



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İMMUNMODULATUAR TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN
RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ
HASTALARININ DEPRESYON, ANKSİYETE VE YORGUNLUK
ÖLÇEKLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdulrahim BAĞMANCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TOKAT

2020



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İMMUNMODULATUAR TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN
RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ
HASTALARININ DEPRESYON, ANKSİYETE VE YORGUNLUK
ÖLÇEKLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abdulrahim BAĞMANCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Dürdane AKSOY

TOKAT
2020

ONAY

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Nöroloji Anabilim dalında araştırma görevlisi Dr.Abdulrahim BAĞMANCI'nın 19-KAEK-066 proje numaralı “İmmunmodulator tedavi alan ve almayan Relapsing Remitting Multipl Skleroz hastalarının Depresyon, Anksiyete ve Yorgunluk ölçekleri ile değerlendirilmesi” adlı tez konusu Gaziosmanpaşa üniversitesi etik kurul başkanlığınca görüşülmüş ve 05.03.2019 tarihli kararı ile uygun görülmüştür.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi, deneyim ve tecrübelerini benden esirgemeyen ve çok değerli fikirleriyle tez çalışmama yön veren değerli hocam Prof. Dr. Dürdane Aksoy'a, engin bilgisiyle yolumuza hep ışık tutan Prof. Dr. Semiha Gülsüm Kurt'a, eğitimime çok değerli katkıları olan anabilim dalında görev alan değerli hocalarım Doç. Dr. Betül Çevik ve Dr.Ögr.Üyesi Orhan Sömbül'e, rotasyonlarım esnasında bilgi ve deneyimlerinden fayda gördüğüm çok değerli hocalarıma öncelikle teşekkürü borç bilirim.

Dört yıl süresince beraber çalışma olanağı bulduğum bölümümüzün değerli doktor, tekniker, hemşire ve yardımcı personellerine de ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

İlkokuldan, uzmanlık eğitimimin sonuna kadar desteklerini benden esirgemeyen çok değerli aileme ve çalışma hayatımda her zaman arkamda bitmeyen bir enerjiyle duran değerli eşime teşekkür ederim.

Dr. Abdulrahim BAĞMANCI

ÖZET

İmmunomodulator tedavi alan ve almayan Relapsing Remitting Multipl Skleroz hastalarının Depresyon, Anksiyete ve Yorgunluk ölçekleri ile değerlendirilmesi

Dr.Abdulrahim BAĞMANCI, Nöroloji Anabilim Dalı, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat, 2020

Multiple skleroz (MS) santral sinir sisteminde ak madde daha fazla olmak üzere, derin gri maddeyi ve kortekside etkileyebilen demiyelinizan plaklarla ve akson hasarıyla karakterize kronik, otoimmün, demiyelinizan, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir santral sinir sistemi hastalığıdır.

MS tanısı esas olarak klinik bir tanıdır, semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak tanı konulur.

MS tedavisinde; atak tedavisi, koruyucu tedavi, semptomatik tedavi ve rehabilitasyon tedavisi uygulanmaktadır.

MS'li hastalarda en sık görülen şikayetlerden biri olan yorgunluk yaklaşık %78 oranında görülmektedir. Ayrıca MS'li bireylerin yaklaşık %80'inde başta anksiyete ve depresyon olmak üzere en az bir ruhsal belirti gözlenmektedir. Çeşitli çalışmalar MS'li hastalarda %34 oranında anksiyete görülme sıklığı rapor etmektedirler.

Bu çalışmadaki amaç; MS'de İmmunomodulator tedavi alan ve herhangi bir tedavi almayan Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) tanılı hastaların depresyon, anksiyete ve yorgunluk oranlarının ilgili ölçeklerle değerlendirilerek bu durumların birbiri ile ilişkisini belirlemek, arkasından MS'de tedavi için kullanılan ilaçların depresyon, anksiyeteyi ve yorgunluğu ne ölçüde etkilediğini araştırmaktır. Çalışmaya McDonald kriterlerine göre MS tanısı konmuş 123 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya RRMS tanısı konulmuş, son 1 yıldır immunomodulator (Fingolimod, Glatiramer Asetat, İnterferon-beta 1a) tedavilerinden herhangi birini alan, EDSS skoru 5' in altında olan RRMS hastaları ile; en az 1 yıldır MS kliniği ve tanısı olup herhangi bir tedavi almayan hastalar dahil edildi. Fingolimod kullanan 30, Glatiramer Asetat

kullanan 31, İnterferon-beta 1a kullanan 31 ve immunmodulator tedavi almayan 31 hasta olmak üzere toplam 123 hasta çalışmaya alındı. Depresyon tanısı için Beck Depresyon Envanteri (BDE) ve Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADÖ-MADRS), anksiyete tanısı için Beck Anksiyete ölçeği, yorgunluk tanısı için ise Yorgunluk Şiddet Ölçeği (Fatigue Severity Scale-YŞÖ) kullanıldı.

Çalışmaya alınan 123 hastanın 49'unda (%39,8) Beck depresyon ölçeği puanına göre depresyon varken, 74 hastada (%60,2) depresyon yoktu. Tedavi almayan hasta grubunda 20 hastada (%64,5) Beck depresyon ölçeği puanına göre depresyon saptanmamışken, 11 hastada (%35,5) depresyon saptandı. Tedavi alan grup ile herhangi bir tedavi almayan grup arasında Beck depresyon ölçeği skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Beck depresyon ölçeği skorları ilaç türlerine göre farklılık göstermemekte idi ($p=0,391$). Anksiyete şiddeti ölçeği ortalama değerleri de ilaç kullanma durumuna göre istatistiksel olarak farksızdı ($p>0,05$). Anksiyete ortalama değerleri ilaç türlerine göre farklılık göstermemekteydi ($p=0,672$). Çalışmamızda ilaç tedavisi alan ve herhangi bir tedavi almayan hastalar arasında yorgunluk şiddeti ölçeği değerleri farklılık göstermedi ($p>0,05$). Yine Yorgunluk şiddet ölçeği skorlarında kullanılan ilaç türleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,667$).

Sonuç olarak farklı immunmodulator tedaviler alan ve almayan RRMS hastalarını değerlendirdiğimiz bu çalışmanın sonuçları depresyon, yorgunluk, anksiyete semptomları açısından grupların birbirlerinden farklı olmadığını; bu semptomların daha ziyade MS hastalığının süresi ve şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. MS'de saptanan yorgunluk ve psikiyatrik semptomlar nörolojik semptomlar kadar önemlidir ve hastalığa bütüncül yaklaşmamızı gerektirmektedir.

Anahtar kelimeler: Multiple Skleroz, depresyon, anksiyete, yorgunluk

ABSTRACT

Evaluation of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients with or without immunomodulatory therapy with Depression, Anxiety and Fatigue scales

Dr.Abdulrahim BAĞMANCI, Department of Neurology, Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Tokat, 2020

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, autoimmune, demyelinating, inflammatory and neurodegenerative central nervous system disease characterized by more of the white matter in the central nervous system, with demyelinating plaques that can affect the deep gray matter and cortex, and axon damage.

The diagnosis of MS is mainly a clinical diagnosis, with the symptoms and signs taking into account the clinical course of the disease.

In the treatment of MS; attack treatment, preventive treatment, symptomatic treatment and rehabilitation treatment are applied.

Fatigue, which is one of the most common complaints in patients with MS, is seen at approximately 78%. In addition, approximately 80% of individuals with MS have at least one mental symptom, primarily anxiety and depression. Various studies report a 34% incidence of anxiety in MS patients.

The purpose of this study; To determine the relationship between depression, anxiety and fatigue rates of patients diagnosed with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) who received immunomodulatory treatment in MS and who did not receive any treatment. 123 patients diagnosed with MS according to McDonald criteria were included in the study. RRMS patients who have received any of the immunomodulatory (Fingolimod, Glatiramer Acetate, interferon beta 1a) treatments for the past 1 year and whose EDSS score is below 5, and the patients who had been diagnosed with MS at least 1 year and did not receive any treatment were included. A total of 123 patients, including 30 using fingolimod, 31 using Glatiramer Acetate, 31 using Interferon-Beta 1-a and 31 without immunomodulatory therapy, were included in the study. Beck Depression Inventory (BDI) and Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADÖ-MADRS) were used for the diagnosis of depression, Beck Anxiety Scale for the diagnosis of anxiety and Fatigue Severity Scale-YŞÖ for the diagnosis of fatigue.

While 49 (39.8%) of 123 patients included in the study had depression according to Beck depression scale score, 74 patients (60.2%) did not have depression. While 20 patients (64.5%) did not receive any depression according to the Beck

depression scale, no depression was detected in 11 patients (35.5%). No statistically significant difference was found between the treated group and the non-treated group according to the Beck depression scale score ($p > 0.05$). Beck depression scale scores did not differ according to drug types ($p = 0.391$). The mean values of the anxiety severity scale were also statistically different according to the drug use status ($p > 0.05$). The mean anxiety values did not differ according to drug types ($p = 0.672$). In our study, the values of fatigue severity scale did not differ between patients who received drug therapy and did not receive any treatment ($p > 0.05$). Again, there was no statistically significant difference in terms of drug types used in Fatigue severity scale scores ($p = 0.667$).

As a result, when comparing RRMS patients with and without different immunomodulatory treatments, the groups were not different in terms of depression, fatigue and anxiety symptoms; suggests that these symptoms may be related more to the duration and severity of MS disease. Fatigue and psychiatric symptoms detected in MS are as important as neurological symptoms and require us to take a holistic approach to the disease.

Keywords: Multiple Sclerosis, depression, anxiety, fatigue

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MULTİPLE SKLEROZ.....	3
2.1.1.Tanımı Ve Tarihçesi	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyoloji.....	5
2.1.4.Patogenez.....	6
2.1.5.MS'in Klinik Tipleri.....	7
2.1.6. Klinik Bulgular.....	11
2.1.6.1 Duyusal Belirtiler.....	11
2.1.6.2 Motor Belirtiler.....	12
2.1.6.3 Beyinsapı Belirtileri.....	12
2.1.6.4 Görsel Belirti ve Bulgular.....	13

2.1.6.5 Serebellar Belirti ve Bulgular.....	13
2.1.6.6 Bilişsel ve Psikiyatrik Bulgular	14
2.1.6.7 Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları.....	14
2.1.6.8 Mesane, Barsak ve Seksüel Bozukluklar.....	15
2.1.6.9 Paroksizmal Bulgular ve Hareket Bozukluklar.....	15
2.1.6.10 Nöbet.....	16
2.1.6.11 Otonomik Bozukluklar.....	16
2.1.6.12 Ağrı	16
2.1.7.MS’de Klinik Gidiş Ve Prognoz.....	17
2.1.8.Multiple Sklerozda Tanı Yöntemleri.....	17
2.1.9.Ayırıcı Tanı.....	25
2.1.10. Multiple Sklerozda Tedavi	26
2.2. Multiple Skleroz Ve Yorgunluk(Fatigue).....	35
2.2.1.MS’te Yorgunluk.....	35
2.2.2.Yorgunlukta Önerilen Tedaviler.....	38
2.3. Multiple Skleroz Ve Depresyon.....	39
2.3.1.MS’de Depresyon Tanısı.....	40
2.3.2.MS’de Depresyon Prevelansı.....	41
2.3.3.MS’de Depresyonun Etyolojisi	41
2.3.4.MS’de Depresyonun Patofizyolojisi.....	41
2.3.5.MS’de Depresyon Ve Beyin Lezyonlarının Lokalizasyonu.....	42

2.3.6.MS Tedavisinin Depresyon İle İlişkisi.....	42
2.3.7.MS’de Depresyon Tedavisi.....	43
2.4. MS’de Anksiyete.....	44
3. MATERYAL VE METOD.....	45
3.1.İstatistiksel Yöntemler.....	48
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ.....	75
7. KAYNAKLAR.....	77
EKLER.....	92

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. MS tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikler.....	18
Tablo 2. Revize McDonald tanı kriterleri.....	23
Tablo 3. McDonald 2017 kriterleri(Thompson ve arkadaşları).....	24
Tablo 4. MS tanısında kırmızı bayraklar.....	25
Tablo 5. Enjektabl ajanların uygulama dozu, yan etki ve karşılaştırmalı çalışmalar	29
Tablo 6. Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması.....	51
Tablo 7. Çalışma durumuna göre karşılaştırmalar.....	52
Tablo 8. Gruplara göre MS ve ilaç yıl değerlerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 9. MS yılı ile ilişkilerin incelenmesi.....	53
Tablo 10. Gruplar arasında anksiyete, depresyon, yorgunluk şiddeti ve Madrs ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 11. Gruplara göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs sınıflarının karşılaştırılması	55
Tablo 12. Gruplara göre anksiyete, depresyon, yorgunluk varlıklarının Karşılaştırılması.....	56
Tablo-13 İlaç kullanan gruplara göre depresyon, yorgunluk ve anksiyete varlıklarının karşılaştırılması.....	56
Tablo 14. Cinsiyet ve İlaç kullanma durumlarına göre anksiyete, depresyon, yorgunluk şiddeti ve Madrs ortalama ve standart sapma değerleri.....	57
Tablo 15. Cinsiyet ve İlaç kullanma durumlarına göre anksiyete, depresyon, yorgunluk şiddeti ve Madrs ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 16. Eğitim düzeyine göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs puanlarının karşılaştırılması.....	58

Tablo 17. Eğitim düzeyine göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs sınıflarının karşılaştırılması.....	59
Tablo 18. Yaşanılan yere göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs puanlarının karşılaştırılması.....	59
Tablo 19. Yaşanılan yere göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs sınıflarının karşılaştırılması.....	60
Tablo 20. Gelir düzeylerine göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs sınıflarının karşılaştırılması.....	61
Tablo 21. Çalışma durumuna göre karşılaştırmalar.....	61
Tablo 22. Yaş gruplarına göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs puanlarının karşılaştırılması.....	62
Tablo 23. Yaş gruplarına göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs sınıflarının karşılaştırılması.....	63
Tablo 24. Gelir düzeyine göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs puanlarının karşılaştırılması.....	64
Tablo 25. Sigara kullanımına göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs puanlarının karşılaştırılması.....	65
Tablo 26. EDSS puanına göre karşılaştırmalar.....	66
Tablo 27. EDSS ile ilişkilerin incelenmesi.....	66

KISALTMALAR

ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomyelit
AFAS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ANCA	: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody
BAEP	: İşitsel Uyarılmış Potansiyel
BDI	: Beck Depresyon Testi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
EBV	: Epstein Barr Virüs
EDSS	: Genişletilmiş Özürlülük Skalası
FLAIR	: Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging
Gd	: Gadolinyum
IEF	: İzoelektrik Foküsleme
Ig	: İmmünglobülin
İVİG	: İntra Venöz İmmünglobulin
İMT	: İmmünmodülatör tedavi
İNF	: İnterferon
İNO	: İnternükleer oftalmopleji
IgG	: İmmünglobulin G
MS	: Multipl skleroz
NMO	: Nöromiyelitis Optika
OKB	: Oligoklonal Bant
ON	: Optik Nörit
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
RPMS	: Relapsing Progresif Multipl Skleroz
RRMS	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SEP	: Somatosensöryel Uyarılmış Potansiyel

SPMS	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SPMS	: Sekonder progresif multiple skleroz
SSS, MSS	: Santral (Merkezi) Sinir Sistemi
SSPE	; Subakut Sklerozan Panensefalit
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyel



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminde ak madde daha fazla olmak üzere, derin gri maddeyi ve korteksi de etkileyebilen demiyelinizan plaklarla ve akson hasarıyla karakterize kronik, otoimmün, demiyelinizan, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir santral sinir sistemi hastalığıdır (1,2). MS, etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamakla birlikte; genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin beraberce rol oynadığı düşünülen heterojen, kompleks ve multifaktöryel etyolojiye sahip bir hastalık olarak düşünülmektedir (3).

20-40 yaş grubunda, özellikle kadın cinsiyette erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. Ataklar şeklinde seyreden hastalıkta başlangıçta ataklar ya tamamen iyileşir yada hafif bulgularla seyrederken; tekrar eden ataklarla kalıcı nörolojik defisitler gelişebilir. Hastaların %80-85'inde Relapsing-Remitting MS tipinde başlangıç görülür (4).

MS tanısı esas olarak klinik bir tanıdır, semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak tanı konulur. Hala kesin tanı koyduran bir laboratuvar yöntemi yoktur. Fakat MRG, BOS incelemesi ve uyarılmış potansiyeller(beyin sapı uyarılmış potansiyel-BAEP, görsel uyarılmış potansiyel-VEP, somatosensoriyal uyarılmış potansiyel-SEP) tanıya ulaşmada katkıda bulunmaktadır (5).

MS tedavisinde; atak tedavisi, koruyucu tedavi, semptomatik tedavi ve rehabilitasyon tedavisi uygulanmaktadır.

MS'li hastalarda depresyonun merkezi sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak gelişen bir organik affektif bozukluk mu yada kronik bir hastalığa bağlı gelişen bir tablo mu olduğuyla ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır (6,7). Her iki görüşü de destekleyen çalışmalar mevcuttur. MS'li hastalarda beyin lezyonlarının lokalizasyonu, tedavi için kullanılan interferonlar, psikososyal faktörler, hastanın özürlülük derecesi gibi depresyonu etkileyen çok sayıda faktör mevcuttur. MS'de depresyonun

etyolojisini tam olarak aydınlatmak oldukça zor gibi görülmektedir. MS'li bireylerde nörolojik bulgular dışında en sık görülen şikayetlerden biri olan yorgunluk yaklaşık %78 oranında görülmektedir (8). Hastaların %75-95'i tarafından en fazla özürnlülük yaratan semptomlardan biri olduğu belirtilmiştir (9). Yorgunluğun depresyonla yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yorgunluk ve depresyondan birinin varlığı ve şiddeti diğerinin görünür olmasını engelleyebilmektedir (10).

Bu çalışmada, MS'de tedavi için kullanılan immunmodulator ilaçların hastalardaki depresyon, anksiyete, yorgunluğun varlığı ve şiddeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Depresyon tanısı için Beck Depresyon Envanterini (BDI) ve Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADÖ-MADRS), anksiyete tanısı için Beck Anksiyete ölçeği, yorgunluk tanısı için ise Yorgunluk Şiddet Ölçeğini (Fatigue Severity Scale - YŞÖ) kullandık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.MULTİPLE SKLEROZ

2.1.1.Tanımı Ve Tarihçesi

Multiple skleroz (MS) santral sinir sisteminde ak madde daha fazla olmak üzere, derin gri maddeyi ve korteksi de etkileyebilen demiyelinizan plaklar ve akson hasarıyla karakterize, kronik inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır (1). Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun MS’te ortaya çıkan irreversibl nörolojik dizabilitenin temel nedeni olduğu artık aşikar bir bilgidir. Bu verilerin ışığında MS; kronik, otoimmün, demiyelinizan, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir santral sinir sistemi hastalığı olarak tanımlanmaktadır (2).

MS’in tanınması ve bu alanda yapılan çalışmalar 1830’lu yıllarda Jean Cruveilhier’in MS lezyonlarını tanımlaması ve 1835 yılında patoloji atlasında yayınlaması ile başlamıştır (11,12). Fakat MS ile özdeşleşen ilk isim Jean Martin Charcot’tur. MS tanı kriterlerini tanımlayan ilk kişi olan Charcot, intansiyonel tremor, nistagmus gibi diğer nörolojik semptomları da tanımlamıştır (11,12). MS için ilk kez doğru tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılması ve definite (kesin) MS, probable (muhtemel) MS ve possible (mümkün) MS olmak üzere MS’in üç gruba ayrılması 1954 yılında Millar ve Allison tarafından yapılmıştır (11). 1965 yılında MS’ in başlangıç yaşı, MS semptomlarının çeşitliliği, lezyonların multipl olması ve ailesel özelliğinin olması gibi özellikler tanımlanarak MS’de önemli bir adım atılmıştır. MS tanısında büyük değişiklikler yapılması ve yeni tanı kriterleri belirlenmesi Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)’nin kullanıma girmesiyle sağlanmış oldu (13, 14).

2.1.2.Epidemiyoloji

20-40 yaş grubunda, özellikle kadın cinsiyette en sık karşılaşılan nörolojik hastalık olan MS; en sık görüldüğü kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da prevalans 800-1000'de 1 gibi yüksek değerlerdeyken, hastalığın seyrek görüldüğü Ekvator ve kutup bölgelerinde prevalans 1/100.000 gibi düşük değerlere inmektedir (15).

Tüm dünyada yaklaşık 2 milyon, ABD'de ise yaklaşık 300.000 insanı etkilediği tahmin edilmektedir (16). Kuzey Avrupa, ABD'nin kuzey bölgeleri, Kanada, Avustralya güneyi ve Yeni Zelanda yüksek prevalans; Asya, Meksika, Güney Amerika'nın kuzeyi ve Kolombiya düşük prevalans bölgesi olarak belirtilmiştir (17). MS'in Türkiye'deki prevalansı için geniş çaplı prevalans çalışması olmamakla birlikte Türkiyenin orta risk grubunda olduğu tahmin edilmektedir.

MS ilk dekatlarda ve 7.dekattan sonra oldukça nadir görülen bir hastalıktır (18). Kadınlarda erkeklere oranla ortalama başlangıç yaşı 5 yıl daha erkendir (19). Relapsing Remitting MS (RRMS), ortalama 25-30'lu yaşlarda daha erken başlamakta ve 40-49'lu yaşlarda sekonder progresif MS (SPMS) formuna dönüşmektedir. Primer progresif MS (PPMS) ise ortalama 39-41'li yaşlarda başlamaktadır (18).

MS, genç yaş grubunda nontravmatik Merkezi Sinir Sistemi hastalıkları içinde en sık kalıcı engelliliğe yol açan hastalık olarak ön plana çıkmaktadır (20). Erkeklere göre kadınları daha sık olarak etkilemektedir. 1955-2000 yılları arasında yapılan 28 epidemiyolojik çalışmanın sonucuna göre kadın: erkek oranının zaman içinde 1.4:1'den 2.3:1'e yükseldiği görülmüştür (21).

2.1.3.Etyoloji

MS'in etyolojisi, halen tam olarak aydınlatılamamakla birlikte genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin beraberce rol oynadığı düşünülen heterojen, kompleks ve multifaktöryel bir etyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir (3).

Genetik yakınlık kanıtları, ailesel MS vakalarından elde edilmektedir. Birinci derece akrabalar için yaşam boyu risk %5, monozigot ikizlerde MS gelişim riski %25, çift yumurta ikizlerinde ise MS gelişim riski %5 olarak tahmin edilmektedir. İkiz çalışmaları; non-Mendelian geçiş paterninde, immünolojik, nöroprotektif ve miyelin-ilişkili genler arasında karmaşık ilişkilerin varlığını göstermektedir (22). Kuzey Avrupa'da MS ile HLA-DRB5*01:01,HLA-DRB1*15:01, HLA-DQB1*06:02 arasında ilişkiler saptanmış ve en güçlü genetik risk HLA-DRB1*15:01 allel olarak belirlenmiştir (23).

Son yıllarda seroepidemiolojik ve patolojik çalışmalar erişkinlerde Herpes virüs ailesi ile (HSV, VZV, HHV-6, EBV, CMV) karşılaşmanın MS gelişim riskini artırdığını göstermiştir.

Epstein-Barr virüs (EBV), Santral sinir sisteminin persistan virüs enfeksiyonu ya da immünopatolojik yanıtın direkt ya da otoimmünite aracılığı ile tetiklenmesi konusunda son zamanlarda en güçlü aday olarak gösterilmektedir (24). EBV, dünya popülasyonunun %95'ini etkiler ve 4 yaş öncesi primer enfeksiyon asemptomatik olarak geçirilir. Erişkin yaşlarda ise %40-50 oranında primer enfeksiyon, enfeksiyöz mononükleoz şeklinde görülmektedir. Bu hastalarda MS gelişim riski 2-3 kat daha fazladır. Oysa EBV negatif olgularda MS gelişim riski çok düşüktür (25). Erişkin MS'de serum ve BOS'ta bakılan EBV antikoru (Anti-EBNA) kontrollere göre 4 kat fazla bulunmuştur (26).

Sigaranın MS için bir risk faktörü olup olmadığı konusu uzun zamandan beridir tartışılmakla birlikte, sigara içenlerde MS gelişme riski içmeyenlerden yüksek bulunmuştur. Sigaranın eksaserbasyonu tetiklediği ve klinik izole sendromdan klinik

kesin MS'e dönüşümde bir risk faktörü olduğu fakat hastalığın progresyonu üzerinde net etkisi olmadığı bildirilmiştir (27).

Sonuç olarak; demiyelinizasyona neden olan kesin çevre olaylarının ne olduğu bilinmemekle birlikte, Epstein-Barr Virüsü (EBV) enfeksiyonu, sigara içmek, çocukluk çağı obezitesi ve düşük D vitamini seviyesinin yanı sıra diyet, iklim koşulları, sosyokültürel düzey, meslek gibi birçok durumun da MS hastalığını etkileyebileceği ifade edilmiştir (28,29, 30).

2.1.4.Patogenez

MS'in patogeneğinde, birden çok gen ve aynı şekilde birden çok çevresel faktörün karşılıklı karmaşık etkileşimleri söz konusudur (31). MS hastalığının, akut inflamatuvar lezyonlar ve buna bağlı kan beyin bariyerinin (KBB) yıkımı ile başladığı düşünülmektedir (32). Aktive T hücreleri kan beyin bariyerini; integrinler, selektinler ve matriks metalloproteinazlar (MMP) aracılığı ile aşarak Merkezi Sinir Sistemi içine girerler. Merkezi Sinir Sistemine lökosit girişi başta KBB üzerinden olmak üzere, koroid pleksus üzerinden BOS'a geçiş ve postkapiller venüllerden Virchow-Robin aralıklarına geçiş yolları ile olmaktadır (33,34). SSS'ye girerek venlerin çevresinde biriken aktive T hücreleri; interlekin 1, 2, 6, 15, tümör nekroz faktör (TNF) alfa ve interferon gama salarak inflamatuvar reaksiyonları başlatırlar (35). Bu reaksiyonla birlikte T lenfositler, makrofajları da aktive ederek hem miyelinin fiziksel olarak hasarlanmasına hem de, TNF alfa, reaktif oksijen radikalleri gibi mediatörler aracılığı ile komplemanı uyarak demiyelinizasyona yol açar (36).

MS'te; başta miyelin bazik protein (MBP) olmak üzere, miyelin oligodentrosit glikoprotein (MOG) ve diğer miyelin proteinleri gibi self antijenlere karşı, spesifik otoreaktif T hücrelerinin otoimmün aktivasyon oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir (37). MS'in patogeneğinde rol alan immün mekanizmaların, Th1 yönündeki farklılaşmanın yanında Th17, regülatör T (Treg) ve B lenfositleri gibi hücreleri ve sitokinleri de kapsadığı bilinmektedir (38).

2.1.5. Multipl Skleroz Klinik Tipleri

-İyi Huylu (Benign) MS

Başlangıçta silik motor ve hafif duyuşal belirtiler veya optik nörit ile ortaya çıkıp tamamen düzelen ve sekel oluşturmada 10-15 yıl gibi uzun zamanda dahi Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeğı (EDSS) skoru 3'ün altında olan hasta grubudur. RRMS'in bir alt grubu olarak da değeriendirilir. Tüm MS hasta grubunda %10-15 civarında olduğı tahmin edilmektedir. Bazen 25 yıldan sonra hastalarda ataklar ve progresyon görülebilir (39).

-Relapsing-Remitting MS (RRMS)

MS hastalarının %80-85'i bu tipte başlar. Ataklar halinde seyreder. Ortalama ilk 5 yıl içinde iyileşme olur veya çok hafif sekeller kalabilmektedir. Bu safhada inflamasyon daha hâkimdir. MRG'de kontrast tutulumu daha fazladır. Akson kaybı ve beyin atrofisi az da olsa görülmektedir.

Değişik serilerde yıllık atak oranı % 0,1-0,85 gibi düşük oranda bildirilmiştir. İlaç çalışmalarında plasebo kolunda yıllık atak oranı % 1,3 iken tedavi kolunda ise % 0,87 olarak rapor edilmiştir (40).

Ataklar genel olarak saatler veya günler içerisinde oluşurken nadiren de inmeye benzer şekilde akut gelişebilir. İyileşme bazen haftalar bazende aylarca uzayabilir. Hastaların %85'i 2 ay içerisinde tamamen iyileşirken, 3. ayda hastaların %30,6, 6. ayda ise %10'u iyileşir.

Hastalık aktivitesini takip açısından MRG iyi bir araçtır. MRG'de gadolinyum kontrast tutulumu 4-6. haftalara kadar devam etmektedir (39).

Doğal seyrinde hastalık genel olarak yavaş ilerlerken, RRMS'lilerin yarısında semptomların başlamasından tek destekle yürüme dönemine kadar geçen süre 15 yıldır (41). Fakat birçok RRMS hastası, ilerleyen dönemlerde SPMS tipine dönüşmektedir (42).

-Sekonder Progressif MS (SPMS)

Başlangıcı RRMS gibiysen daha sonra atak sıklığında azalma olup hastalıkta progresyon görülmektedir. RRMS'li hastaların 25 yıllık takiplerinde hastaların %50'sinden fazlası progresif faza geçerler. Bu faza geçiş ilk semptomdan 19 yıl sonra, MS tanısından ise yaklaşık 12 yıl sonra olmaktadır (43).

RRMS'in SPMS'e dönüşeceğini gösteren bir kriter maalesef yoktur. SPMS tanısı genellikle retrospektif olarak konulmaktadır (44). Bu safha nörodejenerasyonun ön planda olduğu, beyin volümünün azaldığı ve MRG'de kontrastlanmanın az görüldüğü bir dönemdir (39).

-Relapsing Progressif MS (RPMS)

Tam iyileşmenin izlenmediği ataklarla ve relapslar arasındaki dönemlerde progresyonun görüldüğü MS formudur (46, 47, 48). Başından itibaren progressif seyrinden dolayı PPMS'in alt grubu gibi değerlendirilmektedir (49). MS'e ait relapsların olduğu, beraberinde tamamen düzelme izlenmeyen progresif gidişli bir patern olan bu form %5'ten az görülür (47, 48).

-Primer Progressif MS (PPMS)

PPMS; hastalığın başlangıcından itibaren sinsi bir şekilde ilerlediği, klasik RRMS ataklarının görülmediği formdur. Bu formun tanısı hastalığın kliniği ve takipte hastalığın seyri ile konulur. RRMS ile PPMS'i birbirinden ayıracak bir MRG bulgusu yoktur. Tüm MS hastalarında %10-15 oranında görülür. En sık görülen klinik bulgusu paraparezi ve seviye vermeyen duysal bulguları barındıran spinal kord sendromudur

(50). MRG’de halkasal lezyonlar görülebilen bu grup hastalar, RRMS hastalarına oranla daha geç başlangıçlı, daha yüksek rezidüel dizabilite oranı olan ve daha kötü progrozlu hastalardır (45).

-Marburg Tipi MS

Birkaç ay gibi kısa süre içerisinde progresif seyirle ileri derecede özürlülük yaratan veya ölümle sonuçlanan MS varyantıdır (39).

-Radyolojik İzole Sendrom (RİS)

MS’e ait herhangi bir şikâyeti ve bulgusu yokken, başka nedenlerle çekilen MR görüntülemelerde MS’i telkin eden lezyonları olan hasta grubudur (46).

MS’te Tanımlanan Yeni Klinik Seyir Tipleri

MS klinik tipleri Lublin ve arkadaşları tarafından 2013 yılında klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç başlık altında tanımlanmıştır. Bu temel seyirler içerisinde hastalık aktivitesinin (atak gelişmesi, MR de lezyon aktivitesi) ya da hastalık ilerlemesi/özürlülüğün giderek artması hastalığın alt seyirlerini belirlemede önem kazanmıştır. Progresif relapsing terimi artık kullanılmamaktadır, çünkü bu hastalar progresif-aktif hastalar grubu içine alınmıştır. KİS, MS fenotipleri arasına sokulmuştur. Radyolojik izole sendrom hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak belirlenmemiştir.

-Klinik İzole Sendrom (KİS)

İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MR’de MS’i düşündüren semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözlendiği, SSS’nin

enflamatuvar-demyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır. Zaman içinde MS gelişen hastaların %85'inde klinik başlangıç tek bir ak madde lezyonuna bağlı akut veya subakut bir nörolojik bozuklukla karakterizedir. Bu durum klinik izole sendrom (KİS) olarak adlandırılmaktadır. MS tanısı için gerekli olan SSS'de mekanda ve zamanda dağılım kriterlerini karşılayan MRG lezyonları yoktur. KİS'te hastanın daha önceden demyelinizan hastalık öyküsü ile ilgili hiçbir kanıt yoktur (47). MRG lezyonu görülen KİS hastaları için uzun dönemde (>10 yıl) MS gelişme riski %60'ın üzerinde iken; MRG lezyonu görülmeyen KİS hastaları için uzun dönemde MS gelişme riski yaklaşık %20 olarak bulunmuştur (48, 49,50).

BOS'ta oligoklonal bantların varlığı ile gösterilen anormal B-hücre cevabı, KİS'li hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülür ve MS gelişim riskini arttırmaktadır (39).

- Ataklarla seyreden MS (RRMS)

Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur. Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez.

- Aktif RRMS
- Non-aktif RRMS

- Progresif seyreden MS

Hastalık seyri sırasında özürlülüğün eklendiği seyirdir. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürlülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem gözlenebilir. Başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir özürlülük artışı gözlenebilir veya iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir.

- Aktif, progresif
- Aktif, non-progresif
- Non-aktif, progresif
- Non-aktif, non-progresif (stabil hastalık)

Aktif hastalık; klinik olarak tam düzelen ya da sekel bırakan atakların olduğu ve/veya manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır.

Benign MS ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize, MRG’de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra “Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği” (EDSS) skorları ≤ 3 olan hastalar benign MS olarak kabul edilir (51).

2.1.6. Klinik Bulgular

2.1.6.1 Duyusal Belirtiler

MS’in başlangıç bulgularının çoğunluğunu duysal belirtiler oluşturmaktadır. MS’de en sık görülen belirti olan duysal belirtiler erken belirti olarak %20-55 oranında görülürken, MS’in seyri boyunca %50-70 oranında görülmektedir (52). Uyuşukluk, ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozuklukları iğnelenme, yanma hissi, bazen Brown-Sequard tipi duyu bozukluğu görülebilir. Genellikle bu tip semptomlar hekim ve hasta tarafından önemsenmez veya ihmal edilir. Vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma arka kordon derin duyu yollarının tutulumuna bağlı olarak görülürken; ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozuklukları ise lateral ve anterior spinotalamik traktus tutulumuna bağlı görülmektedir. Servikal spinal kordun posterior kolumnayı tutan hastalıklarında görülen Lhermitte belirtisi (başın fleksiyonu ile gövdeye ve bacaklara doğru yayılan elektriklenme hissi) en çok MS’de görülmektedir (53,54). Ancak Lhermitte bulgusu MS’e özgü değildir. Servikal bölgedeki inflamasyonda, disk ve tümör basılarında da görülebilmektedir. MS hastalarında kol ve bacaklarda yanıcı, batıcı tarzda olan nöropatik ağrı da sık görülen bir duysal belirtidir. Spastisite nedeniyle bacaklarda ağrı, kramp sık görülebilirken, radiküler ağrı herhangi bir bası olmaksızın gelişebilir. Osteoporoz nedeniyle de ağrı oluşabilir.

MS hastalarında baş ağrısı ile MS arasında bir ilişki olmamasına rağmen periaquaduktal gri bölgede yeni soliter lezyonlar şiddetli akut baş ağrısı

yapabilmektedir. İnterferon tedavisi gören MS hastalarında ilaca bağılı olarak gerilim tipi baş ağrısı ve migren sıklığında artma görölmektedir (55,56).

2.1.6.2 Motor Belirtiler

İlk atakta hastalarda %30-40 oranında kortikospinal yol tutulurken, kronik dönemde bu oran %62'ye kadar çıkmaktadır. Paraparezi görölme sıklığı kollardaki güçsüzlükten daha fazladır (57, 58).

Piramidal yol tutulumuna bağılı olarak motor güç kaybı görölmektedir. Spastisiteye daha sık olarak bacaklarda rastlanır ve ağır spastik parapareziye yol açar. Spastisiteye bağılı spazm, sertlik, kramp ve ağrı görölür. Spastik paraparezi sebebiyle bel ağrısı olabilir. Bazı hastalarda interferon tedavisinden sonraki günlerde sitokinlerin direk etkisi ile ya da nöronal eksitabilite etkileri nedeniyle spastisite şikayetinde artış görölebilmektedir. Derin tendon refleksleri artar, patolojik refleks alınır. Kas atrofi MS hastalarında beklenen bir bulgu değildir, fakat ileri dönemde immobiliteye bağılı hastalarda el ve kalça kaslarında atrofi gözlenebilir (59). Omurilikten çıkan sinir köklerinin (radiks) demyelinizasyonuna bağılı olarak yaygın atrofiler görölebilmektedir (59).

2.1.6.3 Beyinsapı Belirtileri

Oküler motilite bozukluklarına çok sık rastlanmaktadır. Horizontal düzlemde görölen nistagmus sık olup %50-60 oranında görölmektedir. Bazen görmede bulanıklık ve diplopi gibi şikayetler olabilir. MS'inkarakteristik belirtilerinden birisi de, 3, 4.ve 6. kranial sinir nukleuslarını birleştiren medial longitudinal fasikulus (MLF) tutulumuna bağılı olarak izlenen ve etkilenen tarafta içe bakış kısıtlılığı (addüksiyon kısıtlılığı) kontralateral tarafta disosiyasyon nistagmus bulguları veren internükleer oftalmopleji (İNO) olarak tanımlanmaktadır. MS'de 9. ve 10. kranial sinir tutulumuna bağılı nazone konuşma, patlayıcı tarzda ve sarhoşvari şekilde konuşma görölürken dizartri ve disfaji medullada vagus sinirinin tutulumunu gösterir. Psödobulber belirtiler bilateral kortiko-spinal yol etkileniminde görölür. Spastik kuadriparezi kortikospinal yolların beyin sapında tutulumuna bağılı olarak oluşabilirken, bu durum serebellar

bağlantıları da tutarak ekstremit ve gövde ataksisine neden olabilmektedir (57,58, 60).

Fasial paralizi oluşursa genelde santral tipte olmaktadır. Trigeminal nevralji genç bir erişkinde sıklıkla erken bir belirtidir. İşitme bozukluğuna nadiren rastlanmaktadır (57).

2.1.6.4 Görsel Belirti ve Bulgular

MS'in en sık belirtilerinden birisi de %15-24 oranında görülen optik nörittir. Genelde tek taraflı görme kaybı ile birlikte olan fotofobi ve göz hareketleri ile artan ağrı görülebilir. Göz bakısında görme keskinliği azalır, renkli görmede bozulma olabilir. Detaylı görme alanı muayenesinde santral skotom görülebilir. Total görme kaybı nadiren olmaktadır. Göz bulguları genelde iyileşir. Sıklıkla geçirilmiş optik nörit veya retrobulber nöritte izlenen afferent pupil defekti ile karakterize olan Marcus Gunn pupil görülebilir. Multipl sklerozda optik nörit, makülopapüler demetin demiyelinizasyonuna bağlı temporal solukluk, üveyit, primer optik atrofi, retinal ven kılıflanması, retinal sinir lif yıpranması, afferent- efferent pupilla defekti, Argyl-Robertson pupillası, optik disk ödemi, çeşitli görme alanı defektleri görülebilir. İnternükleer oftalmopleji MS için patognomiktir ve nadiren diğer etyolojilere bağlı görülür (53, 61, 62). Adölesan ve genç erişkinlerin %50'sinde birden başlayan optik nörit sonrası MS geliştiği gözlenmiştir. Optik nörit ile ek semptomların başlaması arasında geçen süre ne kadar uzunsa prognoz o kadar iyidir (63).

2.1.6.5 Serebellar Belirti ve Bulgular

Hastaların % 50'sinde görülen serebellar semptomlar en sık gövde ataksisi şeklinde görülür. Gövde ataksisi vermisin tutulmasıyla oluşmaktadır. Serebellar dizartri, intansiyonel tremor, dismetri ve disdiadokinezi gözlenebilecek durumlar arasındadır (64,65, 66).

2.1.6.6 Bilişsel ve Psikiyatrik Bulgular

En sık yakınma subkortikal lezyonlarla ilişkili olan dikkat, konsantrasyon, hafıza ve problem çözme alanında görülmektedir (57). Bazı vakalarda MS semptomlarına öncülük edebilen depresyon ve bipolar affektif bozukluk MS ile yakından ilişkilidir (67). Hastalık seyri boyunca %75 oranında affektif bozukluklar görülebilmektedir. Nadiren de olsa şizofreni benzeri tablolar, psikotik tablolar ve delüzyonel sendromlar oluşabilmektedir (57). Vakaların yaklaşık %50’de görülen demans, RRMS formunda progresif forma göre daha az kognitif bozuklukla birliktelik gösterir (69). Periventriküler bölgedeki beyaz cevherin demyelinizasyonuna bağlı olarak bu hastalarda konuşma sırasında uygunsuz gülme ve yersiz ağlama gibi duygusal patlamalar görülebilmektedir. Bu durum frontal lob ve talamusu bağlayan inhibitör dopaminerjik yolun bozulmasından kaynaklanmaktadır (68). Kognitif bozukluklar daha çok yürütücü ve epizodik bellek üzerinde etkili olmaktadır, nadir olarak da lisan ve yüksek kortikal fonksiyonlarda kendini göstermektedir (70,71).

2.1.6.7 Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları

Yorgunluk yaklaşık % 85 oranında görülen ve MS’te yaşam kalitesini olumsuz etkileyen sık görülen önemli bir semptomudur. Yapılan araştırmalar yorgunluğun plaklardaki fonksiyonel ve metabolik değişiklikler ya da inflamasyonun direkt etkisiyle müsküler oksidatif kapasitede bozulmadan kaynaklandığını düşündürmektedir. Yüksek atmosferik sıcaklıklar, egzersiz, stres ve uzun fiziksel aktivite ile yorgunluk semptomları artar. Uhthoff fenomeni, vücut sıcaklığındaki küçük artışlarla görmenin veya diğer klinik bulguların kötüleşmesidir. MS’e bağlı yorgunluk, antidepresan ilaçların yan etkisi ve fiziksel yorgunluktan ayırt edilmelidir (47). MS’de oluşan yorgunluk özellikle öğleden sonraları meydana gelirken, depresyona bağlı olan yorgunluk ve bitkinlik ise genellikle sabah saatlerinde başlar (74, 75). MS’de uyku bozukluğu kontrollere göre 3 kat fazla görülmektedir. Suplamente motor alanı tutan lezyonların, uykuyu bozan nokturnal spazma yol açtığı

fikri ileri sürülmüştür (72). Yorgunluk MRG'de lezyon yükü ya da beyin atrofisi ile ilişkisizdir (73).

2.1.6.8 Mesane, Barsak ve Seksüel Bozukluklar

Hastalık seyri boyunca hastaların %77'sinde miksiyon bozuklukları oluşmaktadır. Miksiyon bozuklukları genelde sık idrar yapma, damlama ve yetiştirememiş şeklinde görülmektedir. Detrüsör eksternal sfinkter dissinerjisi idrar retansiyonuna neden olur, buna bağlı üriner enfeksiyon riski artar. Bu durum bazen erkeklerde hidronefroza kadar gidebilmektedir. Bozulmuş mesane kontrolü genellikle spinal kord tutulumuna bağlı görülmektedir (14, 47). İlerlemiş MS'de %39-53 oranında görülen kabızlık önemli bir problem olabilir. Bu durum otonomik disfonksiyona bağlı kolon hareketlerinde yavaşlamaya bağlanmıştır. MS'li erkek ve kadınlarda seksüel disfonksiyona da rastlanmaktadır. Erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük görülebilmektedir. Erkeklerde %40 oranında görülen parsiyel veya komplet erektil impotans sıklıkla kalıcı olmaktadır. Her iki cinsten de libido azalması olabilir. MS'li kadınlarda ise vajinal lubrikasyon olmaması ve vajinal his azalması şeklinde seksüel fonksiyon kaybı bulguları gözlenmektedir (47,76).

2.1.6.9 Paroksizmal Bulgular ve Hareket Bozukluklar

Spastisite; sertlik ve spazm ile karakterize antagonist kas gruplarının istemsiz kasılmaları ile karakterize bir durumdur. Spastisite miyelin ve aksonlarda kayba bağlı oluşabilmektedir. Bu durum sıklıkla akut emosyonel durumların tetiklediği kol, bacak ya da yüz yarısında ortaya çıkan paroksizmal semptomlar olup bu hastalarda bilinç kaybı ya da EEG anormalliği gözlenmez. Bu hipertonic krizler çok ağrılıdır (79).

2.1.6.10 Nöbet

Hastaların %15'inde kortikal yada subkortikal alanlardaki lezyonlardan kaynaklı epileptik nöbet görülmektedir (77). Tonik nöbetler çok karakteristiktir (78). MS'de nöbetleri olan ve zihinsel yeteneklerde progresif bozulması olan hastalar kötü prognoza sahiptirler ve bu hastalar status epileptikusa yatkındırlar (80). Epileptik nöbetlerin olası nedeni; inflamasyon, ödem ve kortikal/jukstakortikal lezyonlara sekonder gelişen demiyelinizasyon olarak tahmin edilmektedir (81).

2.1.6.11 Otonomik Bozukluklar

Anormal terleme, bacaklarda soğukluk hissi, hipotermi, renk değişikliği, solunum yetmezliği, gibi otonomik bulguları olan hastalar nadirde olsa bildirilmiştir (40).

2.1.6.12 Ağrı

Multipl skleroz olgularında %40-65 oranında görülmekte olan ağrının,%10'u akut geri kalanı kronik ağrı şeklinde karşımıza çıkmaktadır (86, 87). Akut ağrı çoğunlukla ani, şiddetli ve yanıcı tarzda olmaktadır. Uzun sürelidir ve radikülopati veya yumuşak doku yaralanması ile karıştırılmamalıdır. Tedaviye dirençli olabilen bu ağrılar genellikle posterior kolon demiyelinizasyonu bağlı görülür ve bu ağrılarda trisiklik antidepresanlar etkili değildir (88).

Baş ağrısı MS hastalarının %60'inde görülebilen yaygın bir problemdir (82). Bu hasta grubunda insidans genel nüfustan daha yüksektir ve migren benzeri, küme tipi yada gerilim tipi baş ağrısı olarak karşımıza çıkar (83). Ayrıca migrenin ilk MS semptomu olarak görülmesi yada alevlenmelerde görülebileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (84-85).

2.1.7.Multipl Sklerozda Klinik Gidiş Ve Prognoz

MS, kliniği gereği heterojen özellik gösteren ve %80-85'i ataklar ve iyileşmelerle seyreden bir hastalıktır. Hastalık seyri hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Hastalık spektrumu günler yada haftalar içerisinde ölümle sonuçlanabilecek fulminan bir seyirden, klinik bulgu olmadan tesadüfen yapılan MRG incelemelerinde saptanan MS plaklarına kadar uzanır (89).

Multipl Sklerozda prognozu olumsuz etkileyen bazı durumlar mevcuttur. Bunlar; erkek cinsiyet, progresif başlangıç, başlangıcın motor semptomlarla olması, serebellar, sfinkterik oluşu, başlangıç yaşının ileri oluşu, ilk 5 yıldaki özürlülük skorunun fazla oluşu, ilk 5 yılda tutulan fonksiyonel sistem sayısının fazla oluşu, ilk 2 epizod arasındaki sürenin kısa oluşu, EDSS 3 ya da 4 aşamasına kısa sürede geliş, ilk epizodun sekelli sonuçlanması olarak sıralanabilir.

2.1.8.Multipl Sklerozda Tanı Yöntemleri

MS tanısı esas olarak klinik bir tanıdır. Semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak tanı koyulmalıdır. Hala kesin tanı koyduran bir laboratuvar yöntemi yoktur fakat MRG, BOS incelemesi ve uyarılmış potansiyeller (beyin sapı uyarılmış potansiyel-BAEP, görsel uyarılmış potansiyel-VEP, somatosensoriyal uyarılmış potansiyel-SEP) tanıya ulaşmada katkıda bulunmaktadır (90). Klinik bulgular, yardımcı tanı yöntemleri ve hasta takipleri ile MS tanısı konulmaktadır.

Tablo 1. MS tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikler

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

Rutin Kan Tetkikleri

Hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, D vitamini, B12, folik asit, vitamin E, homosistein lipid paneli, ANA (>1/320, paternleri), ANA pozitif ise ENA paneli, antifosfolipid antikorlar, VDRL ilk başvuruda yapılması önerilen tetkiklerdir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Konvansiyonel MRG, MS lezyonlarını göstermede en güvenilir yöntemdir. MS protokolünde MRG çekilirken aksiyel T2A, aksiyel FLAIR, Sagittal FLAIR, aksiyel T1, kontrast madde verilerek aksiyel ve koronal T1A çekimleri dâhil edilmelidir. Kontrastlı inceleme 0,1 mmol/kg gadolinium 30 saniye içinde verildikten ve en az 5-10 dakika beklendikten sonra post-kontrast çekim yapılır. Sagittal MRG’de korpus kallozum özel önem taşır. MS lezyonları beyinin her bölgesinde olabilirse de en sık periventriküler beyaz cevheri tutma eğilimindedir. Periventriküler alana ek olarak korpus kallosum, subkortikal bölge, beyinsapı, optik sinir lezyonların en sık yerleştiği

alanlardır. MRG'de MS'e özgü olarak açık halka şeklinde kontrast tutulumu, jukstra-kortikal, kortikal, infratentoriyal, perikallosal, periventriküler 3 mm'den daha büyük ovoid lezyonlar ve ventriküllerden ya da korpus kallozumdan dışarı doğru parmaklı çıkıntılar halinde uzanan Dawson parmakları görülür. Spinal kordda MS'i düşündüren lezyonlar ise servikal/torakal yerleşimli T2'de hiperintens olan 2 vertebral segmentten daha kısa, kesit alanının yarısından az olmak üzere lateral ve dorsal funikulusların tutulduğu lezyonlardır. MR spektroskopisi rutin olarak uygulanmamakla birlikte ayırıcı tanı açısından yardımcı olabilecek bir tetkiktir. MS plaklarında demiyelinizasyona bağlı olarak kolin ve laktik asit miktarında artış, N-asetil-aspartat/kreatin oranında azalma gözlenir.

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) İncelemeleri

Görüntüleme tekniklerinde büyük gelişmelere rağmen BOS analizi; hastalığın inflamatuvar karakterini belirlemede, MS'e benzeyen inflamatuvar hastalıklardan ayırımında ve MS tanısının doğrulanmasında yerini ve önemini korumaktadır. MS'de BOS renksiz ve berrak görünümde ve BOS basıncı normaldir. BOS'ta hücre sayısı MS hastalarının yarısında 5-35 hücre/mm³'tür. Hücre sayısının 50 hücre/mm³'ten yüksek olması MS'de beklenen bir durum değildir. Fakat ADEM gibi MS varyantlarında hücre sayısı fazla olabilmektedir. Bu hücrelerin %90'ı aktive lenfosit, <%5 polimorf nüveli lökositlerdir. BOS proteini hastaların çoğunda normaldir. MS'lilerin yarısında BOS'ta total protein hafif yükselmiştir (50-70 mg/dl). MS'de tek ve en sabit laboratuvar bulgusu BOS'ta oligoklonal IgG yüksekliğidir (91). İntratekal IgG sentezi 2 ayrı yöntemle belirlenir:

- 1- Kalitatif yöntem olan oligoklonal bant (OKB)
- 2- Kantitatif yöntem olan IgG indeksi

OKB, batı toplumlarında, MS olgularının %95'inde pozitifken; IgG indeksi ise hastaların %70'inde yüksek olarak bulunur (92). Hem OKB hem de artmış IgG indeksi, intratekal IgG sentezini gösterir ancak kalitatif yöntemlerin kantitatif yöntemlere göre daha sensitif olduğu bilinmektedir (92). BOS'ta bulunan IgG'nin iki ayrı kaynağı vardır. İntratekal sentezlenen IgG ve serumdan BOS'a geçen IgG'dir.

Normalde intratekal IgG sentezi ihmal edilebilecek düzeydedir. Sağlıklı bireylerde BOS'ta bulunan IgG'nin kaynağı serumdur. İntratekal sentezlenen IgG daima patolojiktir. İntratekal sentezlenen IgG, meninkslerdeki B lenfosit foliküllerinden ya da MS plakları içindeki perivasküler B lenfositlerden kaynaklanmaktadır. IgG sentez artışı %70-90 MS olgusunda saptanır. Günlük pratikte en çok kullanılan IgG indeks aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\text{IgG indeksi} = [\text{BOS IgG/serum IgG}] / [\text{BOSA1b/serumAlb}]$$

$$\text{Referans aralık} = 0,28-0,76 \text{ (93).}$$

OKB tayini için Uluslararası uzlaşma raporlarının sonucuna göre İzoelektrik Fokusleme (IEF) yöntemi ve seçici olarak da agaroz kullanılması önerilmektedir. Kan ve BOS eşzamanlı alınmalı ve incelenmelidir. 2 ya da üstü bant pozitif kabul edilir. Klinik olarak kesin MS tanısı alan hastaların %85-95'inde OKB'ler görülür. MS'de OKB pozitif olduktan sonra ömür boyu pozitif kalır. MS tanısı koyduktan sonraki 4 yıl içinde OKB negatif olan hastaların yarısında OKB pozitifleşir. İntratekal IgG sentezinin olduğu diğer hastalıklar ise viral ensefalit, nörosifiliz, nörobruselloz gibi enfeksiyöz hastalıklar, subakut sklerozan panensefalit (SSPE), sarkoidoz, Behçet hastalığı, Sjögren sendromu, Guillain Barre sendromu, sistemik lupus eritematozus, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve paraneoplastik sendromlar, diabetes mellitus, borelliosis olarak sıralanabilir (63). Çok sayıda bant (10 ya da daha çok) yalnızca MS'de görülür (94). SSPE'de OKB'lerin çoğu kızamık virüsüne karşı oluşan antikorlardan kaynaklanır. Fakat MS'de henüz hastalığa spesifik herhangi bir antijene karşı antikor tanımlanamamıştır.

İnflamasyon geçirmemiş kişilerde normalde BOS ve serumda OKB saptanmaz. Oligoklonal patern bulgusu için en az iki bandın varlığı gerekir. Beş OKB patern bulgusu vardır, patern 2 ve 3 intratekal sentez anlamına gelmektedir.

- Patern 1: Normal
- Patern 2: Bantlar sadece BOS'ta bulunmakta, serumda görülmemektedir.
- Patern 3: BOS ve serumda eş OKB, bunun yanı sıra BOS'a sınırlı OKB
- Patern 4: BOS ve serumda eş OKB (ayna OKB paterni)

- Patern 5: Monoklonal bantlar (normalde BOS ve serumda eş şekilde saptanır), varlığı sistemik gamopati ifade eder (monoklonal patern).

Uyarılmış Potansiyeller

Uyarılmış potansiyeller (UP), duysal afferent ve motor efferent yol işlevleri hakkında bilgi vermeyi amaçlayan, nöroloji pratiğinde sıklıkla uygulanan fonksiyonel bir nörofizyolojik testlerdir. Radyolojik olarak gösterilemeyen sessiz plakların varlığını gösterir. UP incelemesi olası bir etkilenmeyi, etkilenmenin doğasını, seri incelemeler ile de nasıl bir süreç yaşandığını ortaya koyar (95). UP'ler MS hastalığında da tanı ve hastalığın seyrinde sıklıkla başvuru alan incelemelerdir.

-Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP)

Bir göze dama taşı veya flaş şeklinde değişen görsel uyarılar verilerek, oksipital korteks üzerinden UP yanıtları elde edilir. Bu yanıt ile görme yolları değerlendirilir. P100 dalgası ismi ile bilinen pozitif 100. milisaniye yanıtı elde edilir. Eğer P100 dalgasının latansı uzar ve konfigürasyon korunur ise demiyelinizan, latans normal fakat amplitüd küçük olur ise aksonal kayıp ile giden etkilenmeyi gösterir. Amplitüd asimetrisi %50'den fazla olduğunda anlam kazanır (96).

-İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (BAEP)

İşitsel uyarılmış potansiyel incelemesi sırasında kulağa verilen klik uyarının ardından, korteks üzerinden elde edilen yanıt periferik organı, subkortikal ve kortikal yapıları değerlendirmeyi mümkün kılar. UP incelemeler arasında BAEP, patolojiyi ortaya koyma konusunda duyarlılığı en az olan incelemedir. Kesin MS tanılı olguların %32'sinde anormal iken, klinik ilişkili bulgu olmadan %21 oranında anormal bulunmuştur (97). Bu duruma rağmen klinik beyinsapı tutulumu varlığında, MRG'ye göre daha duyarlı ya da lezyonu lokalize etmede MRG ile eşit duyarlılıkta bulunmuştur (98).

-Somatosensöryel Uyarılmış Potansiyel (SEP)

Periferik sinir üzerine verilen uyarı, pleksus, radiks, spinal kord arka kordon, medial lemniskus, talamus yolu ile primer duyusal kortekse gelir. Uyarı yeri genellikle üst ekstremitede median sinir, alt ekstremitede ise tibial sinirdir. SEP çalışması klinik bulgular ile ilişkili olarak patoloji gösterebileceği gibi bir subklinik etkilenmeyi de gösterebilmektedir. Kesin MS tanılı olguların %60'ında anormal bulunurken klinik ilişkili bir bulgu olmadan da %50 oranında anormal bulunabilir (97). SEP posterior yerleşimli çıkan duyusal yolun dışındaki bir spinal tutuluştta patolojiyi gösteremez. Ancak üst ekstremit motor performansındaki bozulma ile SEP yanıtları arasında iyi bir ilişki olduğu ve bu durumun sensörimotor etkilenmeyi gösterdiği ifade edilmiştir (99).

Multipl Skleroz Tanı Kriterleri

Klinik bulguları oturmuş, BOS, uyarılmış potansiyel tetkikleri ve MRG'de tipik MS özelliği gösteren hastalarda MS tanısı kolaydır fakat erken MS'de ve tipik olmayan durumlarda tanı koymak güç ve karmaşık olabilmektedir. MS tanısı öncelikle klinik bir tanıdır, öyküye ve muayeneye dayanmaktadır. MS tanısı için 1950'lerden beri tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bu kriterlerden sık kullanılanlar; Schumacher (1965), Poser (1983), McDonald'tır (2001, 2005, 2010, 2017). Tanı kriterleri MS'in zamanda ve mekânda yayılımını gösterme temeline dayanmaktadır. Zamanda yayılım zaman içinde atakların oluşunu veya progresyonu, ifade eder. Örneğin 6 haftada düzelen optik nörit olan bir hastada 2 yıl sonra 2 hafta süren sol yüzde uyuşma olmasını zamanda yayılımı gösterir. Mekanda yayılım ise multifokaliteyi ifade eder. Örneğin optik sinir tutulumunun ve piramidal tutulumun olması mekanda yayılımı ifade eder.

Tablo 2. Revize McDonald tanı kriterleri 2010 (100)

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

Tablo 3. McDonald 2017 kriterleri (Thompson ve arkadaşları)

KLİNİK	GEREKEN
≥ 2 atak ≥ 2 lezyonun objektif klinik bulgusu	
≥ 2 atak 1 lezyonun objektif klinik bulgusu ve önceki bir lezyona ait anlamlı klinik öykü	
≥ 2 atak 1 lezyonun objektif klinik bulgusu	Mekânda yayılım
1 atak ≥ 2 lezyonun objektif klinik bulgusu	Zamanda yayılım veya OKB Pozitifliği
1 atak 1 lezyonun objektif klinik bulgusu	Mekânda yayılım + Zamanda yayılım veya OKB Pozitifliği

McDonald 2017'ye göre zamanda yayılım kriteri zamanlamasına bakılmaksızın çekilen MRG'da yeni bir T2 hiperintens ya da Gd+ lezyon olmasıyken, mekanda yayılım kriteri ise periventriküler, kortikal veya jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kordun dahil olduğu 4 bölgenin en az 2'sinde en az 1 T2 lezyon olmasıdır. McDonald 2017'ye göre PPMS tanısı: ≥ 1 yıl progresyon olması ve aşağıdakilerden en az 2'si

-Beyinde mekânda yayılım: ≥ 1 T2 lezyon (Periventriküler, kortikal/jukstakortikal ya da infratentoryal bölgelerin en az birinde)

-Spinal mekânda yayılım: ≥ 2 T2 lezyon

-OKB pozitifliği olması

Tablo 4. MS tanısında kırmızı bayraklar

MS tanısında kırmızı bayraklar
Altmış yaş üstü veya adölesan öncesi başlangıç
Ailede benzer hastalık öyküsü
Akut (inme benzeri) başlangıç
Genç bir hastada primer progresif gidiş/anormal hızlı seyir
Tipik MS bulgularının olmaması
Atipik klinik tablo ile prezentasyon
Bilinç bozukluğu
Baş ağrısı ve meningismus
Kognitif tutulum
Kortikal belirtiler
Ekstrapiramidal belirtiler
Nöbet
İşitme kaybı
Tek başına progresif ataksi
SSS tutuluğu dışında semptomlar
Poliradikülopati veya multipl kraniyal sinir tutuluğu
Amyotrofi
Israrlı monofokal prezentasyon
Hipotalamik bozukluklar
Diabetes insipidus
Anormal laboratuvar bulguları
Anormal BOS bulguları [OKB (-), hücre >50/mL, protein yüksekliği >90 mg/dL]
MS için atipik MR bulguları veya normal MR

2.1.9. Multipl Skleroz Ayırıcı Tanısı

MS'in ayırıcı tanısında;

-İnflamatuar hastalıklardan; granülamatoz anjitis, sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, Behçet hastalığı, poliaretritis nodoza, paraneoplastik ensefalomiyelopati, akut dissemine ensefalomyelit, postenfeksiyöz ensefalomyelit

-Enfeksiyon hastalıklarından; Lyme nöroborelyozis, insan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1 enfeksiyonu, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, progresif multifokal lökoensefalopati, nörosifiliz

-Granüloamatöz hastalıklardan; sarkoidoz, wegner granülomatozu, lenfomatoid granülomatozis

-Myelin hastalıklardan; metakromatik lökodistrofi, adrenomyelolökodistrofi

- Metabolik hastalıklardan; kobalamin eksikliği, folat eksikliği, vitamin eksikliği

-Genetik hastalıklardan; Herediter serebro-retinal vaskülopati, Herediter spastik paraparezi, Lizozomal enzim hastalığı, Mitokondrial sitopatiler, Organik asidemi, Peroksizomal hastalık, Wilson hastalığı

- Psikiyatrik hastalıklardan; anksiyete, depresyon, konversif hastalıklar

-Toksik hastalıklardan; nitroz oksit toksisitesi, santral pontin myelinosis, radyasyon

- Vasküler patolojilerden; antifosfolipit sendromu, CADASIL, vaskülit

-Yapısal bozukluklardan; vasküler malformasyon, disk servikal spondiloz, Arnold Chiari malformasyonu

Ayrıca; kronik yorgunluk sendromu, komplike migren, nöroretinitis, santral seroz koroidopati MS'in ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalık gruplarıdır (101,102).

2.1.10. Multiple Skleroz'da Tedavi

Günümüzde MS için tam koruyucu ya da tedavi edici bir tedavi yöntemi yoktur. Mevcut birçok tedavi, atak sıklığını azaltmayı, doğrudan atağa bağlanan özürllülüğü önlemeyi, ortaya çıkan belirtilerin hafifletilmesini ve progresyonun yol açtığı özürllülüğü, sürekli kötüleşmeyi önlemeyi hedefler, fiziki yetenekleri artırır ve bazı komplikasyonları önler. Ayrıca MS'in doğal seyrini değiştirmeyi hedefleyen birçok tedavi protokolü geliştirilmiş ve hala geliştirilmektedir (12).

Multiple sklerozda genel olarak tedavi üçe ayrılır:

1-Atak tedavisi

2-Koruyucu tedaviler

3-Semptomatik tedavi ve rehabilitasyon

2.1.10.1. Atak Tedavisi

Atak; objektif olarak gözlenen, en az 24 saat süren, enfeksiyon ve ateş yokluğunda gelişen SSS'in akut, enflamatuvar, demiyelinizan olayı olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca yeni bir atak denibilmesi için bir önceki ataktan 30 gün süre geçmesi gerekmektedir (103).

Yapılan çalışmalarda MS atak tedavisinde, yüksek doz intravenöz metilprednizolon (Pulse steroid) en etkili tedavi olarak bildirilmiştir (104). Metilprednizolon 1gr/gün 2-3 saat içerisinde infüzyon şeklinde 5-7 gün süre ile verilmektedir. Kortikosteroidlerin antijen presente eden hücrelerin sekresyonunun inhibisyonu, T hücrelerinden IL-12 sekresyonunun inhibisyonu, aktive T hücrelerinin, TNF alfa ve IL-6 sekresyonunun inhibisyonu gibi yararlı etkileri vardır. Bu tedaviyi alacak tüm hastalar tedavi öncesi enfeksiyon yönünden araştırılmalıdır. Kortikosteroid tedavisine kötü yanıtın en sık sebebi eşlik eden tedavi edilmemiş enfeksiyonun varlığıdır (14, 47, 90). Plazmaferez, glukokortikoid tedavisine yanıt alınamayan ağır ataklarda kullanımı 1990'lı yıllarda önerilmiş olan bir tedavi alternatifidir (105).

2.1.10.2. Koruyucu Tedavi

MS klinik çalışmalarında, atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, süregelen ilerleyici döneme girişi önleme, özür lülüğün ilerlemesini durdurma amacıyla koruyucu tedaviler uygulanmaktadır. MRG'de görülen hastalık aktivitesindeğiştirme ikinci hedeftir. MS'in tedavisinde basamaklı tedavi yer almaktadır. İlk olarak 1993 yılında beta interferon ve birkaç sene sonra glatiramer asetat olarak belirlenen birinci basamak tedavilere yakın zamanda dimetil fumarat ve teriflunamid gibi oral tedaviler de eklenmiştir. İkinci basamak tedavide kullanılan ilaçlar, fingolimod ve natalizumab olarak belirlenmiştir. Ayrıca mitoksantron da kötü gidişli RRMS ve SPMS tedavisinde FDA (American Food and Drug Administration) onayı almış bir diğ er tedavidir (107).

Relapsin-Remitting MS'te Enjekte Edilebilen İmmunomodulator İlaçlar İnterferonlar (İFN):

İnterferonların immünomodulator, antiviral ve antiproliferatif özellikleri vardır. Etkilerini aşağıdaki yollarla gösterirler;

-Otoreaktif T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederler.

-İmmünoşpresif sitokinleri indükleyerek, inflamatuvar olayların gerilemesine yol açarlar.

-MHC klas II moleküllerini inhibe ederler, böylece SSS içine daha az antijen girmesini sağlarlar.

-Sonuç olarak Th1 proinflamatuvar sitokinlerini baskılayıp, Th2 antiinflamatuvar sitokinlerini indüklerler.

MS tedavisinde kullanılan iki tip İnterferon vardır. İFN-beta 1a ve İFN beta-1b'dir. Tedavi atak sıklığını ortalama %50 azaltmakta, kontrast tutan MRG lezyonlarında belirgin azalmaya yol açmakta ve bu tedaviyi alan hastalarda yeni lezyonlar daha az görülmektedir. Yan etkileri arasında grip benzeri semptomlar (burun akıntısı, kas ağrısı, güçsüzlük, terleme), enjeksiyon yerinde kızarma, şişme, ağrı, karaciğer enzimlerinde artma, kemik iliği depresyonu, hipersensitivite reaksiyonları, antinökleer antikor gelişimi ve depresyon yer alır (110). Yan etkilerinin ısrarcı olması %50 doz azaltılmasını gerektirebilir. İnterferon, serotonin geri alım inhibitörlerine (SSRI) cevap veren depresyona neden olabilir. İntihar düşüncesinin ortaya çıkması tedaviyi kesmeyi gerektirir (14, 47, 108, 109).

IFN'lar gebelerde, IFN beta ve human albumine karşı hipersensitivitesi olanlarda, intihar öyküsü olanlarda, karaciğer hastalarında ve 18 yaş altında olanlarda kontrendikedir.

Kullanılmakta olan 3 tip interferon preparatı bulunmaktadır:

-IFN beta 1b (Betaferon): Gün asırı 8 milyon ünite subkutan yapılır. RRMS formu dışında sekonder progresif formda da etkili olduğu bildirilmiştir (111).

- İnterferon Beta-1a (Rebif): Sadece RRMS’de kullanılır. Haftada 3 gün subkutan 6 milyon ünite (22 mg.) veya 12 milyon ünite (44 mg.) uygulanır.

- İnterferon Beta-1a (Avonex): Sadece RRMS’de kullanılır. Haftada bir gün 6 milyon ünite intramüsküler uygulanır.

Glatiramer Asetat (Copaxone):

Alanin, glutamin, lizin ve tirozinden olusan sentetik bir kopolimer olan Glatiramer Asetat, myelin bazik proteininin yapısını taklit eder. RRMS’de 20mg. subkutan her gün uygulanan formu günümüzde artık daha az kullanılmaktadır. 2015 yılından itibaren 40 mgr haftada 3 kez sc dozda uygulayımı da onaylanmış, klinik pratikte kullanıma girmiştir. Yakın zamanada yapılan çalışmalar haftada 3 kez 40 mgr sc uygulama günlük 20 mg sc uygulamasına kıyasla daha az yan etki göstermiştir. Yan etki olarak enjeksiyon yeri reaksiyonu, eritem, ağrı flushing, göğüste sıkısma hissi, dispne ve anksiyete bildirilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, myelin basic proteinine spesifik T hücrelerini inhibe ettiği düşünülmektedir. RRMS’li hastalarda IFN’lerin herhangi bir nedenle başarısız olduğu durumlarda glatiramer asetat kullanılabilir (14, 112).

Tablo 5.Enjektabl ajanların uygulama dozu, yan etki ve karşılaştırmalı çalışmaları

Ürün	Uygulama	Karşılaştırmalı çalışmalar	Yan etkiler
IFN-β 1b (Betaferon)	250 µg/sc/günaşırı	GA ile benzer etki IFN-beta 1a İM'den daha etkin	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık NAB
IFN-β 1a SC (Rebif)	22/44 µg/sc/haftada üç kez	GA ile benzer etki IFN-beta 1a İM'den daha etkin	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık NAB
IFN-β 1a (Avonex)	30 µg/im/haftada bir kez	IFN beta1a SC, IFN beta 1b, GA'dan atak azaltmada daha az etkin	Grip benzeri reaksiyon, transaminazlarda yükselme
Glatiramer acetate (Copaxone)	20 mg/sc/her gün veya **40 mg/sc/haftada üç kez	IFN-β 1b, IFN-β 1a SC ile benzer etki IFN-β 1a İM den atak azaltmada daha etkin	Enjeksiyon yeri reaksiyonları, enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon

Multiple Sklerozda Monoklonal Antikorlar

Natalizumab(Tysabri) :

Alfa-4 integrinlere karşı üretilen, seçici adezyon molekülü inhibitörü olan Natalizumab, aktive lenfositlerin kan beyin bariyerini geçmesini engelleyen hümanize monoklonal bir antikordur. Bu geçişin engellenmesi MS lezyonlarının oluşumundaki önemli bir aşamayı bloke eder (118).

MS üzerine etkinliği çok iyi olmasına rağmen yan etki olarak Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) riski nedeniyle 2. basamak tedaviler içerisinde yer almaktadır (113).

4 haftada bir 300mg IV infüzyon şeklinde verilir. En sık görülen yan etki alerjik reaksiyonlardır. İmmunmodulator veya immunsupresan tedavi olarak immün sistemi baskılanan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (115).

Alemtuzumab (Lemtrada):

Alemtuzumab T ve B lenfositler üzerinde çokça bulunan CD52 proteinini seçici olarak hedef alan humanize bir monoklonal antikordur. Kompleman bağımlı sitotoksiste, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste ve apoptoz yoluyla lenfositlerin seçici yok edilmesi gerçekleşir. Bu tedavi uygulamasından 1 ay sonra en düşük T ve B lenfosit düzeyine ulaşır, 3-8 ay sonra B lenfosit, 1 yıl sonra T lenfosit eski düzeyine ulaşır. Bir yıl arayla iki kür şeklinde uygulanır. Birinci yıl 5 gün üst üste ve 1 yıl sonra sonra 3 gün üst üste en az 4 saatte 12 mg IV infüzyon şeklinde verilir. Hastalığın aktivite durumuna göre riski ve yarar dengesi gözetilerek 2. yılki uygulamadan 1 yıl sonra doz tekrarlanabilir. Enfeksiyon riskinde (herpetik, respiratuvar, üriner enf.) hafif -orta derecede artış ve 12-36 ay sonra erken otoimmün hastalık (%16-18 otoimmün tiroid hast, %0,8-1 İTP, %0,3 otoimmün nefropati) olarak yan etkileri görülebilir (122-123).

Daclizumab :

T hücreleri üzerine etkili bir humanize monoklonal antikör olan Daclizumab, IL-2 reseptörünün alfa alt ünitesine (CD25) bağlanarak aktive olmuş T hücrelerinin etkinliğini azaltarak etkisini göstermektedir. RRMS’de yapılan bir çalışmada 150 veya 300 mg 4 haftada bir subkutan Daclizumab uygulaması plaseboya kıyasla atak oranında %50-55 azalma ve ataksız kalmada anlamlı azalma sağladığı belirtilmiştir (121). Yan etkileri arasında egzema, pityriasis rubra pilaris, ürtiker, KCFT yüksekliği (5 kattan fazla yükseklik, aylık KCFT izlemine gerektirebilir), otoimmün hepatit ve sekonder otoimmün olaylar sayılabilir (121). Ancak molekül karaciğere olan olumsuz etkileri ve başka ön görülemeyen yan etkileri nedeniyle üretici firma tarafından piyasadan çekilmiştir.

Anti-CD20 Monoklonal Antikörler(Ocrelizumab, Rituksimab, Ofatumumab):

Ocrelizumab :

Ocrelizumab rekombinant olarak elde edilmiş humanize bir monoklonal antikördür. Ocrelizumab, etkisini B lenfositlerin yüzeyindeki CD20 molekülü ile etkileşime geçerek B lenfositlerin apoptozuna dolayısıyla dolaşımdaki B hücrelerin azalmasına yol açarak gerçekleştirir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada 2 hafta ara ile verilen 300 mg intravenöz ocrelizumab tedavisinin plaseboya kıyasla yıllık atak sıklığında %80 azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Ocrelizumab, PPMS’te progresyon üzerine olumlu etkinliği gösterilmiş ilk tedavi özelliğine sahiptir. İnfüzyon reaksiyonları ve enfeksiyonlar (üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit ve üriner sistem enfeksiyonları) yan etkileri arasındadır (120).

Multiple Sklerozda Oral Tedaviler

Fingolimod :

Etkisini toplamda 5 adet olan sfingozin-1 fosfat (S1P) reseptörünün dördünü modüle ederek gösterir. S1P reseptörleri lenfositler, düz kas hücreleri, kardiyak miyositler, nöronlar, astrositler, mikroglia ve oligodendrositler üzerinde bulunur (119). Fingolimodun temel etkisini lenfositler üzerindeki S1P1 reseptörleri üzerinden ortaya çıkardığı düşünülmektedir. MS tedavisi için onaylanan ilk oral ilaç olan Fingolimod günün aynı saatinde oral olarak alınan 0,5 mg'lık kapsüller olarak piyasaya sürülmüştür. Atak hızını ve dizabileyi azalttığı gösterilmiştir. Başlıca yan etkileri makuler ödem ve bradikardi olarak sayılabilir (114).

Teriflunomid :

Psöriatik artrit ve romatoid artrit ve tedavisinde kullanılan leflunomidin aktif formu olan Teriflunamid; Primidin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan dihidroorotatdehidrogenaz enzimini inhibe eder. Özüllülük oranında %25 'lik bir düzelme yaptığı ortaya konulmuştur (114). Günde bir kez alınan 7 veya 14 mg'lık tabletler halinde piyasaya sürülmüştür. Türkiye'de sadece 14 mg'lık dozu bulunmaktadır. Yan etkileri arasında baş ağrısı, bulantı, diyare, saçlarda seyrelme, hipertansiyon, karaciğer enzimlerinde artış ve toksik hepatit, nötropeni, enfeksiyonlara yatkınlık, tüberküloz reaktivasyonu ve periferik nöropati bulunmaktadır.

Dimetilfumarat (DMF) :

Psöriazis tedavisinde kullanılan fumarik asidin bir türevi olan Demetil Fumarat etkisini immünitenin T helper-1'den (TH1) TH2'ye kaymasını sağlayarak, IL-10 sentezi arttırarak gösterir. Yan etkileri arasında baş ağrısı, yüzde kızarma ve gastrointestinal yakınmalar sayılabilir (114). DMF günde iki kez alınan 120 veya 240 mg'lık kapsüller halinde piyasaya sürülmüştür. Türkiye'de ilacın 120 ve 240 mg'lık formları bulunmaktadır. İlaç bir hafta boyunca 240 mg/gün dozunda alındıktan sonra

480 mg/güne çıkılması, yani yavaş şekilde titrasyon yapılması şeklinde önerilmektedir. Yan etkileri arasında diyare, mide/karın ağrısı, ateş basması, bulantı, karaciğer enzimlerinde artış, lenfopeni, anafaksi ve anjiyoödem, PML yan etkileri arasındadır.

Kladribin :

Kladribinin adeonozin deaminazı inhibe ederek etki eden sentetik bir pürin analogudur. Parenteral formları uzun yıllardan beri tüylü hücreli lösemi ve B hücreli kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. Oral formu MS tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. En etkin olduğu hücre grubu bellek B hücreleridir. Özellikle adaptif lenfositlerde (bellek hücrelerinde) deoksisitidin kinaz aktivitesi yüksek, 5-nükleotidaz enzimi aktivitesi çok düşüktür. Bundan dolayı adaptif lenfositler içine giren kladribinin çoğunluğu yıkılmadan toksik dozlarda kalır. Sonuçta lenfosit ölümü gerçekleşir. Bu nedenlerle kladribinin etkisi selektif kabul edilir. Bugün için MS’de alemtuzumabla birlikte immün yenileyici (immune reconstructionreset) tedavilerden biri olarak anılmaktadır. İlk uygulamada oral yoldan beş güne bölünerek toplam 3,5 mg/kg olacak şekilde verilir, bir ay sonra aynı doz tekrar edilir. İkinci yılda da birinci yıl kürünü uygulama şeklinde toplam dört kez uygulama yapılır. Kladribinin en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, nazofarenjit ve lenfopeni olarak saptandı.

İmmünsüpresif tedavi:

Azatiopürin, metotreksat, siklofosamid, mitoxantrone ve mikofenolat mofetil MS’de kullanılan immünsüpresif tedavi seçenekleridir. Mitoksantron ve siklofosamidin immünmodülatuvar etkileri de bildirilmiştir (111).

İntra venöz immunglobulin (İVİG):

Etki mekanizması immünomodulator etki olan İVİG'in RRMS'li hastalarda relaps sıklığını önlemede güvenli ve etkili olabileceği düşünülmektedir. Tromboemboli komplikasyonu sık görülmektedir. IgG ve IgA eksikliğinde, gebelikte ve tromboemboliye yatkınlıkta kullanılması kontrendikedir (116,117).

Multiple Sklerozda Kök Hücre Tedavisi

Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) 1990'larda ortaya atılan bir tedavi seçeneğidir. Farklı uygulama biçimleri tanımlanmıştır; en yaygın kullanılan yoğun kemoterapi ile immünoablasyon uygulaması sonrası otolog HSCT'dir. Potansiyel tedavi edici etkisi; immün sistemin yeniden programlanması olarak özetlenebilir. T. C. Sağlık Bakanlığı da 20.06.2014 tarihinde yayınladığı bir kararla çok sıkı kriterlere göre seçilmiş MS hastalarında miyeloablatif kemoterapi sonrası otolog kök hücre transplantasyonunu onaylamıştır.

2.1.10.3. Semptomatik tedavi ve Rehabilitasyon

Spastisite:

Minimal zaafı olan hastalarda bile görülebilir. Hafif spastisitenin tedavisine egzersizlerle başlamak uygundur. Oral kullanılabilen antispastik ilaçlar ise baklofen, benzodiazepinler, dantrolen ve tizanidindir (12).

Yorgunluk:

MS'de önemli bir belirti olup, ilaç tedavileri kısmen etkilidir. Günde 2 kez 100 mg Amantadin başlangıç tedavisi olabilir. Modafinil ve metilfenidat diğer seçeneklerdir (12).

Paroksizmal belirtiler:

Tremor MS'in en kısıtlayıcı ve en zor tedavi edilen semptomlarından biridir. Primidon, karbamezapin, gabapentin, topiramat gibi antikonvulzanlar denenebilir, fakat bu tedavilerin başarı oranları düşüktür. Propranolol diğer bir seçenektir (124).

Epileptik nöbetler; MS'si olmayan hastalardaki gibi tedavi edilir (12).

Isı duyarlılığı; ısıнын uyarıcı etkisinden kaçınılması mümkün olmayan durumlarda, soğutucu ceket giymek bir seçenek olabilir.

Fizyoterapi desteği hastalığın bütün dönemlerinde son derece önemlidir. Özürlülüğün azaltılması, ikincil gelişen komplikasyonların önlenmesi ve fonksiyonların en üst düzeyde sürdürülmesi açısından rehabilitasyon çok önemlidir (14).

2.2. MULTİPLE SKLEROZ VE YORGUNLUK(FATİGUE)

2.2.1.MS'te Yorgunluk

Yorgunluk; kuvvetsizlikten farklı olarak fiziksel ve zihinsel enerji eksikliği olarak tanımlanmaktadır (125). Yeni başlayan ve 6 hafta içinde oluşan yorgunluk akut, 6 haftadan uzun süren yorgunluk ise kronik yorgunluk olarak değerlendirilmektedir. MS'li hastalarda en sık görülen şikayetlerden biri olan yorgunluk yaklaşık %78 oranında görülmektedir (126). Hastaların %75-95'i tarafından en fazla özürlülük yaratan semptomlardan biri olduğu belirtilmiştir (134).

MS ile ilişkili yorgunluk normal yorgunluktan farklıdır, hastalar bunu egzersizle yada gün ilerledikçe artan güçsüzlük veya anormal sabit ve kalıcı bir yorgunluk hissi olarak tanımlarlar. MS'de oluşan yorgunluk özellikle öğleden sonraları meydana gelirken, depresyona bağlı gelişen yorgunluk ve bitkinlik ise genellikle sabah saatlerinde başlamaktadır. Bu farklı iki durumun klinik ayrımının yapılması önerilmektedir (74,75).

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 durumların eşlik ettiği uyku ve duyu durum bozuklukları, ilaç yan etkileri gibi nedenlerin birlikteliğinde ortaya çıkar (14).

Son yıllarda yapılan araştırmalar yorgunluğun, fiziksel özörlölük, hastalık seyri ve depresyon ile korelasyonu açısından çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Flachenecker ve ark. çalışma sonuçlarında, yorgunluk şiddeti ölçeği (YŞÖ), EDSS ve depresyon arasında anlamlı korelasyon saptamıştır (129). Ancak yaş, hastalık süresi ve klinik gidiş ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bakshi ve ark tarafından, MS'li bireylerin YŞÖ ve EDSS, YŞÖ ve Beck Depresyon Testi (BDI) puanları arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir (127).

Kroencke ve ark. kovaryans analizi sonuçlarından depresyon ve fiziksel özörlölüğün yorgunluğun anlamlı birer yordayıcısı olduğunu ifade etmişlerdir (130).

Yorgunluğun depresyonla yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yorgunluk ve depresyondan birinin varlığı ve şiddeti diğerinin görünür olmasını engelleyebilmektedir (127). Depresyon, yorgunluk ve bilişsel işlevlerde bozulmanın birlikte etkisi, hastaların yaşam kalitelerini düşürmekte ve işsizlik oranının artmasına neden olmaktadır (128).

MS hastalarında yorgunluk; oldukça sık görülen, klinik yönetimi oldukça zor olan, hastaların günlük yaşam koşullarını zorlaştıran bir durumdur. Yorgunluk, kuvvetsizlikten farklı olarak fiziksel yorgunluğun ve enerji eksikliğinin hastalarda oluşturduğu his olup, MS hastalığına özgü olduğu düşünülmektedir (134).

MS'li hastalarda yorgunluğun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan araştırmalar yorgunluğun plaklardaki fonksiyonel ve metabolik değişiklikler

Yorgunluğun patofizyolojisi ile ilgili çalışmaların çoğu proinflamatuvar sitokinlerin rolü, serebral aktivasyon paternleri, santral sinir sistemi lezyon yükü, serebral kantitatif görüntüleme yöntemleri, endokrin etkinliği ve aksonal yaralanmalara yönelik araştırmalarla devam etmektedir (135). MS'li hastalarda yapılan çalışmalarda, yorgunluk şikayeti bulunan bireylerin gri ve ak maddede daha fazla atrofi olduğunu görülmüştür. Yapılan çalışmalar beyin atrofi ile yorgunluğun ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bunun dışında lezyonun büyüklüğünün de yorgunlukla ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (136).

Yorgunluk semptomları sıcakta, nemli ortamlarda ve öğleden sonra daha artar. Sıcağa karşı aşırı duyarlılık "Uhthoff fenomeni" olarak bilinmekte olup artan vücut ısısının demiyelinize aksonda impuls iletimini bozmasıyla ortaya çıkmaktadır. Ayrıca yorgunluğun RRMS'li hastalara göre primer ve sekonder progresif MS'li hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (132).

37

yorgunluk sendromuna karşı glatiramer asetatin, interferondan 2 kat daha etkili olduğunu göstermiştir (131).

2.2.2.Yorgunlukta Önerilen Tedaviler

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

İlaç Tedavileri:

1.Amantadin: En sık kullanılan tedavilerden olan Amantadin'in yorgunluk üzerindeki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Dopamin mekanizması üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir. Günlük önerilen tedavi dozu 200 mg/gündür. Yan etkileri baş ağrısı, bulantı, kusma, insomnia, halüsinasyon, periferik ödem, livedo retikularis olarak sıralanabilir (138).

2.Modafinil: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu (DEHB) ve narkolepsi tedavisinde kullanılan modafinil ile ilgili MS' e bağlı yorgunluk üzerine birçok klinik çalışma yapılmıştır. Atipik dopamin reuptake inhibitörü olarak etki etmekte olan Modafinil NICE (National Institute for Health and Care Exercise) klavuzuna göre yorgunluk tedavisinde kullanılmaması önerilmiştir (140).

3. Pemolin: Mekanizması ve kullanıldığı hastalık grubu modafinil ile aynı olan Pemolin MS ile ilişkili yorgunluk üzerine yapılan çalışmalarda etkisiz bulunmuştur (141).

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 (142).

5.Diğerleri: Antidepresanlar ve L carnitin yorgunluk üzerine zayıf etkili olduğu saptanmıştır (138).

İlaç Dışı Tedaviler:

Düzenli egzersiz, eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri, çalışma şartlarının düzenlenmesi ve gereğinde fizik tedavi desteği alınması önerilmektedir (139).

2.3. MULTİPLE SKLEROZ VE DEPRESYON

19. yüzyılda konferanslarında “dissemine skleroz”un detaylı klinikopatolojik tanımını yapan Charcot psikiyatrik semptomlarında tariflemiştir. Bu semptomlar arasında patolojik gülme ve ağlama, öfori, mani, halüsinasyonlar ve depresyon vardı (143). Ancak 1950’lere kadar MS hastaları arasında depresyon sıklığı üzerine ampirik çalışmalar yapılmamıştı (144). MS’li bireylerin yaklaşık %80’inde başta anksiyete ve depresyon olmak üzere en az bir ruhsal belirti gözlenmektedir (145). Hastalardaki depresyon, genellikle orta şiddettedir ve içe kapanık ve ilgisiz depresif hasta görünümünden çok; kızgın, irritabil, kendini eleştiren, üzgün ve hayal kırıklığına uğramış bir görünümde (146). Afektif semptomlar sıklıkla değişken ve kararsız yapıdadır.

Multipl Skleroz ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki incelenirken önemli bir husus ise MS’li hastalarda nörolojik semptomlardan önce psikiyatrik semptomların başlaması ve sonrasında nörolojik semptomların tabloya eklenmesidir. Skegg ve ark çalışmalarında 91 MS’li hastanın %16’sının önce psikiyatri bölümüne başvurduğunu saptamıştır (147).

MS’li hastalarda üç ayrı alanda uyum sağlanması gereken değişiklikler ortaya çıkar.

Bunlar:

-Fizyolojik değişiklikler: Görme, konuşma, yürüme, el-göz koordinasyonu, cinsel performans ve idrar kontrolündeki güçlükler gibi.

-Psikolojik değişiklikler: Benlik saygısına tehdit, çaresizlik-bağımlılık duyguları gibi

-Sosyal alandaki değişiklikler: Gelecekle ilgili belirsizlik, aile içi rollerde değişiklikler, iş kaybı, arkadaşlardan uzaklaşma gibi.

Matson ve Brooks'un öne sürdükleri "kronik hastalığa uyum" modeline göre MS'li hastalar başlangıçtan itibaren şu evrelerden geçmektedirler;

1.Belirsizlik: Hastalık hakkında yeterince bilgi sahibi olamamak hastada anksiyete yaratır. Hasta iç dünyasında devamlı "benim neyim var, bana ne olacak ?" sorularına cevap aramaya çalışır.

2.İnkâr: Bu evrede kişide şok, inanamama, öfke duygusu hakimdir. Neden ben? diye kendine sorar. Tedaviyi reddedebilir. Bu evrede ailenin tutumu aşırı koruyucu kollayıcı veya tam tersi ilgisiz olabilir.

3.Kabullenme: Kişide benlik kavramı ve beden imgesiyle ilgili değişiklikler olur. Hasta bu evrede yaşam kalitesini korumaya ve MS'e bağlı fizik, psikik, sosyal değişiklikleri gündelik yaşamıyla bağdaştırmaya çalışır. Bazı kişilerde kaybedilen işlevler için yas tutma belirgin olabilir.

4.Uyum: Artık hastalığın yarattığı değişiklikler, gündelik yaşama sindirilmiştir; böylece MS için daha az zaman ve enerji harcanır. Ev ve işi ile ilgili düzenlemeler yapılır. Bu evrede gerçekçi olmayan beklentilere saplanmama konusunda aile ve yakın çevreye önemli iş düşer.

Bu evrelerden belirsizlik ve inkar döneminde anksiyete ve depresyon düzeyinin en yüksek olduğu ve her evrenin bir öncekinden ruhsal olarak daha sağlıklı olduğu, zira kabullenme ve uyumun depresif cevabı hafiflettiği öne sürülmüştür (148).

2.3.1. MS'de Depresyon Tanısı

Depresyon tanısı için depresyonun bilişsel ve affektif yönlerini ağırlıklı olarak değerlendiren, bedensel hastalıklarda görülebilen somatik belirtileri içermeyen ya da düşük oranda içeren tanı ölçeklerin kullanılması en ideal olanıdır.

Genel olarak kronik hastalarda depresif belirtiler araştırılmak istendiği zaman en uygun değerlendirme ölçeği olarak, Beck Depresyon Envanteri (BDI) kullanılmaktadır (149).

2.3.2. MS'de Depresyon Prevelansı

Multipl skleroz kliniklerine başvuran hasta gruplarında depresyon için yaşam boyu prevelans oranı %40-50 ve 1 yıllık prevelans oranı ise %20 civarında oranları rapor edilmektedir (150). MS'de affektif bozukluklara ilişkin bir çalışmada Schiffer değişik nörolojik hastalıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MS'de depresif semptomlar için yüksek insidans ve prevelans rapor etmiştir (151).

2.3.3. MS'de Depresyonun Etyolojisi

MS'de görülen depresyonun etyolojisi bilinmemektedir. Nörobiyolojik psikososyal ve hastalıkla ilgili faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (152,153). İmmün sistemdeki değişimler, SSS lezyonları ve hipotalamik anormallikler MS ile ilişkili nörobiyolojik faktörler arasındaki ilişki, MS'li hastalarda görülen depresyonun bir nedeni olarak gösterilmiştir (152).

2.3.4. MS'de Depresyonun Patofizyolojisi

MS hastalarında depresif semptomların patofizyolojisi net değildir. Bazı araştırmacılar, depresyonun nedeninin organik olduğunu iddia ederken, bazı araştırmacılar ise depresyonun nedeni olarak MS ile ilişkili psikososyal stres olduğunu iddia

etmektedir. Depresif semptomların, sosyodemografik faktörler ve işlevsellik ile ilişkisi halen çözümlenmemiş bir soru olarak durmaktadır.

2.3.5. MS’de Depresyon ve Beyin Lezyonlarının Lokalizasyonu

Serebrovasküler hastalıklarda lezyonun yerine göre depresyonun ortaya çıkması gibi, MS hastalarında da depresyon ile beyindeki plak ve lezyonların doğrudan biyolojik bağlantısı olduğu gösterilmiştir (154). Depresif MS hastalarında özellikle beyaz cevherdeki arkuat fasikülü tutan demyelinizan özellikteki plakların görülmesi anlamlı bulunmuştur (155). Ayrıca sağ temporal lob ve sol frontal lob ile de depresyonu bağlantılı bulan MRG çalışmaları mevcuttur. Fakat lezyonlar ve lokalizasyonları ile ilgili verileri desteklemeyen veri çalışmaları bulunduğundan, MS hastalarında görülen depresyonu multifaktöriyel kabul etmek en doğru yaklaşım olacaktır (156). Robins ve ark. yaptıkları bir çalışmada spinal kord lezyonu olan hastalara göre, beyin lezyonu olan hastaların daha deprese olduğunu ve depresyonun nörolojik bozukluğun kapsamı ile korele bir şekilde görüldüğünü gözlemlediler (157).

2.3.6. MS Tedavisinin Depresyon İle İlişkisi

MS' de görülen depresyonu presipite eden veya şiddetlendiren ilaç tedavileri hakkındaki endişeler, MS ve depresyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmenin daha da zorlaşmasına neden olmaktadır.

İnterferon tedavisi:

MS hastalarında uygulanan İnterferon (INF) tedavisinin %40 oranında depresyon ve yorgunluğa sebep olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (158). Fakat, tedavi edilmemiş MS hastalarında görülen depresyon sıklığı da yüksektir, o yüzden INF tedavisiyle aslında riskin artmadığını, hatta hastalığın tedavisi nedeniyle depresyon görülme oranının azaldığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur (156, 159). Depresyon ile birlikte; mani, psikoz ve organik beyin sendromu, çeşitli organik kişilik

değişiklikleri de interferona bağlı olarak görülebilir, fakat bunlar daha çok interferon alfa ile ilişkili bulunmuştur (160).

İnterferon kullanan hastalarda intihar riskinin arttığından da söz edilmektedir. 2006 yılında yapılan bir çalışmada İnterferon tedavisinin özellikle intihar ve depresyon riski gibi yan etkileri kapsamlı şekilde incelenmiştir. Bu çalışmaya göre; hastaların %2-12.5'unda çoğunlukla tedavinin ilk iki ayı içinde ortaya çıktığı ve ilacın kesimiyle düzeldiği belirtilmiştir (161).

Glatiramer asetat

Depresyona yol açıp açmadığı konusunda veriler çelişkilidir. Bir çalışmada glatiramer asetat ve interferon tedavisi alan MS hastaları antidepresan kullanım sıklığı açısından karşılaştırılmış ve bu 2 grup arasında fark bulunmamıştır (162).

Kortikosteroid

Steroid kullanımıyla ortaya çıkan psikiyatrik bozukluklar; bir çalışmada %40 depresyon, %8 manik, %28 hipomani, %14 psikoz, %10 deliryum tablosu olarak belirlenmiştir (163).

2.3.7.MS'de Depresyon Tedavisi

Mohr ve Goodkin bir metaanalizinde, MS'li hastalarda depresyonun tedavi edilmemesi durumunda hastanın giderek kötüleşeceği ve hastalık yönetiminin zor olacağı belirtilmişlerdir (165).

MS'li hastalarda depresyon tedavisi hem de ilaç tedavisini hem de psikoterapi (CBT) gerektirir. Schiffer ve ark. MS'li bireylerde depresyon tedavisinde ilk çift kör kontrollü antidepresan çalışmasında; trisiklik antidepresanların plaseboya göre daha

etkili olduğunu bazı hastalarda antikolinergik yan etkileri nedeniyle doz sınırlaması gibi problemleri olduğunu not etmişlerdir (164).

MS'li hastalarda depresyon tedavisi hem aktif baş etme becerisini vurgulayan psikoterapi (CBT) hem de SSRI (sertralin)'a yanıtlıdır (166). Feinstein SSRI'ların yan etki olarak seksüel disfonksiyona sahip olmasına dair uyarıda bulunmuştur. Çünkü MS'de seksüel disfonksiyon yaygın bir semptomdur (151).

Ayrıca kognitif yaklaşımlı psikoterapiler, grup psikoterapileri ve resosyalizasyon çalışmalarına da başvurulabilir (146).

2.4. MULTİPLE SKLEROZ VE ANKSİYETE

Anksiyete ve duygulanım bozukluklarında yüksek oranda komorbidite, anksiyete bozukluklarının MS'li hastalarda da olabileceğini destekler. Çeşitli çalışmalar MS'li hastalarda % 20' nin üzerinde, % 34' lere varan oranlarda anksiyete görülme sıklığı rapor edilmiştir (167,168, 197).

RRMS, ataklar ve remisyonlarla seyreden bir klinik gidişata sahiptir. Özellikle hastalar atağın ne zaman geleceği ve/veya şiddetiyle ilgili belirsizlik, hastanın hastalığın seyriyle ilgili öngörüye sahip olamaması bu hastalarda anksiyete sıklığının daha yüksek oluşuna neden olmaktadır (197).

3.MATERYAL VE METOT

Çalışmaya Mart 2019 ve Ocak 2020 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran ve McDonald kriterlerine göre MS tanısı konmuş 123 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmaya Relapsing-Remitting MS (RRMS) tanısı konulmuş, son 1 yıldır İmmunomodulator (Fingolimod, Glatiramer Asetat, interferon beta 1a) tedavilerinden herhangi birini alan ve EDSS skoru 5' in altında olan MS hastaları ile en az 1 yıldır Multipl Skleroz kliniği olan ve herhangi bir tedavi almayan hastalar dahil edildi. 30 hasta Fingolimod, 31 hasta Glatiramer Asetat, 31 hasta İnterferon-Beta 1-a kullanan ve 31 hasta hiç ilaç kullanmayan olmak üzere toplam 123 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak;

- 1- En az 1 yıllık RRMS tanılı olmak
- 2- Fingolimod, Glatiramer Asetat veya interferon etken maddeli ilaçlardan birini son 1 yıldır kullanıyor olmak
- 3-En az 1 yıldır MS kliniği ve tanısı olup herhangi bir tedavi almıyor olmak
- 4- Remisyon döneminde bulunmak (En az 3 aydır ataksız olmak)
- 5- EDSS SKORU 0-5 arası olması (5 dahil değil)
- 6- 18-65 Yaş arasında olmak
- 7- Aydınlatılmış onam formunu okumuş ve imzalamış olmak olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriteri olarak;

- 1-Çalışmadan önceki son 3 ay içerisinde atak tedavisi (pulse steroid) almış olmak
- 2-DSM-IV tanı ölçeklerine göre psikotik bozukluk, mental retardasyon, bipolar bozukluk, yeme bozukluğu tanısı alma
- 3-Alkol, madde bağımlısı olmak
- 4-Ek nörolojik hastalığı (İnme, Epilepsi, Demans) olmak
- 5- Ek başka kronik, metabolik hastalığı bulunmak (Malignite, DM, hipotiroidi, vit B12-folat eksikliği, KBY)
- 7-Anti depresan veya anksiyolitik ilaç kullanıyor olmak
- 8- Gebe olmak olarak belirlendi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan tüm hastaların sosyodemografik veri formları (Yaş, cinsiyet, medeni durumu, hastalık süresi, eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum, yaşadığı yer) doldurulduktan ve nörolojik muayeneleri sonrasında EDSS skorları belirlendikten sonra hastalara Beck depresyon, Beck anksiyete, Montgomery ve Asberg depresyon ölçeği (MADRS) ve Yorgunluk şiddet ölçeği (FSS) uygulandı.

EDSS (Expanded Disability Status Scale): Multiple Skleroz tanılı hastalarda en yaygın kullanılan dizabilite ölçümüdür. EDSS 8 fonksiyonel sistemle (beyin sapı, serebellar, piramidal, duyu, görsel ya da optik, barsak ve mesane, serebral ya da mental ve diğer fonksiyonlar) ilişkili klinik bulgular, hastanın yürüyebilme ve kendine bakabilme yeteneğinin değerlendirilmesine dayanır. Skala hastanın nörolojik hikayesini ve fizik muayenesini bilen bir nörolog tarafından doldurulur. EDSS’de 0’dan (normal nörolojik muayene) 10’a (MS’e bağlı ölüm) kadar yarım ve bir puanlık aralıklarla skorlar verilmektedir.(Bakınız ek:6)

Skor 1-1.5: Dizabilitenin olmadığını veya hafif anormal nörolojik bulguların olduğunu gösterir.

Skor 2-4.5: Dizabilitenin artan derecelerini gösterir fakat yardımsız yürüyebilir.

Skor 5-7.5: Yürüme zorluğunun artan derecelerini gösterir.

Skor5-7.5:Özbakımda bozulma, yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağlanacakölçüde dizabiliteyi gösterir (169).

Beck Depresyon Testi (BDI): 1961Yılında Beck tarafından geliştirilmiş olan bu test hastanın hissettiği depresif belirtileri nicelolarak değerlendirerek ve hastanın depresyonunu daha çok bilişsel açıdan belirleyerek değerlendirir. Toplamda 21 cümle grubundan oluşan ve hastanın kendisinin doldurması istenen bu ölçek nörolojik semptomlarla karışmadığı ve kısa olduğu için MS’ lilerde depresyon taraması için önerilmektedir (170) (Bakınız ek:3).

Hasta, kendisine yöneltilen sorulara bugün dahil son 1 haftadır kendisini ne kadar rahatsız ettiğini ve hayatındaki sıklık derecesine göre 0 ile 3 arasında puan verir, ölçekten alınabilecek en düşük puan 0 yüksek puan 63'tür. Puanlar toplanır ve toplam puana göre depresyon şiddeti belirlenir. Buna göre;

0-11 puan: depresyon yok

12-17 puan: hafif depresyon

18-29 puan: orta şiddetli depresyon

30-63 puan: şiddetli depresyon

Hastanın aldığı toplam puan 18 ve üzerinde ise depresyon lehine yorumlanabilir (171). Bizim de çalışmamızda 18 ve üzeri puan alan hastalar, depresyon grubunu oluşturmuştur.

Yorgunluk Şiddet Ölçeği (Fatigue Severity Scale - YŞÖ): Hastanın kendisini, testin yapıldığı gün dahil olmak üzere son 1 haftada ne kadar yorgun hissettiğini sorgulayan bir testtir (Bakınız ek:4). Toplam 9 cümle bulunan testte hastanın önermeleri dikkatle okuyarak kendisine en uygun ifadeyi işaretlemesi istenmektedir. Hastadan, 1'den 7'ye kadar puan verilmiş olan "kesinlikle katılıyorum" ile "kesinlikle katılmıyorum" aralığında kendi durumuna en yakın ifadeyi seçmesi istenir. Sonuç; değerlendirmede alınan toplam puan madde sayısına bölünerek hesaplanır. YŞÖ, klinik değişkenliklere, iç tutarlılığa, zaman içindeki stabiliteye duyarlı ve en sık kullanılan ölçektir. Türkçe güvenirlik ve geçerlilik çalışması Armutlu ve ark. tarafından yapılmış olan bu testte patolojik yorgunluk genellikle 4 ve üstü puan olarak belirlenir (172, 173).

Beck Anksiyete Ölçeği: Kişilerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılır. 21 belirti kategorisinin her birinde 4 seçenek bulunmaktadır. Motor gerginliği, anksiyöz mizacı, otonomik hiperaktiviteyi belirleyen maddeleri içerir. Hastalardan belirtileri testin yapıldığı gün dahil son bir hafta içinde değerlendirmesi istenir. Her bir semptom hiç yok (0 puan), hafif düzeyde (1 puan), orta düzeyde (2 puan), ciddi düzeyde (3 puan) var şeklinde değerlendirilir. Toplam puan 0-63 arası değişmektedir. Ölçekten alınan puanın yüksekliği, kişinin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir. 8– 15 puan Hafif, 16-25 puan Orta, 26-63 puan Şiddetli

düzeyde anksiyete olarak değerlendirilir (Bakınız ek:2). Çalışmamızda 16 puan ve üzeri patolojik anksiyete olarak belirlendi. Bu testin ülkemizde geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (174).

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(MADRS):Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği Montgomery (MADÖ): 1979'da Stuart A. Montgomery ve Marie Asberg tarafından geliştirilen bu ölçekte; 10 maddeden oluşan ve depresyonun çekirdek belirtileri olan semptomları sorgulanır ve klinisyen tarafından değerlendirir. Klinisyen tarafından yaklaşık 15-30 dakika süren görüşmede hastaya 'görünen keder, ifade edilen keder, içsel gerginlik, uykuda azalma, iştah azalması, dikkatini toplamada güçlük, bitkinlik/yorgunluk, hissedememe, kötümser düşünceler, intihar düşünceleri' olmak üzere toplam 10 maddeden oluşan değerlendirme soruları sorgulanır. Ölçekte, her maddeden alınan puanı, ölçeği geliştirenler tarafından iyi tanımlanmış şiddet basamaklarında (0-2-4-6) ya da bu basamakların arasında (1-3-5) kalacak şekilde belirler. Değerlendirilen belirtinin şiddeti arttıkça, maddeden alınan puan da artar. Ölçekten alınan en düşük puan 0, en yüksek puan ise 60'dır. Ölçekteki her bir madde hastaların son bir hafta içinde nasıl olduğunun değerlendirilmesi amacı ile soruldu (Bakınız ek:5) Ölçeğin depresyon şiddet dereceleri için duyarlılığı Kearns ve arkadaşları (1982) tarafından değerlendirilmiştir (175). Depresyon şiddeti MADRS kullanılarak derecelendirilirken, ağır depresyonu tanımlamak için gerekli olan kesme noktası 35 puan olarak önerilmiştir (Müller ve ark. 2000). Bu testin ülkemizde geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (174).

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve ShapiroWilk ile incelendi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t testi, tek yönlü varyans analizi, çok yönlü varyans analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile incelendi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde sunuldu. Normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (minimum – maksimum) şeklinde verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Kategorik veriler frekans (yüzde) şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4-BULGULAR

İnterferon Beta-1a (n=31), Glatiramer asetat (n=31), fingolimod(n=30) kullanan ve immunmodulator kullanmayan (n=31) hastalardan oluşan dört grup cinsiyet, medeni durum, yaşadığı yer, aylık kazanç ve sigara kullanma durumları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Eğitim durumu gruplara göre farklılık göstermekte idi ($p=0,037$) (Tablo 6)



Tablo 6. Gruplara arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması

		İlaç grubu (n=92)				p*
	İlaçsız (n=31)	İnterferon Beta-1a (n=31)	Glatiramer Asetatat (n=31)	Fingolimod (n=30)	Toplam (n=123)	
Cinsiyet						
Erkek	8 (25.8)**	6 (19.4)	4 (12.9)	6 (20)	24 (19,5)	0,648
Kadın	23 (74.2)	25 (80.6)	27 (87.1)	24 (80)	99 (80,5)	
Medeni durum						
Evli	8 (25.8)	7 (22.6)	9 (29)	7 (23.3)	31 (25,2)	0,955
Bekar	20 (64.5)	21 (67.7)	21 (67.7)	20 (66.7)	82 (66,7)	
Dul	3 (9.7)	3 (9.7)	1 (3.2)	3 (10)	10 (8,1)	
Eğitim durumu						
İlköğretim	12 (38.7)	12 (38.7)	20 (64.5)	15 (50)	59 (48,0)	0,037
Ortaöğretim	9 (29)	4 (12.9)	1 (3.2)	8 (26.7)	22 (17,9)	
Üniversite	10 (32.3)	15 (48.4)	10 (32.3)	7 (23.3)	42 (34,1)	
Yaşadığı yer						
Şehir merkezi	17 (54.8)	20 (64.5)	9 (29)	15 (50)	61 (49,6)	0,639
Kırsal	14 (45.2)	11 (35.5)	22 (71)	15 (50)	62 (50,4)	
Aylık kazanç						
<2.000 ₺	22 (71)	25 (80.6)	25 (80.6)	24 (80)	96 (78,0)	0,823
2.000- 4.000₺	5 (16.1)	4 (12.9)	3 (9.7)	5 (16.7)	17 (13,8)	
>4.000 ₺	4 (12.9)	2 (6.5)	3 (9.7)	1 (3.3)	10 (8,1)	
Ek hastalık						
Yok	31 (100)	31 (100)	31 (100)	28 (93.3)	121(98,4)	---
Var (FMF)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6.7)	2 (1,6)	
Sigara kullanımı						
Yok	27 (87.1)	25 (80.6)	25 (80.6)	27 (90)	104(84,6)	0,668
Var	4 (12.9)	6 (19.4)	6 (19.4)	3 (10)	19 (15,4)	

*Ki-kare testi **Frekans(yüzde)

Hastaların herhangi bir işte ücretli çalışan olma durumları cinsiyete göre farklılık göstermekteydi ($p<0,001$). Kadın hastaların % 81,8'si ücretli işte çalışmıyor iken, erkeklerde bu oran %29,2 olarak elde edilmişti. Çalışma durumu medeni duruma göre farklılık göstermemekteydi ($p=0,580$), ancak eğitim düzeyine göre farklılık göstermekteydi ($p<0,001$). Çalışma durumu yaşanılan yer açısından değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık saptandı ($p=0,008$) (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma durumuna göre karşılaştırmalar

		Ücretli çalışmayan	Ücretli çalışan	Toplam	p*
Cinsiyet	Kadın	81 (81,8)	18 (18,2)	99 (80,5)	<0,001
	Erkek	7 (29,2)	17 (70,8)	24 (19,5)	
Medeni durum	Bekâr	20 (64,5)	11 (35,5)	31 (25,2)	0,580
	Evli	61 (74,4)	21 (25,6)	82 (66,7)	
	Dul	7 (70)	3 (30)	10 (8,1)	
Eğitim düzeyi	İlköğretim	53 (89,8)	6 (10,2)	59 (48)	<0,001
	Ortaöğretim	15 (68,2)	7 (31,8)	22 (17,9)	
	Üniversite	20 (47,6)	22 (52,4)	42 (34,1)	
Yaşadığı yer	Şehir merkezi	37 (60,7)	24 (39,3)	61 (49,6)	0,008
	Kırsal kesim	51 (82,3)	11 (17,7)	62 (50,4)	

*Ki-kare testi

İlaç kullanan ve kullanmayan hastalar MS süreleri açısından karşılaştırıldıklarında; MS yıl ortanca değerleri gruplar arasında farklılık göstermedi ($p=0,099$) (Tablo 8). İlaç kullanmayanlarda ortanca değer 4 yıl iken ilaç kullananlarda 6,5 yıl olarak saptandı. İlaç kullanan gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise MS yılları arasında fark yok iken ilaç kullanım süreleri açısından fark vardı (p değerleri sırasıyla 0,392 ve 0,004). Fingolimod ile İnterferon Beta-1a arasında fark vardı ve Fingolimod ortanca değeri daha düşük olarak tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara göre MS ve ilaç yıl değerlerinin karşılaştırılması

	İlaç kullanmayan	İlaç Kullanan	p^*	İnterferon Beta-1a	Glatiramer Asetat	Fingolimod	p^{**}
MS yıl	4 (1 – 25)	6,5 (1 – 23)	0,099	7 (1 - 16)	5 (1 - 23)	7(2-18)	0,392
İlaç yıl	---	3 (1 – 16)		5 (1 – 14)a	3 (1 – 16)ab	2 (1 – 5)b	0,004

*Mann Whitney U testi (İlaç kullanan ile kullanmayan grupların karşılaştırılması), **Kruskal Wallis testi (İlaç gruplarının karşılaştırılması, a-b: Aynı harfe sahip ilaçlar arasında fark yoktur

Hastalarda MS süresi (yıl) ile Beck anksiyete, Beck depresyon, Yorgunluk şiddeti, Madrs arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,050$) (Tablo 9).

Tablo 9. MS yılı ile ilişkilerin incelenmesi

	r	p
Beck anksiyete	0,097	0,287
Beck depresyon	0,118	0,192
Yorgunluk şiddeti	0,166	0,066
Mads	0,109	0,231

r: Spearman korelasyon katsayısı

Tüm gruplar (İlaç kullanmayan, interferon-beta 1a, Glatiramer Asetat ve fingolimod grupları) değerlendirildiğinde; Anksiyete ölçeği ortalama değerleri gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ($p=0,415$). Değerler ilaçsız hastalarda 14,45 idi, İnterferon Beta-1a kullananlarda ortalama 17,13, Glatiramer Asetat kullananlarda 19,87 ve Fingolimod kullananlarda da 17,27 olarak elde edildi. Depresyon ortalama değerleri yine ilaç türlerine göre farklılık göstermemekte idi ($p=0,445$). İlaçsız hastalarda 13,71, İnterferon-beta1a kullananlarda ortalama 13,48 iken, Glatiramer Asetat kullananlarda 17 ve Fingolimod kullananlarda da 16,30 olarak elde edilmişti (Tablo 10).

Yorgunluk şiddeti ortalama değerleri gruplar arasında (ilaçsız, İnterferon Beta-1a, Glatiramer asetat, fingolimod) farklılık göstermemekteydi ($p=0,222$). İlaç kullanmayan hastalarda 4,07, İnterferon-beta 1a kullananlarda ortalama değer 4,14, Glatiramer Asetat kullananlarda 4,58 ve Fingolimod kullananlarda da 4,39 olarak elde edilmişti (Tablo 10).

Mads ortalama değerleri de karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,125$). İlaçsız hastalarda 10,65, İnterferon-beta 1a kullananlarda ortalama 13,74 iken, Glatiramer Asetat kullananlarda 16,58 ve Fingolimod kullananlarda da 14,97 idi (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplar arasında anksiyete, depresyon, yorgunluk şiddeti ve Mads ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Anksiyete	Depresyon	Yorgunluk şiddeti	Mads
İlaç kullanmayan	14,45 ± 9,08	13,71 ± 10,24	4,07 ± 1,77	10,65 ± 8,62
İnterferon Beta 1-a	17,13 ± 14,38	13,48 ± 10,87	4,14 ± 2,04	13,74 ± 9,36
Glatiramer Asetat	19,87 ± 12,60	17,00 ± 10,41	4,58 ± 1,89	16,58 ± 10,56
Fingolimod	17,27 ± 13,70	16,30 ± 10,57	4,39 ± 1,84	14,97 ± 11,31
p*	0,415	0,445	0,222	0,125

*Tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA)

Depresyon, anksiyete, yorgunluk şiddet ve madsr ölçekleri skorlarına göre kendi içlerinde kategorize edildiğinde: İlaç kullanmayan grup da dahil olmak üzere gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplara göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madsr sınıflarının karşılaştırılması

		İlaç grubu (n=92)				Toplam	p*
İlaçsız (n=31)		İnterferon Beta1-a (n=31)	Glatiramer Asetat (n=31)	Fingolimod (n=30)			
Anksiyete							
Minimal	11(35.5)	9 (29)	7 (22.6)	9 (30)	36 (29.3)	0,675	
Hafif	8 (25.8)	10 (32.3)	8 (25.8)	6 (20)	32 (26)		
Orta	8 (25.8)	5 (16.1)	5 (16.1)	8 (26.7)	26 (21.1)		
Şiddetli	4 (12.9)	7 (22.6)	11 (35.5)	7 (23.3)	29 (23.6)		
Depresyon							
Minimal	13(41.9)	13 (41.9)	11 (35.5)	8 (26.7)	45 (36.6)	0,827	
Hafif	7 (22.6)	8 (25.8)	5 (16.1)	9 (30)	29 (23.6)		
Orta	9 (29)	7 (22.6)	10 (32.3)	8 (26.7)	34 (27.6)		
Şiddetli	2 (6.5)	3 (9.7)	5 (16.1)	5 (16.7)	15 (12.2)		
Yorgunluk Şiddeti							
Yok	8 (25.8)	10 (32.3)	8 (25.8)	6 (20)	32 (26)	0,159	
Minimal	7 (22.6)	4 (12.9)	0 (0)	6 (20)	17 (13.8)		
Patolojik	16(51.6)	17 (54.8)	23 (74.2)	18 (60)	74 (60.2)		
Madrs							
Minimal	18(58.1)	11 (35.5)	8 (25.8)	10 (33.3)	47 (38.2)	0,262	
Hafif	12(38.7)	18 (58.1)	20 (64.5)	17 (56.7)	67 (54.5)		
Orta	1 (3.2)	2 (6.5)	2 (6.5)	1 (3.3)	6 (4.9)		
Şiddetli	0 (0)	0 (0)	1 (3.2)	2 (6.7)	3 (2.4)		

*Kikare testi

Gruplar arasında depresyon, anksiyete, yorgunluk tanılarının varlığı oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplara göre anksiyete, depresyon, yorgunluk varlıklarının karşılaştırılması

		İlaç grubu (n=92)				p*
	İlaçsız (n=31)	İnterferon- Beta 1a (n=31)	GlatiramerAsetat (n=31)	Fingolimod (n=30)	Toplam (n=123)	
Anksiyete						
Var	12 (38,7)	12 (38,7)	16 (51,6)	14 (46,7)	54 (43,9)	0,678
Yok	19 (61,3)	19 (61,3)	15 (48,4)	16 (53,3)	69 (56,1)	
Depresyon						
Var	11 (35,5)	10 (32,3)	15 (48,4)	13 (43,3)	49 (39,8)	0,563
Yok	20 (64,5)	21 (67,7)	16 (51,6)	17 (56,7)	74 (60,2)	
Yorgunluk						
Var	16 (51,6)	17 (54,8)	23 (74,2)	18 (60)	74 (60,2)	0,277
Yok	15 (48,4)	14 (45,2)	8 (25,8)	12 (40)	49 (39,8)	

*Kikare testi

Sadece ilaç kullanan gruplar kendi aralarında depresyon, anksiyete, yorgunluk varlığı oranları açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak yine anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13 İlaç kullanan gruplar arasında depresyon, yorgunluk ve anksiyete varlıklarının karşılaştırılması

	İnterferon Beta 1a (n=31)	Glatiramer Asetat (n=31)	Fingolimod (n=30)	Toplam	p*
Anksiyete					
Var	12 (38,7)	16 (51,6)	14 (46,7)	42(45,6)	0,589
Yok	19 (61,3)	15 (48,4)	16 (53,3)	50 (54,4)	
Depresyon					
Var	10 (32,3)	15 (48,4)	13 (43,3)	38(41,3)	0,419
Yok	21 (67,7)	16 (51,6)	17 (56,7)	54 (59,7)	
Yorgunluk					
Var	17 (54,8)	23 (74,2)	18 (60)	58 (63,0)	0,263
Yok	14 (45,2)	8 (25,8)	12 (40)	34 (37,0)	

*Kikare testi

Cinsiyet ve ilaç kullanma durumunun anksiyete, depresyon, yorgunluk şiddeti ve Madrs ortalama değerleri üzerine hem ana etkileri hem de etkileşimleri önemli bulunmamıştır ($p>0,05$). Sadece cinsiyeti dikkate aldığımızda, ilaç kullanıp kullanmaması dikkate alınmadığında, kadın ve erkekler arasında ortalama değerler açısından fark yoktu. Kadınlarda ilaç kullanımı, erkeklerde ilaç kullanımı, kadınlarda ilaç kullanmama ve erkeklerde ilaç kullanmama şeklinde 4 grup gibi incelendiğinde de ortalama değerler açısından fark yoktu (Tablo 14) (Tablo 15).

Tablo 14. Cinsiyet ve İlaç kullanma durumlarına göre anksiyete, depresyon, yorgunluk şiddeti ve Madrs ortalama ve standart sapma değerleri

Cinsiyet	Ölçüm	İlaç kullanmayan	İlaç Kullanan	Toplam
Erkek	Anksiyete	11.25 ± 9.05	17.5 ± 12.63	15.42 ± 11.75
	Depresyon	8.63 ± 9.15	17.13 ± 11.53	14.29 ± 11.36
	Yorgunluk Şiddeti Ölçeği	3.48 ± 1.88	4.47 ± 1.89	4.14 ± 1.91
	Mads	8.25 ± 10.83	16.19 ± 10.46	13.54 ± 11.03
Kadın	Anksiyete	15.57 ± 8.96	18.22 ± 13.74	17.61 ± 12.79
	Depresyon	15.48 ± 10.18	15.26 ± 10.46	15.31 ± 10.35
	Yorgunluk Şiddeti Ölçeği	4.28 ± 1.73	4.35 ± 1.93	4.33 ± 1.87
	Mads	11.48 ± 7.82	14.87 ± 10.42	14.08 ± 9.95
Toplam	Anksiyete	14.45 ± 9.04	18.10 ± 13.49	17.18 ± 12.58
	Depresyon	13.71 ± 10.24	15.59 ± 10.62	15.11 ± 10.51
	Yorgunluk Şiddeti Ölçeği	4.07 ± 1.77	4.37 ± 1.91	4.29 ± 1.87
	Mads	10.65 ± 8.62	15.10 ± 10.38	13.98 ± 10.12

Tablo 15. Cinsiyet ve İlaç kullanma durumlarına göre anksiyete, depresyon, yorgunluk şiddeti ve Madrs ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Faktör	Ölçüm	p*
Cinsiyet	Anksiyete	0.420
	Depresyon	0.337
	Yorgunluk Şiddeti Ölçeği	0.466
	Mads	0.701
Cinsiyet * İlaç Kullanma	Anksiyete	0.565
	Depresyon	0.095
	Yorgunluk Şiddeti Ölçeği	0.323
	Mads	0.360

*MANOVA

Anksiyete puan ortalama değeri eğitim düzeyi gruplarına göre farklılık göstermekte idi ($p=0,011$). İlköğretim grubunda anksiyete puan ortalama değeri 19,6 iken, ortaöğretim grubunda 18,8 ve üniversite grubunda 12,9 olarak elde edilmişti. Farklılık ilköğretim grubu puan ortalama değerinin üniversite grubuna göre yüksek elde edilmesinden kaynaklanmaktaydı. Ortaöğretim grubu diğer gruplara göre farklı değildi. Depresyon puan ortalama değeri eğitim gruplarına göre farklılık göstermekteydi ($p=0,005$). İlköğretim grubunda depresyon puan ortalama değeri 17,6 iken, ortaöğretim grubunda 16,1 ve üniversite grubunda 11,2 olarak elde edilmişti. En yüksek depresyon değeri ilköğretimde elde edilmiştir ve farklılık ilköğretim grubu depresyon puan ortalama değerinin üniversite grubuna göre yüksek elde edilmesinden kaynaklanmaktaydı. Ortaöğretim grubu diğer gruplara göre farklı değildir. Yorgunluk şiddeti ve madrs ortalama değerleri eğitim gruplarına göre farklılık göstermemekte idi ($p>0,050$) (Tablo 16).

Tablo 16. Eğitim düzeyine göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs puanlarının karşılaştırılması

	İlköğretim (n=59)	Ortaöğretim (n=22)	Üniversite (n=42)	Toplam (n=123)	p*
Beck anksiyete	19,6 ± 13,6a	18,8 ± 14,1ab	12,9 ± 8,9b	17,2 ± 12,6	0,011
Beck depresyon	17,6 ± 11,7a	16,1 ± 9,5ab	11,2 ± 8b	15,1 ± 10,5	0,005
Yorgunluk şiddeti	4,5 ± 1,9	4,7 ± 1,6	3,8 ± 1,9	4,3 ± 1,9	0,087
Madrs	14,8 ± 10,6	15,5 ± 10,5	12 ± 9	14 ± 10,1	0,296

*Varyans analizi a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Depresyon ile eğitim düzeyi arasında anlamlı bir ilişki elde edilmişti ($p=0,047$). İlköğretim grubunun %32,2'si minimal, %32,2'si orta şiddette depresyona sahipken, ortaöğretim grubunun %31,8'inin hafif, %31,8'inin hafif ve üniversite grubunun %50'sinin minimal düzeyde depresyonu vardı. Eğitim düzeylerine göre anksiyete, yorgunluk şiddeti ve Madrs sınıf dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0,050$) (Tablo 17).

Tablo 17. Eğitim düzeyine göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs sınıflarının karşılaştırılması

	İlköğretim (n=59)	Ortaöğretim (n=22)	Üniversite (n=42)	Toplam (n=123)	p*
Anksiyete					
Minimal	15 (25,4)	7 (31,8)	14 (33,3)	36 (29,3)	0,153
Hafif	12 (20,3)	6 (27,3)	14 (33,3)	32 (26)	
Orta	14 (23,7)	2 (9,1)	10 (23,8)	26 (21,1)	
Şiddetli	18 (30,5)	7 (31,8)	4 (9,5)	29 (23,6)	
Depresyon					
Minimal	19 (32,2)	5 (22,7)	21 (50)	45 (36,6)	0,047
Hafif	10 (16,9)	7 (31,8)	12 (28,6)	29 (23,6)	
Orta	19 (32,2)	7 (31,8)	8 (19)	34 (27,6)	
Şiddetli	11 (18,6)	3 (13,6)	1 (2,4)	15 (12,2)	
Yorgunluk Şiddeti					
Yok	14 (23,7)	3 (13,6)	15 (35,7)	32 (26)	0,268
Minimal	7 (11,9)	3 (13,6)	7 (16,7)	17 (13,8)	
Patolojik	38 (64,4)	16 (72,7)	20 (47,6)	74 (60,2)	
Madrs					
Minimal	22 (37,3)	7 (31,8)	18 (42,9)	47 (38,2)	0,317
Hafif	34 (57,6)	11 (50)	22 (52,4)	67 (54,5)	
Orta	1 (1,7)	3 (13,6)	2 (4,8)	6 (4,9)	
Şiddetli	2 (3,4)	1 (4,5)	0 (0)	3 (2,4)	

*Ki-kare testi

Anksiyete, depresyon, yorgunluk şiddeti ve madrs ortalama değerleri arasında yaşanan yer açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,050$) (Tablo 18).

Tablo 18. Yaşanılan yere göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs puanlarının karşılaştırılması

	Şehir merkezi (n=61)	Kırsal kesim (n=62)	Toplam (n=123)	p*
Beck anksiyete	16,2 ± 12,5	18,1 ± 12,7	17,2 ± 12,6	0,409
Beck depresyon	13,9 ± 9,6	16,3 ± 11,3	15,1 ± 10,5	0,206
Yorgunluk şiddeti	4,3 ± 1,9	4,3 ± 1,9	4,3 ± 1,9	0,879
Madrs	13,6 ± 10,2	14,3 ± 10,1	14 ± 10,1	0,690

*Bağımsız örnekler t testi

Yaşanılan yere göre depresyon, anksiyete, yorgunluk şiddeti ve Madrs sınıf dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,050$) (Tablo 19).

Tablo 19. Yaşanılan yere göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs sınıflarının karşılaştırılması

	Şehir merkezi (n=61)	Kırsal kesim (n=62)	Toplam (n=123)	p*
Anksiyete				
Minimal	19 (31,1)	17 (27,4)	36 (29,3)	0,233
Hafif	16 (26,2)	16 (25,8)	32 (26)	
Orta	16 (26,2)	10 (16,1)	26 (21,1)	
Şiddetli	10 (16,4)	19 (30,6)	29 (23,6)	
Depresyon				
Minimal	24 (39,3)	21 (33,9)	45 (36,6)	0,515
Hafif	16 (26,2)	13 (21)	29 (23,6)	
Orta	16 (26,2)	18 (29)	34 (27,6)	
Şiddetli	5 (8,2)	10 (16,1)	15 (12,2)	
Yorgunluk Şiddeti				
Yok	16 (26,2)	16 (25,8)	32 (26)	0,692
Minimal	10 (16,4)	7 (11,3)	17 (13,8)	
Patolojik	35 (57,4)	39 (62,9)	74 (60,2)	
Madrs				
Minimal	24 (39,3)	23 (37,1)	47 (38,2)	0,923
Hafif	32 (52,5)	35 (56,5)	67 (54,5)	
Orta	3 (4,9)	3 (4,8)	6 (4,9)	
Şiddetli	2 (3,3)	1 (1,6)	3 (2,4)	

*Ki-kare testi

Gelir düzeylerine göre depresyon, anksiyete, yorgunluk şiddeti ve Madrs sınıf dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte idi ($p>0,050$) (Tablo 20).

Tablo 20. Gelir düzeylerine göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs sınıflarının karşılaştırılması

	0-2000 TL (n=96)	2000-4000 TL (n=17)	4000 TL üzeri (n=10)	Toplam (n=123)	p*
Anksiyete					
Minimal	25 (26)	6 (35,3)	5 (50)	36 (29,3)	0,137
Hafif	25 (26)	3 (17,6)	4 (40)	32 (26)	
Orta	19 (19,8)	6 (35,3)	1 (10)	26 (21,1)	
Şiddetli	27 (28,1)	2 (11,8)	0 (0)	29 (23,6)	
Depresyon					
Minimal	30 (31,3)	8 (47,1)	7 (70)	45 (36,6)	0,062
Hafif	21 (21,9)	6 (35,3)	2 (20)	29 (23,6)	
Orta	32 (33,3)	1 (5,9)	1 (10)	34 (27,6)	
Şiddetli	13 (13,5)	2 (11,8)	0 (0)	15 (12,2)	
Yorgunluk Şiddeti					
Yok	24 (25)	2 (11,8)	6 (60)	32 (26)	0,065
Minimal	12 (12,5)	4 (23,5)	1 (10)	17 (13,8)	
Patolojik	60 (62,5)	11 (64,7)	3 (30)	74 (60,2)	
Madrs					
Minimal	34 (35,4)	7 (41,2)	6 (60)	47 (38,2)	0,614
Hafif	53 (55,2)	10 (58,8)	4 (40)	67 (54,5)	
Orta	6 (6,3)	0 (0)	0 (0)	6 (4,9)	
Şiddetli	3 (3,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,4)	

*Ki-kare testi

Depresyon ile çalışma durumu arasında anlamlı bir bağlantı elde edilmiştir. Çalışanların %20'sinde depresyon var iken bu oran çalışmayanlarda %47,7 olarak elde edilmişti. Anksiyete ve yorgunluk ile çalışma durumu arasında anlamlı bir bağlantı elde edilememiştir ($p>0,050$) (Tablo 21)

Tablo 21. Çalışma durumuna göre karşılaştırmalar

	Ücretli Çalışmayan	Ücretli çalışan	Toplam	p*
Anksiyete				
Var	42 (47,7)	12 (34,3)	54 (43,9)	0,248
Yok	46 (52,3)	23 (65,7)	69 (56,1)	
Depresyon				
Var	42 (47,7)	7 (20)	49 (39,8)	0,013
Yok	45 (51,1)	28 (80)	73 (59,3)	
Yorgunluk				
Var	55 (62,5)	19 (54,3)	74 (60,2)	0,525
Yok	33 (37,5)	16 (45,7)	49 (39,8)	

*Ki-kare testi

Anksiyete, depresyon, yorgunluk şiddeti ve madsr ortalama değerleri yaş gruplarına göre farklılık göstermemekteydi ($p>0,050$) (Tablo 22).

Tablo 22. Yaş gruplarına göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madsr puanlarının karşılaştırılması

	18-35 (n=50)	36-50 (n=58)	50 üzeri (n=15)	Toplam (n=123)	p*
Beck anksiyete	17,3 ± 12,3	15,6 ± 12,4	23 ± 13,2	17,2 ± 12,6	0,123
Beck depresyon	15 ± 10	14 ± 10,6	19,7 ± 11,2	15,1 ± 10,5	0,179
Yorgunluk şiddeti	4,1 ± 1,8	4,4 ± 2	4,5 ± 1,7	4,3 ± 1,9	0,728
Madsr	13,6 ± 9,9	13,7 ± 10,8	16,2 ± 8,4	14 ± 10,1	0,664

*Varyans analizi

Yaş gruplarına göre depresyon, anksiyete, yorgunluk şiddeti ve Madrs sınıf dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,050$) (Tablo 23).

Tablo 23. Yaş gruplarına göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs sınıflarının karşılaştırılması

	18-35	36-50	50 üzeri	Toplam	p*
	(n=50)	(n=58)	(n=15)	(n=123)	
Anksiyete					
Minimal	14 (28)	20 (34,5)	2 (13,3)	36 (29,3)	0,381
Hafif	11 (22)	17 (29,3)	4 (26,7)	32 (26)	
Orta	14 (28)	9 (15,5)	3 (20)	26 (21,1)	
Şiddetli	11 (22)	12 (20,7)	6 (40)	29 (23,6)	
Depresyon					
Minimal	19 (38)	22 (37,9)	4 (26,7)	45 (36,6)	0,867
Hafif	12 (24)	14 (24,1)	3 (20)	29 (23,6)	
Orta	12 (24)	17 (29,3)	5 (33,3)	34 (27,6)	
Şiddetli	7 (14)	5 (8,6)	3 (20)	15 (12,2)	
Yorgunluk Şiddeti					
Yok	13 (26)	16 (27,6)	3 (20)	32 (26)	0,504
Minimal	10 (20)	5 (8,6)	2 (13,3)	17 (13,8)	
Patolojik	27 (54)	37 (63,8)	10 (66,7)	74 (60,2)	
Madras					
Minimal	21 (42)	23 (39,7)	3 (20)	47 (38,2)	0,252
Hafif	26 (52)	29 (50)	12 (80)	67 (54,5)	
Orta	1 (2)	5 (8,6)	0 (0)	6 (4,9)	
Şiddetli	2 (4)	1 (1,7)	0 (0)	3 (2,4)	

*Ki-kare testi

Anksiyete puan ortalama değeri gelir gruplarına göre farklılık göstermekteydi ($p=0,001$). 0-2000 TL grubunda anksiyete puan ortalama değeri 18,4 iken, 2000-4000 TL grubunda 15,4 ve 4000 TL üzeri grubunda 8,9 olarak elde edilmişti. Farklılık 0-2000 TL grubu puan ortalama değerinin 4000 TL üzeri grubuna göre yüksek elde edilmesinden kaynaklanmaktaydı. 2000-4000 TL grubu diğer gruplara göre farklı değildi. Depresyon puan ortalama değeri gelir gruplarına göre farklılık göstermekteydi ($p=0,001$). 0-2000 TL grubunda anksiyete puan ortalama değeri 16,6 iken, 2000-4000 TL grubunda 11,4 ve 4000 TL üzeri grubunda 7,7 olarak elde edilmişti. Farklılık 0-2000 TL grubu depresyon puan ortalama değerinin 4000 TL üzeri grubuna göre yüksek elde edilmesinden kaynaklanmaktaydı. 2000-4000 TL grubu diğer gruplara göre farklı değildi. Yorgunluk puan ortalama değeri gelir gruplarına göre farklılık göstermekteydi ($p=0,026$). 0-2000 TL grubunda anksiyete puan ortalama değeri 4,4 iken, 2000-4000 TL grubunda 4,5 ve 4000 TL üzeri grubunda 2,8 olarak elde edilmişti. Farklılık 4000 TL üzeri grubunun yorgunluk şiddeti puan ortalama değerinin diğer gruplara göre düşük elde edilmesinden kaynaklanmaktaydı. Madrs puan ortalama değeri gelir gruplarına göre farklılık göstermekteydi ($p=0,009$). 0-2000 TL grubunda anksiyete puan ortalama değeri 15,1 iken, 2000-4000 TL grubunda 11,1 ve 4000 TL üzeri grubunda 7,8 olarak elde edilmişti. Farklılık 0-2000 TL grubu madrs puan ortalama değerinin 4000 TL üzeri grubuna göre yüksek elde edilmesinden kaynaklanmaktaydı. 2000-4000 TL grubu diğer gruplara göre farklı değildi (Tablo 24).

Tablo 24. Gelir düzeyine göre anksiyete, depresyon, yorgunluk ölçeği ve Madrs puanlarının karşılaştırılması

	0-2000 TL (n=96)	2000-4000 TL (n=17)	4000 TL üzeri (n=10)	Toplam (n=123)	p*
Beck anksiyete	18,4 ± 12,7a	15,4 ± 13,1ab	8,9 ± 5,6b	17,2 ± 12,6	0,001
Beck depresyon	16,6 ± 10,5a	11,4 ± 10,3ab	7,7 ± 5,2b	15,1 ± 10,5	0,001
Yorgunluk şiddeti	4,4 ± 1,9a	4,5 ± 1,7a	2,8 ± 1,7b	4,3 ± 1,9	0,026
Madrs	15,1 ± 10,6a	11,1 ± 7,4ab	7,8 ± 6,3b	14 ± 10,1	0,009

*Varyans analizia-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Anksiyete, depresyon, yorgunluk şiddeti ve mads ortalama değerleri sigara kullanımına göre farklılık göstermemektedir ($p>0,050$) (Tablo 25)

Tablo 25. Sigara kullanımına göre anksiyete, depresyon, yorgunluk leği ve Mads puanlarının karşılaştırılması

	Yok (n=104)	Var (n=19)	Toplam (n=123)	p*
Beck anksiyete	16,9 ± 13	18,8 ± 10,1	17,2 ± 12,6	0,533
Beck depresyon	14,9 ± 10,4	16,1 ± 11,2	15,1 ± 10,5	0,657
Yorgunluk şiddeti	4,3 ± 1,9	4,2 ± 2	4,3 ± 1,9	0,898
Mads	13,7 ± 10,1	15,6 ± 10,5	14 ± 10,1	0,455

*Bağımsız rnekler t testi

EDSS puanı cinsiyet ve medeni duruma göre farklılık göstermemekte idi (sırasıyla $p=0,274$, $p=0,144$). EDSS puanı eğitim durumuna göre istatistiksel anlamlı bir fark gösterdi ($p<0,001$). İlköğretim grubunda EDSS puan ortalama değer, 2,57, ortaöğretim grubunda 2,45 ve niversite grubunda 1,67 olarak elde edilmişti. Üniversite grubu EDSS puan ortalama değeri diğer gruplara göre düşük elde edilmişti. EDSS puanı aylık gelire göre karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı. ($p=0,107$). EDSS ortanca değerleri ilaç kullanım durumlarına göre farklılık göstermekte idi ($p<0,001$). şöyle ki; İlaç kullanan hastalarda ortanca değer 2,5 iken kullanmayanlarda 1 olarak saptandı. EDSS puanı ilaç gruplarına göre de farklılık göstermekteydi ($p<0,001$). İnterferon Beta-1a grubunda EDSS puan ortanca değeri 2, Glatiramer asetat grubunda 2 ve Fingolimod grubunda 3,5 olarak elde edilmişti. Farklılık Fingolimod grubunun EDSS puan ortanca değerinin diğer gruplara göre yüksek elde edilmesinden kaynaklanmakta idi (Tablo 26).

Tablo 26. EDSS puanına göre karşılaştırmalar

Ortalama $\pm$ S.sapma/Ortanca(min-mak)		p
Cinsiyet		
Erkek	2,5 $\pm$ 1,44	0,274
Kadın	2,18 $\pm$ 1,23	
Medeni durum		
Evli	1,86 $\pm$ 1,24	0,144
Bekar	2,38 $\pm$ 1,27	
Dul	2,35 $\pm$ 1,25	
Eğitim durumu		
İlköğretim	2,58 $\pm$ 1,38b	<0,001
Ortaöğretim	2,45 $\pm$ 1,29b	
Üniversite	1,67 $\pm$ 0,87a	
Aylık kazanç		
<2.000 ₺	2 (1 - 5)	0,107
2.000-4.000 ₺	2 (1 - 5)	
>4.000 ₺	1,3 (1 - 3)	
İlaç kullanma durumu		
Evet	2,5 (1-5)	<0,001
Hayır	1 (1-3,5)	
İlaçlar		
İnterferon	2 (1 - 5)b	<0,001
beta-1a		
Glatiramer		
asetatat	2 (1 - 5)b	
Fingolimod	3,5 (1 - 5)a	

a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Veriler korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde; EDSS puanı ile yorgunluk derecesi, yaş arasında pozitif yönlü zayıf düzey anlamlı bir ilişki elde edilmişti (p değerleri sırasıyla 0,022, <0,001). EDSS puanı ile MS' in süresi arasında pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki elde edilmişti (Tablo 27).

Tablo 27. EDSS ile ilişkilerin incelenmesi

	R	p*
Depresyon derecesi	0,155	0,087
Yorgunluk derecesi	0,206	0,022
Yaş	0,348	<0,001
MS yıl	0,489	<0,001

*Spearman korelasyon

5-TARTIŞMA

Bu çalışmada İnterferon Beta-1a, Glatiramer Asetat veya Fingolimod tedavisi alan ve herhangi bir immunmodulator ilaç kullanmayan Relapsing Remitting Multipl Skleroz tanılı hastalar değerlendirildi. Çalışmada tanımlanan bu RRMS hastalarını depresyon, anksiyete ve yorgunluk ölçekleriyle değerlendirilmeyi, bu durumların tedaviyle veya kullanılan ilaçlarla ilişkisini belirlemeyi ve ortaya çıkan veriler ile MS tedavisi için kullanılan ilaçların hastalardaki depresyonu, anksiyeteyi ve yorgunluğunu ölçüde etkilediğini araştırmayı amaçladık. Ayrıca sosyodemografik veriler açısından da bir değerlendirme yapmayı planladık.

Çalışmamızda Mart 2019 ve Ocak 2020 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniği tarafından takip edilen ve McDonald kriterlerine göre MS tanısı konulmuş 123 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmaya Relapsing-Remitting MS (RRMS) tanısı konulmuş, son 1 yıldır İmmunmodulator (Fingolimod, Glatiramer Asetat, Interferon-beta 1a) tedavilerinden herhangi birini alan ve EDSS skoru 5' in altında olan MS hastaları ile en az 1 yıldır RRMS kliniği olan ve herhangi bir tedavi almayan hastalar dahil edilmiştir. 30 hasta Fingolimod, 31 hasta Glatiramer Asetat, 31 hasta İnterferon Beta-1a kullanıyordu, 31 hasta ise herhangi bir immunmodulator tedavi almıyordu.

Multipl skleroz santral sinir sisteminde ak madde daha fazla olmak üzere, derin gri maddeyi ve korteksi de etkileyebilen demiyelinizan plaklarla ve akson hasarıyla karakterize kronik, otoimmün, demiyelinizan, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir santral sinir sistemi hastalığıdır (1,2). Hastaların 2/3'sinde semptomlar 20-40 yaş arasında başlar. MS' in kadınlarda görülme olasılığı erkeklerden 2-3 kat fazladır. Bu durum genellikle immün ve inflamatuvar durumların kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (48). Chitnis ve ark. (124) 25-35 yaş arasındaki 1356 hastada 2,87:1; Karni ve ark. (179) 272 hastada kadın erkek oranını 1,64:1; McDonnell ve Hawkins (178) 2,1:1, olarak hesaplamışlardır. Yüceyar ve ark. (180), 122 MS hastasında yaptıkları çalışmada kadın erkek oranını 2,38:1; Bulut ve ark. (181) Yukarı Fırat bölgesinde yaptıkları bir çalışmada 2,27:1; Arpacı ve ark. (182) 173 hastada 1,77:1,

Uludağ ve ark. (183) 112 MS hastasında 2,2:1 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamıza 123 MS hastası alınmıştır. Hastaların % 59,34'ü 20-40 yaş arası olarak saptanmıştır. Ayrıca hastaların %80,5 (n:99)'i kadın, %19,5 (n:24)'i erkekti. Kadın: erkek oranı yaklaşık olarak 4,12/1 olarak belirlenmiştir. Bu değerler de epidemiyolojik verilerle karşılaştırıldığında MS hastalığının kadınlarda daha fazla görülme durumuyla uyumludur. Çalışmamıza katılan hastalarda eğitim düzeyi arttıkça işsizlik oranı düşük olarak tespit edilmiştir. Bu veriler kendi toplumumuzun olağan sosyo-demografik verileriyle uyum göstermektedir.

Çalışmamızdaki immunmodulator tedavi almayan hasta grubu ile tedavi alan hasta grubuna bakıldığında, yaşanan yer, medeni durum, aylık kazanç ve sigara kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmazken; tedavisiz hasta grubunda eğitim düzeyi tedavi alan gruba göre daha düşük bulunmuştu. Çalışmamızda hastaların ücretli çalışan olma durumu cinsiyete göre farklılık göstermekteydi ($p<0,001$). Kadınların %81,8'i ücretli çalışan değil iken, erkeklerde bu oran %29,2 olarak elde edilmişti. Çalışmamızda ev kadınları ev işleriyle meşgul olmalarına rağmen, ücretli bir işte çalışmadıkları için "ücretli çalışmayan" grubuna dahil edildiler. Bu nedenle çalışma durumu açısından kadın-erkek oranında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Çalışmamıza katılan hastalarda eğitim düzeyi arttıkça işsizlik oranı düşük olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar kendi toplumumuzun olağan sosyo-demografik verileriyle uyum göstermektedir.

Verilerimiz değerlendirildiğinde; ilaç kullanma durumuna göre MS süresi ortanca değerleri farklılık göstermemekte idi ($p=0,099$). İlaç kullanmayanlarda ortanca değer 4 yıl iken ilaç kullananlarda 6,5 yıl olarak elde edilmişti. İlaçlar kendi içinde değerlendirildiğinde ise MS yılları arasında fark yok iken ilaç yılları arasında fark vardı (p değerleri sırasıyla 0,392 ve 0,004). Fingolimod ile interferon-Beta 1a arasında fark vardı ve Fingolimod ortanca değeri daha düşük elde edilmişti. Fingolimod ülkemiz sağlık otoritesi tarafından ikinci basamakta konumlandırılan bir immunmodulator ilaçtır, hastalara başlanabilmesi için de en az 1 yıl interferon veya Glatiremer asetat gibi 1. basamak tedavileri kullanmış olması gerekmektedir. Fingolimod kullanım süresi ortalamasının düşük çıkmasının en büyük nedeni ilacın bu pozisyonundan kaynaklanmaktadır.

MS' in seyri sırasında psikiyatrik bozukluklar sık olarak ortaya çıkmaktadır. Depresyon en yaygın görülen psikiyatrik bozukluk olup genel popülasyona ve başka kronik hastalıklara göre MS hastalarında oldukça yüksek olduğu ileri sürülmektedir (184). Bu durumun nedenleri tam olarak aydınlatılamamakla beraber pek çok biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörün etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir (146). Hastalığın kronik, progresif seyretmesi ve özürllülüğe yol açıyor olması depresif duygudurumun daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. MS'de depresyon etyolojisinde, immun disregülasyon, nöroendokrin anormallikler, artmış sosyal stres, yetersiz aile ve sosyal çevre desteği suçlanmaktadır. Depresyon hastalığın seyri sırasında ya da başlangıç semptomu olarak ortaya çıkabileceği gibi, uygulanan tedavilerin yan etkisi olarak da gelişebilmektedir. Depresyon tanısı koymak ve şiddetini belirlemek için kullanılan ölçütler geniş çeşitlilik göstermektedir. MS'li hastalarda depresyon tanısı koymak için standart olarak araştırmacılar arasında bir görüş birliği yoktur. Aikens ve ark. çalışmasında MS hastalarındaki depresif semptomları değerlendirmek için Beck depresyon ölçeği tavsiye edilmiştir (185). Bizim çalışmamızda da depresif semptomları değerlendirmek için Beck depresyon ölçeği kullanılmıştır.

MS' li hastalarda yapılan araştırmalarda majör depresyonun yaşam boyu görülme oranı % 22.8-54 olarak verilmektedir (186). MS' li hastalarda fiziksel özürllülüğe neden olan diğer kronik hastalarla yapılan karşılaştırmalı araştırmalarda hem depresyonun daha yaygın olduğu, hem de yaşam kalitesi puanları daha düşük bulunmuştur (187,186). Ülkemizde yapılan çalışmalarda MS hastalarında depresif belirtiler %40-64.6 oranında gözlenmiştir (188, 189). Bizim çalışmamızda MS tanılı 123 hastadan 49'unda (%39,8) Beck depresyon ölçeği puanına depresyon var iken, 74 hastada (%60,2) depresyon yoktu, ayrıca tedavi almayan grupta 20 hastada (%64,5) Beck depresyon ölçeği puanına göre depresyon yokken, 11 hastada (%35,5) depresyon vardı. Sonuç olarak bu çışılmanın sonuçları ülkemizde MS hastalarında depresyon varlığı ile ilgili diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda tedavi alan grup ile herhangi bir tedavi almayan grup arasında Beck depresyon ölçeği skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı

($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen tedavi almayan grupta Beck depresyon skorları örneğin İnterferon beta kullanan hastalardan daha yüksekti. Tedavi almayan grupta bu puanların bazı ilaç kullanan hastalardan daha yüksek saptanması kullanılan ilaçtan ziyade MS hastalığının kendisinin ve MS' le ilişkili dizabilitenin depresyona yatkınlık yarattığını düşündürmektedir. Hatta kullandığımız immunmodulatorların tedaviler EDSS ve progresyona olan olumlu etkisi, dolaylı olarak depresyon oranlarının düşük olmasına katkı sağlamış olduğu düşünülebilir.

Depresyon, interferon tedavisi sırasında sıkca görülen ve ilaçla ilişkilendirilen durumlardan biridir ve hastalarda %30-70 oranlarında saptanmıştır. Depresif semptomların, tedavinin erken evrelerinde görülmesi yaygındır ve tipik olarak 4-16 haftalar arasında pik yapar. Bununla birlikte, depresyonun tedavinin sonucu mu yoksa tedavi gerektiren hastalığın sonucu mu olduğunu ayırt etmek kolay değildir. Yapılan randomize kontrollü çalışmaların bazılarında interferon tedavisiyle depresyon riskinde herhangi bir artış olmadığı belirtilirken, diğerlerinde de depresyon için net veriler elde edilememiştir (190). Patten ve arkadaşlarının yaptığı “MS’de s.c IFN beta-1a ile relaps ve dizabiliyeti önleme” çalışmasına 9 ülkeden 22 merkez katılmıştır. 560 hasta üzerinde yapılan çalışma sonrasında s.c IFN beta-1a’nın depresyonu artırmadığına, tedavi öncesi deprese duygu durumun daha sonraki depresif semptomların en iyi belirteci olduğuna karar vermişlerdir (191). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da Interferon Beta-1a kullanan hastalarımız depresyon skorları açısından diğer gruplardan farklı değildi. Patten ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada s.c IFN beta-1a’nın özellikle tedavinin erken döneminde hekimler tarafından depresyon olarak kabul edilebilecek bir semptomlar topluluğunu başlatabileceği, ancak depresyon skorlarında artış olmaması sebebiyle bu durumun atipik olabileceğini ifade etmişlerdir (192). Bir başka çalışmada glatiramer asetat ve interferon tedavisi alan MS hastaları antidepresan kullanım sıklığı açısından karşılaştırılmış ve bu 2 grup arasında fark bulunmamıştır (191). Oral olarak kullanılan fingolimodla ilgili iki tanesi gözlemsel, dört tanesi retrospektif kontrollü çalışma olmak üzere altı çalışmada; fingolimod tedavisi sonrası

depresyon semptomlarındaki değişiklikleri incelemiş olup tüm çalışmalarda, fingolimod tedavisinin ardından depresyon belirtilerinin düzeldiği belirtilmiştir (175).

Bizim çalışmamızda beck depresyon ölçeği ortalama değerleri ilaç türlerine göre farklılık göstermemiştir ($p=0,391$). İnterferon Beta 1-a ilacı kullananlarda ortalama 13,48 iken, Glatiramer Asetat kullananlarda 17 ve Fingolimod kullananlarda da 16,30 olarak elde edilmiştir. Çalışmamızın bu açıdan değerlendirildiğinde bazı çalışmalarla uyumlu görüldüğü bazı çalışmalarla ise uyumsuz bulunduğu görülmüştür. Özellikle interferonlarla ve depresyon ilişkili çalışmaların aksine, bizim çalışmamızda interferon-beta 1a dahil immummodulator tedavilerin hiçbirisi depresyon ile ilişkili bulunmadı.

Hastalarda depresyon puan ortalama değeri eğitim düzeyine göre farklılık göstermekte idi ($p=0,005$). En yüksek depresyon değeri ilköğretim mezunu grupta elde edilmiştir ve farklılık ilköğretim grubu depresyon puan ortalama değerinin üniversite grubuna göre daha yüksek olarak elde edilmesinden kaynaklanmaktaydı. Ortaöğretim grubu diğer gruplara göre farklı değildir. Depresyon ile eğitim düzeyi arasında anlamlı bir bağlantı elde edilmiştir ($p=0,047$). İlköğretim grubunun %32,2'sinde depresyon yok, %32,2'si orta şiddette depresyona sahipken, ortaöğretim grubunun %31,8'inde depresyon yok, %31,8'inin hafif ve üniversite grubunun %50'sinde depresyon yoktu. Eğitim düzeyi arttıkça depresyon görülme oranı azalmaktaydı. Gelir düzeyine göre Depresyon puan ortalama değeri gelir gruplarına göre farklılık göstermekteydi ($p=0,001$). Farklılık 0-2000 TL grubu depresyon puan ortalama değerinin 4000 TL üzeri grubuna göre yüksek elde edilmesinden kaynaklanmaktaydı. Bu sonuçlarımız, gelir düzeyi yüksek hastaların hastane ve sağlık hizmetlerine kolaylıkla ulaşabilme, hayat standartlarının daha yüksek olması ve bunun devamı için daha az çabaya ihtiyaç duymaları gibi genel toplumsal ve sosyolojik gerçeklerle uyumludur.

Çalışmamızda ayrıca; EDSS puanı ile depresyon derecesi arasında anlamlı bir ilişki elde edilememiştir.

MS 'de sık görülen psikiyatrik tablolardan biri de anksiyete bozukluğudur. Anksiyetenin genel olarak nedenleri arasında, iç görüşü olan hastaların kendilerindeki bilişsel, mental ve fonksiyonel kayıpları farketmeleri (katastrofik anksiyete), çevreden gelen uyaranların yeterli değerlendirilememesi, olayların üstesinden gelememe, sosyal kayıplar, yalnız kalma, depresyon yer alabilir (198). Hastalarımızda anksiyete şiddeti ölçüğü ortalama değerleri ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre anlamlı farklılık göstermemekteydi. Özellikle enjeksiyon tedavisi alan MS hastalarının enjeksiyon yapma zorunluluğu ve enjeksiyon yan etkileri nedeniyle anksiyete bulgularının daha fazla olduğu bildirilmiştir (199). Çalışma grubumuzda ise anksiyete ortalama değerleri kullanılan ilaç türlerine göre de farklılık göstermedi. Sonuç olarak bulgularımız, hastanın ilaç kullanıp kullanmamasının veya ilaç kullanıyor ise kullandığı immunomodulator türünün (enjeksiyon veya oral) anksiyete puanları üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Bulgularımız değerlendirildiğinde Anksiyete puan ortalama değerlerinin eğitim gruplarına göre farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,011$). Farklılık ilköğretim grubu puan ortalama değerinin üniversite grubuna göre yüksek elde edilmesinden kaynaklanmakta idi. Hastanın eğitim seviyesi arttıkça anksiyete ortalama değeri düşmekteydi. Bu bulgularımız MS' li hastalar üzerinde daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir (134). MS hastalarının eğitim düzeyi arttıkça hastalıkla ilgili bilgilerin artması ve hastalıkla mücadele konusunda daha bilinçli davranmayı öğrenmeleri ve başarabilmeleri anksiyete görülme sıklığını da azaltmaktadır (134).

Anksiyete puan ortalama değeri gelir gruplarına göre farklılık göstermektedir ($p=0,001$). Farklılık 0-2000 TL grubu puan ortalama değerinin 4000 TL üzeri grubuna göre yüksek elde edilmesinden kaynaklanmaktaydı. 2000-4000 TL grubu diğer gruplara göre farklı değildi.

MS tanılı hastalarda nörolojik semptomlardan sonra en sık görülen şikayetlerden biri olan yorgunluk yaklaşık %78 oranında görülmektedir (126). Çalışmamızda RRMS hastalarında %74 oranında yorgunluk tespit edilmiş olup literatürle uyumlu bulunmuştur. MS ilişkili yorgunluğu ayırt etmede kullanılan ölçme araçlarından YŞÖ güvenilir araçlar olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (145). Ancak bu çalışmalara göre yorgunluğun fiziksel boyutunun mu bilişsel boyutunun mu öncelikli olarak kötüleştiği net değildir. YŞÖ ise genel bir yorgunluk

skoru verir ve daha çok yorgunluğun fiziksel boyutuna odaklanmaktadır. Zaman içinde stabilitesi olan, iç tutarlılığı yüksek ve klinik değişkenlere duyarlıdır. Bu farklı ölçme araçları, yorgunluğun belli alanlarını ve tedaviden beklenen faydayı değerlendirmek için yararlı olabilir (130, 193). Çalışmamızda ilaç tedavisi alan veya herhangi bir tedavi almayan RRMS tanılı hastalar arasında yorgunluk şiddeti ölçeği ortalama değerleri ilaç kullanma durumuna göre farklılık göstermemektedir .

Metz ve ark. kognitif bozulmaya komorbid durum yaratan yorgunluk semptomuna karşı glatiramer asetatın, interferondan 2 kat daha etkili olduğunu saptamıştır (131). Çalışmamızda bu verilerden farklı olarak yorgunluk şiddeti ortalama değerleri ilaç türlerine göre farklılık göstermediğini saptadık ($p=0,667$). Kullanılan ilaçların yorgunluk üzerine olan etkileri birbirlerinden farksızdı. Hatta yukarda da belirtildiği gibi Yorgunluk şiddet ölçeği ortalama değerleri ilaç kullanma veya kullanmama açısından da gruplar arasında farksızdı. . Krause ve ark.yüksek gelir durumu olan hastalarda yorgunluk şiddetini düşük oranda saptamışlardır. Çalışmamızda yorgunluk puan ortalama değeri gelir gruplarına göre farklılık göstermekteydi ($p=0,026$). Farklılık 4000 TL üzeri grubunun yorgunluk şiddeti puan ortalama değerinin diğer gruplara göre düşük elde edilmesinden kaynaklanmaktaydı. Çalışmamız bu yönüyle Krause ve ark. çalışmasıyla uyumluydu (176). Yüksek gelir düzeyine sahip hastaların fizik tedavi, rehabilitasyon, doğru egzersiz, enerjilerini doğru şekilde kullanabilmek için gerek zaman ve maddi olanaklar sahip olmalarının yorgunluk şiddet değerlerinin diğer gruplara göre daha düşük olmasına neden olduğunu düşündürmektedir (176).

Bashki ve ark. (127), yorgunluğun varlığı ve şiddetinin (YŞÖ), EDSS puanı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada, YŞÖ hem EDSS hem de BDÖ ile korelasyon göstermiştir, ancak yaş, hastalık süresi, klinik gidiş ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (129). Bu sonuçlarla uyumlu olarak çalışmamızda EDSS puanı ile yorgunluk derecesi, yaş arasında pozitif yönlü zayıf düzey anlamlı bir ilişki elde edilmişti (p değerleri sırasıyla 0,022 ve $<0,001$).

Iwasaki ve arkadaşlarının 48 MS hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada depresyon ve dizabilite arasında bir korelasyon saptanmamıştır (194). Sanchez Lopez ve arkadaşlarının 35 MS hastası üzerinde yaptığı başka bir çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir (195). Türkiye’de 23 MS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada BDI ve EDSS arasında paralel bir ilişki bulunmamıştır. Mendes ve ark. (196) 84 RRMS’li hasta BDI ve EDSS kullanılarak yaptıkları çalışmada depresyon ve dizabilite arasında korelasyon olduğu fakat depresyonla cinsiyet, yaş ve hastalık süresi arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da Mendes ve ark çalışması haricinde diğer çalışmalarla uyumlu olarak EDSS ile depresyon arasında paralel bir ilişki bulunmamıştır. Bu nedenle depresyon gelişiminde hastaların kognitif değerlendirmelerinin, sosyal stres varlığının, aile yasantılarının ve atipik depresyonun göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (177).

Çalışmamızda hastalık süresi ve yeti yitimi düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, EDSS puanı ile MS yıl arasında pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki elde edilmişti ($p<0,001$). Bu sonuç MS' in seyri sırasında zaten bildiğimiz ve ön gördüğümüz bir klinik sürecin teyid edilmesi şeklinde yorumlanabilir (186).

Araştırmamızın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Uzunlamasına izlem çalışmaları, depresyon, anksiyete ve yorgunluğun ilerleyici bir özellik gösterip göstermediği, bu faktörlerin zaman içindeki değişimini belirlemek için çok değerli çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamız hastaların kesitsel değerlendirmesi ile sınırlı olup uzunlamasına izlem yapılmamıştır. Daha fazla hasta sayıları ile yapılacak olan uzunlamasına çalışmalar MS hastalarının hastalık seyirleri boyunca yaşayabilecekleri bu semptomların nedenleri ve tedavisi konusunda daha aydınlatıcı olacaktır.

6-SONUÇ

Multipl Skleroz özellikle genç yaştaki bireylerde görülen ve hastaların yaşam kalitesini her yönüyle etkileyen kronik bir hastalıktır. Hastalık süresince nörolojik belirti ve bulguların yanı sıra depresif şikayetler, anksiyete bozuklukları ve yorgunluk problemleri de çok yaygın olarak gözlenmektedir. Depresyon, yorgunluk ve anksiyetenin neden olduğu hareket etme isteğinde azalma, halsizlik, kaygı hali, uykusuzluk gibi belirtiler, fiziksel sekellerden dolayı günlük yaşamında zorluk çeken hastayı bir kısır döngü içine sokmaktadır. Bu durum bireylerin işlevselliğini bozmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Dahası, hastalık genç popülasyonu etkilediğinden toplum için de hem iş hem zihin gücü kaybı anlamına gelmektedir. Bu yüzden fiziksel belirtilerin yanında özellikle stres yükünü artıran ve prognozun kötüleşmesine neden olan bu semptomları da iyi tanımak, nedenlerini belirlemek ve tedavi etmek şarttır.

Çalışmamızda yorgunluğun yeti yitimi düzeyi ile ilişkili olduğu, yaş ve hastalık süresi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda hastalık süresi daha uzun olanların yeti yitimi düzeyinin de daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durumun MS'in bildiğimiz ve aslında tedavileri de üzerinde yoğunlaştırdığımız ilerleyici seyrinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada MS hastalarının sık kullandıkları immunmodulator ilaçların (interferon beta-1a, glatiramer asetat ve fingolimod) yorgunluk, depresyon ve anksiyete üzerine herhangi olumsuz bir etkilerinin olmadığını gözlemledik. Ek olarak yorgunluk gibi önemli bir semptom üzerine dizabilitenin etkisinin olduğunu da saptadık. Dolayısıyla, esas olarak ataklar ve disabilite progresyonuna etkili olmaları için verilen bu immunmodulator ilaçların bahsi geçen semptomlar açısından da önemli oldukları anlaşılmaktadır. Ayrıca bulgularımız bizi RRMS hastalarının kullanılan immunomodulator ilaçlara ek olarak psikiyatrik yardım ve tedavilerden faydalanabilecekleri, bu tedavilerin progresyon ve disabilite açısından olumlu etkilerinin olacağı gerçeğine yönlendirmiştir.

Klinikler ve MS' le ilgilenen sağlık çalışanları genellikle hastalığın nörolojik belirtilerine yoğunlaşırken, depresyon, anksiyete ve yorgunluk semptomları göz ardı edilebilmektedir. Ancak bu sorunlar, hastalığın prognozu, tedavi başarısı ve kişinin yaşam kalitesi bakımından olumsuz etkilere neden olmakta, ilaç tedavilerinin başarısını da düşürmektedir. İleride yapılacak kapsamlı ve çok yönlü alışmalar MS tedavisinde daha stratejik ve multidisipliner yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.



7-KAYNAKLAR

1. H. Lassmann, W. Brück, and C. F. Lucchinetti, "The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview," *Brain Pathol.*, vol. 17, no. 2, pp. 210–218, Apr. 2007.
2. B. D. Trapp and P. K. Stys, "Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis," *Lancet Neurol.*, vol. 8, no. 3, pp. 280–291, Mar. 2009.
3. Organization WH. Atlas: Multiple sclerosis resources in the world. 2008.
4. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M (Çeviren) Ankara, Güneş Kitabevi, 2006: 771-797.
5. İdiman F. Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 161-256.
6. Shelton R.C., Hollon S.D., Purdon S.E., et al.: Biological and psychological aspects of depression. *Behav Ther*; 22: 201-28, 1991
7. Feinstein A., Roy P., Lobaugh N., et al.: Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*; 62: 586-90, 2004
8. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003;9(3): 219-27.
9. Türkbay T, Yıldırım Y, Özakbaş S, Uzuner F, İdiman E. Multiple sklerozlu hastalarda yorgunluk ve yorgunluğun etkisinin değerlendirilmesi. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2004;10 (6):515-20,
10. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000;6(3): 181-5.
11. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 147-158.
12. Eraksoy M, Akman DG. Merkez sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A. Emre ÖGE (editör). *İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji. İstanbul: Nobel Kitabevi* 2004: 505-535
13. Hanson LJ, Cafruny WA. Current concepts in multiple sclerosis: Part II. *SD J Med* 2002; 55: 477-481.
14. İdiman E. Demyelinizan hastalıklar: Oğul E. (Ed), *Klinik Nöroloji, Nobel-Güneş Yayınevi*, 2002: 159-185.

15. H. Compston DAS, Confavreux c, “No Title,” *Mc Alpine’s Mult. Scler.*, vol. 4, p. 24, 2005.
16. Yamasaki R, Kira JI. Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1190:217-247.
17. Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995; 161: 23-33
18. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122:231.
19. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29: 207.
20. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 93
21. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71: 129.z
22. D. A. Dymont, G. C. Ebers, and A. D. Sadovnick, “Genetics of multiple sclerosis.,” *Lancet. Neurol.*, vol. 3, no. 2, pp. 104–10, Feb. 2004.
23. A. Fogdell, J. Hillert, C. Sachs, and O. Olerup, “The multiple sclerosis- and narcolepsy-associated HLA class II haplotype includes the DRB5*0101 allele.,” *Tissue Antigens*, vol. 46, no. 4, pp. 333–6, Oct. 1995.
24. F. Aloisi, B. Serafini, R. Magliozzi, O. W. Howell, and R. Reynolds, “Detection of Epstein–Barr virus and B-cell follicles in the multiple sclerosis brain: what you find depends on how and where you look,” *Brain*, vol. 133, no. 12, pp. e157–e157, Dec. 2010.
25. B. A. Bagert, “Epstein-Barr virus in multiple sclerosis.,” *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 9, no. 5, pp. 405–10, Sep. 2009.
26. A. Ascherio and K. L. Munger, “Epstein–Barr Virus Infection and Multiple Sclerosis: A Review,” *J. Neuroimmune Pharmacol.*, vol. 5, no. 3, pp. 271– 277, Sep. 2010.
27. P. Cabre et al., “Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies,” *Brain*, vol. 128, no. 12, pp. 2899–2910, Dec. 2005.
28. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2013;13(12 Suppl): 3-9.
29. Kenealy SJ, Pericak-Vance MA, Haines JL. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology.* 2003;143 (1):7-12.

30. Mirza M. Multipl sklerozun etyolojisi ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi. 2002;24 (1):40-7.
31. P. Cabre et al., "Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies," *Brain*, vol. 128, no. 12, pp. 2899–2910, Dec. 20
32. Mrass P, Weninger W. Immune cell migration as a means to control immune privilege: lessons from the CNS and tumors. *Immunol Rev* 2006;213:195-212.
33. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathol* 2007;17(2):243-50.
34. Correale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity* 2007;40(2):148-60.
35. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006;2(4):201-11.
36. Dittel BN. CD4 T cells: Balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain Behav Immun* 2008;22(4):421-30.
37. A. Bar-Or, E. M. Oliveira, D. E. Anderson, and D. A. Hafler, "Molecular pathogenesis of multiple sclerosis.," *J. Neuroimmunol.*, vol. 100, no. 1–2, pp. 252–9, Dec. 1999.
38. L. H. Kasper and J. Shoemaker, "Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system," *Neurology*, vol. 74, no. Issue 1, Supplement 1, pp. S2–S8, Jan. 2010.
39. L. D. Jacobs et al., "Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis," *Ann. Neurol.*, vol. 39, no. 3, pp. 285–294, Mar. 1996
40. Ö. F. Turan, "MULTİPL SKLEROZ: KLİNİK ÖZELLİKLER VE SEYİR," in *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*, R. Karabudak, Ed. 2013, pp. 223–228.
40. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72: 800.
41. A. E. Miller, F. D. Lublin, and P. K. Coyle, *Multiple sclerosis in clinical practice*. Martin Dunitz, 2003.
42. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl:S6-11.
43. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 260-74.

44. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278.
45. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Mizskiel K, et al. Lesion enhancement diminishes with time in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 317.
46. D. T. Okuda et al., "Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome," *Neurology*, vol. 72, no. 9, pp. 800–805, Mar. 2009.
46. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
47. Gilroy J. In *Basic Neurology*. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis. 2000: 199-223
48. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11: 157.
49. Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Mult Scler* 2009;15: 1459-65.
50. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131:808.
51. Ünal Aysun,. Mavioğlu Hatice, Burcu, Altunrende, *MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU* 2018 S:10-11 ISBN: 978-605-89294-9-4
52. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1100.
53. Lisak D. Overview of symptomatic manegement of multiple sclerosis. *JNeurosci Nurs* 2001; 33: 224-230.
54. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). *Epidemiology and genetics. Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. 2 ed. London: Martin Dunitz 2003; 31-33.
55. A. E. Miller, F. D. Lublin, and P. K. Coyle, *Multiple sclerosis in clinical practice*. Martin Dunitz, 2003.
56. B. J. Hurwitz, "The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes.," *Ann. Indian Acad. Neurol.*, vol. 12, no. 4, pp. 226–30, Oct. 2009.
57. . İdiman E. *Demyelinizan hastalıklar: Oğul E. (Ed), Klinik Nöroloji*, Nobel- Güneş Yayınevi, 2002: 159-185.

58. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD(edit), Francis GS, Duquette P, Antel JP. Neurology in Clinical Practice, İnflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. 2. Baskı, Boston: Buttrworth Heinemann 1995: 1324-1327.
59. McDonnell GV. Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. Multiple sclerosis for the Practicing Neurologist. 1 st ed. Vancouver: World Federation Of Neurology; 2009.p. 7-18.
60. Gilroy J. In Basic Neurology. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis. 2000: 199-223.
61. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiolgy. In: Paty DW, Ebers GC(eds), Multiple Sclerosis. FA Davis Company, 1998: 5-28.
62. Rowland LP (ed), Sadiq SA, Miller JE. Merritt's Textbook of Neurology, 9th ed. Baltimore. Md: Williams & Wilkins 1995, 804-826
63. Gilroy J. In Basic Neurology. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis. 2000: 199-223.
64. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M (Çeviren) Ankara, Güneş Kitabevi, 2006: 771-797.
65. Compston A, Ebers G, Lassman H, McDonald I, Bryan Matthews B, Wekerle H (editors). Symptoms and signs of multiple sclerosis. In: McAlpine's Multiple Sclerosis. 3. Baskı, London: Churchill Livingstone, 1998; 145-90.
66. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). Epidemiology and genetics. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. 2 ed. London: Martin Dunitz 2003; 31-33.
67. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis Acta Neurologica Belgica, 01 Mar 1999, 99(1):6-10
68. Gilroy J.M.: In Basic Neurology; 2002
69. Rose M.R., Ball J.A., Thompson P.D.: Magnetic resonance imaging in tonic spasm of multiple sclerosis. JNeuro; 1241:115, 1993.
70. Benedict RHB, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. Clin Neuropsychol. 2002;16: 381–97.
71. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology. 1991; 41:685–91. sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2002; 104: 168-171.

72. İdiman E.: Demyelinizan hastalıklar : Oğul E. (Ed), Klinik Nöroloji, Nobel-Güneş, Aralık 2016
73. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002; 6: 1.
74. Béthoux F. Fatigue and multiple sclerosis. *Ann Readapt Med Phys* 2006;49(6):355-60.
75. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci* 2006;243(1-2):39-45.
76. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Nöroloji Ders Kitabı, 1.Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 1995: 349-362.
77. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol* 1993; 56: 1317-1320.
78. Clanet MG, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 263-270.
79. Lucas K, Houhlfeld R. Tolerance and Autoimmune Disease. New insights on immunological Tolerance Mechanisms. *The International MS Journal* 2000; 7: 41-50.
80. Matthews W.B.: Symptoms and signs, in Matthews WB(ed): *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 2nd ed. Edinburgh Churchill-Living-stone, pp. 61-63, 1991
81. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav.* 2003;4:6–12. doi: 10.1016/S1525-5050(02)00646-7.
82. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. (2004) Prevalance of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia* 24(11):980-4.
83. Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N (2005). The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache* 45(6):670-7.
84. Rolak LA, Brown S (1990). Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. *J Neurol* 237(5):300-2.
85. Sandyk R, Awerbuch GI (1994). The co-occurrence of multiple sclerosis and migraine headache: the serotonergic link. *Int J Neurosci* 76(3-4):249-57

86. .Boneschi FM, Colombo B, Anno- vazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, Comi G. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008;14(4): 514–521.
87. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008 ; 137(1):96111.
88. Solaro C, Lunardi GL, Mancardi GL. Pain and MS. *Int MS J.* 2003;10(1):14-9.
89. Fred D. Lublin, MD, and Stephen C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey *Neurology.* 1996 Apr;46(4):907-11.) 37. Ropper HA, Brown HR. Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases .
90. Clanet M. MS Forum. The symptoms of multiple sclerosis and their Management proceedings of the MS Forum - Modern Management Workshop 1994.
91. J. H. Noseworthy, D. W. Paty, and G. C. Ebers, "Neuroimaging in multiple sclerosis.," *Neurol. Clin.*, vol. 2, no. 4, pp. 759–77, Nov. 1984.
92. H. Link and Y.-M. Huang, "Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness.," *J. Neuroimmunol.*, vol. 180, no. 1–2, pp. 17–28, Nov. 2006.
93. H. Link and G. Tibbling, "Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. II. Relation of the concentration of the proteins in serum and cerebrospinal fluid.," *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 37, no. 5, pp. 391–6, Sep. 1977.
94. A. Bourahoui et al., "CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases.," *Eur. J. Neurol.*, vol. 11, no. 8, pp. 525–9, Aug. 2004.
95. P. Fuhr and L. Kappos, "Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 112, no. 12, pp. 2185–2189, Dec. 2001.
96. G. G. Celesia and M. G. Brigell, "Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology.," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, vol. 52, pp. 53–67, 1999.
97. W. J. Becker and I. M. Richards, "Serial Pattern Shift Visual Evoked Potentials in Multiple Sclerosis," *Can. J. Neurol. Sci. / J. Can. des Sci. Neurol.*, vol. 11, no. 01, pp. 53–59, Feb. 1984.
98. K. F. Ko, "The role of evoked potential and MR imaging in assessing multiple sclerosis: a comparative study.," *Singapore Med. J.*, vol. 51, no. 9, pp. 716–20, Sep. 2010.

99. V. Nociti et al., "Somatosensory evoked potentials reflect the upper limb motor performance in multiple sclerosis.," *J. Neurol. Sci.*, vol. 273, no. 1–2, pp. 99–102, Oct. 2008.
100. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292.
101. Sadiq S.A. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP eds. *Merrit's Textbook of Neurology* 9th ed. New York: Williams & Wilkins, 2000: 941-962.
102. Akasbi M, Berenguer J, Saiz A, Brito-Zerón P, Pérez-De-Lis M, Bové A et al. White matter abnormalities in primary Sjogren syndrome. *QJM*. 2012;105(5):433-443.
103. 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).
104. Sloka js, stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(4):425–32.
105. Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, Pineda AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology*. 1993;43(6): 1100-1104
106. 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.
107. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;366:339–47.
108. Arnason BG. Interferon in multiple sclerosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 81: 11-12.
109. Calabresi PA, Stone LA, Bash CN, Frank JA, McFarland HF. Interferon results in immediate reduction of contrast-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis patients followed by weekly MRI. *Neurology* 1997; 48: 1446-1448.
110. Riecmann P, Weber F. The phosphodiesterase inhibitor pentoxifyllin reduces early side effects of IFN beta 1-b treatment in patients with MS. *Neurology* 1996; 47(2): 604.
111. Calabresi P. Multiple Sclerosis. In: Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC, eds. *Current Therapy in Neurologic Disease* 7th ed. Baltimore: Mosby, 2007: 189-193.

112. Arnon R, Sela M, Teitelbaum D. New insights into the mechanism of action of copolymer 1 in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *J Neurol* 1996; 243: 14-22
113. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, Khoury S, Abouzeid N DM et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(6):611–21.
114. Buck D HB. Treatment of multiple sclerosis: current concepts and future perspectives. *J Neurol.* 2011;258(10):1747–62.
115. Wingerchuk DM. Current Evidence and Therapeutic Strategies for Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology* Volume 28, Number 1,2008.
116. İdiman E.: Demyelinizan hastalıklar : Oğul E. (Ed), Klinik Nöroloji, Nobel-Güneş, Aralık 2016
117. Achiron A., Gabbay U., Gilad R., et al.: Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology*; 50: 398, 1998
118. Von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha 4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 68-72.
119. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(11):883–897.
120. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2011 Nov 19;378(9805):1779-87. doi: 10. 1016/ S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31.
121. Wiendl H, Gross CC. Modulation of IL-2R α with daclizumab for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2013 Jul;9(7):394-404. doi: 10. 1038/nrneurol.2013. 95. Epub 2013 Jun 4.
122. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012 Nov 24;380(9856):1819-28
123. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trail. *Lancet* 2012;380:1829-39.
124. Bradly WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice.* Tan E, Özdamar SE (Çeviren). 5. Baskı. Ankara: Veri Medikal Yayıncılık, 2008: 1583-1614.

125. Guidelines MSCfCP, Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis: clinical practice guidelines. The Council, 1998.
126. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. 1st ed. London and New York: Martin Dunitz, 2003:1-217.
127. McDonald I, Compston A. The symptoms and sign of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). McAlpine's multiple sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.287-346.
128. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41(5): 692-96.
129. Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002;8(6): 523-6.
130. Kroenke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler J* 2000;6(2): 131-36.
131. Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, Bakker JI, Harris CJ, Patry DG, et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol* 2004; 75: 1045-1047.
132. Cavit B. Clinical Findings and Symptoms of Multiple Sclerosis. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics*. 2009;2 (2):9.
133. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Multiple sclerosis*. 2003;9 (3):219-27.
134. Tram Pham , Nathalie Jetté , Andrew GM Bulloch , Jodie M Burton , Samuel Wiebe , Scott B Patten DOI: 10. 1016 / j.msard.2017.11.003
135. Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Vlaeyen JW, Verhey FR. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *Journal of psychosomatic research*. 2009;66 (1):3-11.
136. Bakshi R, Shaikh Z, Miletich R, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, ve ark. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple sclerosis*. 2000;6 (3):181-5.
137. Özakbaş Serkan, Multipl Sklerozda Yorgunluğun Değerlendirilmesi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008. Özel.
138. Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* . 2016; (18)26

139. Khan F, Amatya B, Galea M. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. 2014;5(September):1–15.
140. NICE Clinical Guidance Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. 2014
141. 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
142. 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.
143. Butler MA, Bennett TL. In search of a conceptualization of multiple sclerosis: a historical perspective. *Neuropsychol Rev* 2003; 13: 93-111.
144. Schiffer RB. Disturbances of affect. In: Rao SM, ed. *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis*. New York: Oxford University Press 1990; 1: 186-195.
145. Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 463-468.
146. Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990; 47: 98-104.
147. Skegg K, Corwin PA, Skegg DC. How often is MS mistaken for a psychiatric disorder. *Psyc Med* 1988; 18: 733-736.
148. Walsh A., Walsh P.A.: Love, self-esteem and multiple sclerosis. *Soc. Sci. Med*; 29: 793-798, 1989
149. Özmen E, Aydemir Ü. Bedensel hastalığı olanlarda depresyon. *Psikiyatri Bülteni* 1993; 2: 271-277.
150. Schiffer R.B.: Disturbances of affect. In: Rao SM, ed. *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis*. New York: Oxford University Press,;1990
151. Patten S.B., Beck C.A., Williams J.V.A., et al.: Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*; 61: 1524-7, 2003
152. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 157-163.
153. Goldman Consensus Group. Goldman consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 328-337.
154. Dalton JE, Heinrichs RW. Depression in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2005; 19: 152-158.

155. Verhaak PFM. Somatic disease and psychological disorder. *J Psy Res* 1997; 42: 261-273.
156. Pujol J, Bello J, Deus J, Martí-Vilalta JL, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol* 1997; 49: 1105-1110.
157. Hickie I.B., Hooker A.W., Hadzi-Pavlovic D., et al.: Fatigue in selected primary care settings: sociodemographic and psychiatric correlates. *Med J Aust*; 164: 585-8, 1996
158. Carson AJ, Phil M, Zeman A. Neurology and Neurosurgery. In: *Textbook of Psychosomatic Medicine* 1.ed, Levenson JL (eds.) American Psychiatric Publishing 2005: 707-709.
159. Neille LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL. Side effect profile of interferon 1b in multiple sclerosis: result of an open label trial. *Neurology* 1996; 46: 552-554.
160. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4 year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol* 2005; 12: 649-656.
161. Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garré JB. Psychiatric side effects of interferon, in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 186-193.
162. McIntosh-Michaelis S.A., Roberts M.H., Wilkinson S.M, et al.: The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol*; 30: 333-48, 1991
163. Elliott R.: The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends Cogn Sci*; 2: 447-54, 1998
164. Schiffer R.B., Wineman N.M.: Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry*; 147: 1493-7, 1990
165. Mohr D.C., Goodkin D.E.: Treatment of depression in multiple sclerosis. *Clin Psychol Sci Pract*; 6: 1-9, 1999
166. Mohr D.C., Boudewyn A.C., Goodkin D.E., et al.: Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*; 69: 942-9, 2001
167. Janssens A.C.JW., van Doorn P.A, de Boer J.B., et al.: Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurol Scand*; 108: 389-95, 2003

168. Zorzon M., de Masi R., Nasuelli D., et al.: Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol*; 248: 416-21, 2001
169. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
170. Benedict RHB, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 393-396.
171. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji dergisi* 1989;7(23): 3-13.
172. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46(10): 1121-3.
173. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, et al. The validity and reliability of the fatigue severity scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res* 2007;30(1):81-5.
174. Ulusoy M. Beck Anksiyete Envanteri: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması (Yayınlanmamış uzmanlık tezi). İstanbul; Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları:1993.
175. Dr. Suzan KARA ÖZER, Dr. Başaran DEMİR, Dr. Önder TUĞAL, Dr. Elif KABAĞÇI, Dr. M. Kâzım YAZICI Montgomery-Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlik Çalışması Türk Psikiyatri Dergisi 2001; 12(3):185-194
176. James S Krause , Clara e Dismuke-Greer , Melinda Jarnecke , Chao Li , Karla S Reed , Phillip Rumrill DOI: 10.1016 / j.apmr.2018.11.005
177. Tjalf ziemsse, Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue doi.org/10.1016/S0022-510X70011-5 February 01, 2009
178. McDonnell G, Hawkins S. Multiple sclerosis in Northern Ireland: a historical and global perspective. *The Ulster medical journal*. 2000;69 (2):97.
179. Karni A, Kahana E, Zilber N, Abramsky O, Alter M, Karussis D. The frequency of multiple sclerosis in Jewish and Arab populations in greater Jerusalem. *Neuroepidemiology*. 2003;22 (1):82-6.
180. Yüceyar N, Arıcı Ş, Kısabay A, Kocaman AS. Multipl Skleroz'da Doğal Seyir ve Klinik Prognostik Özellikler. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*. 2007;24 (2):135-43.

181. Bulut S, Kılıç H, Demir CF. Yukarı Fırat bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri. Fırat Tıp Dergisi. 2011;16 (2):084-90,
182. Arpacı E, Sabiha T. Benign Multiple Sclerosis: A Retrospective Survey and Evaluation of Descriptive Clinical Criteria. Journal of Neurological Sciences(Turkish).24 (4):264-9.
183. Uludağ İF, Kaya A, Demirtaş BS, Tiftikçioğlu Bİ, Zorlu Y. Multipl Sklerozda Erken Klinik Prognostik Belirteçler. Journal of Neurology. 2015; 21:22-6.
184. Feinstein A, Feinstein K: Depression associated with multiple sclerosis looking beyond diagnosis to symptom expression. J Affect Disord 2001; 66(2-3):193-198.
185. Aikens JE, Reinecke MA, Pliskin NH, Fischer JS, Wiebe JS, McCracken LM, Taylor JL. Assessing depressive symptoms in multiple sclerosis: is it necessary to omit items from the original Beck Depression Inventory? Behav Med 1999; 22: 127-142.
186. Janssens AC, Van Doorn PA, de Boer JB, Kalkers NF, van der Meche FG ve ark: Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life multiple sclerosis. Mult Scler 2003;9(4):397-403.
187. Patti F, Cacopardo M, Palermo F, Ciancio MR, Lopes R ve ark: Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients. J Neurol Sci 2003; 15(1-2): 55-62.
188. Kaya N, Akpınar Z, Çilli AS. Multipl sklerozda yaşam kalitesinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi. Anatolian Journal of Psychiatry 2003; 4: 220-225.
189. Arıkan Z, Candansayar S, Işık E, Türkmen G, Özbakır Ş: Multiple sclerosis ve psikiyatrik görünümüne üzerine bir araştırma. 26. Ulusal Psikiyatri Kongresi (1-4 Kasım 1990, İzmir) Tam Metin Kitabı, İzmir 1990, s.291-305.
190. Pinto, E. F, Andrade, C, 2016, Interferon-Related Depression: A Primer Mechanisms, Treatment and Prevention of a Common Clinical Problem, Current Neuropharmacology, 14(7): 743-748
191. Patten S.B., Metz L.M.,: Interferon B-1a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. Mult Scler 7: 243-8, 2001
192. Patten S.B., Francis G., Metz L.M., Lopez-Bresnahan M., Chang P., Curtin F.: The Relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 11(2): 175-81
193. Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. Multiple sclerosis. Handb Clin Neurol 2016;135: 399-423.

194. Iwasaki Y., Iwamoto K., Igarashi O., Kiyozuka T., Aoyagi J., Hirano K., Sato R., Kawase Y., Iwasa Y., Ikeda K.: Depression in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* volume: 111 issue: 3 page:209, 2005
195. Sanchez Lopez MP., Olivares Perez T., Nieto Barco A., Hernandez Perez MA., Barroso Ribal J.: Multiple sclerosis and depression. *Rev Neurol* 38(6): 524-9, 2004
196. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Moreria MA, Baro-Cruz AM. Depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arq Neurop* 2003; 61: 591-595.
197. Tram Pham, Nathalie Jetté, Andrew GM Bulloch, Jodie M Burton, Samuel Wiebe, Scott B Patten The prevalence of anxiety and associated factors in persons with multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* Volume 19, January 2018, Pages 35-39
198. Oliver J. Robinson,* Katherine Vytal, Brian R. Cornwell, and Christian Grillon The impact of anxiety upon cognition: perspectives from human threat of shock studies, *Front. Hum. Neurosci.*, 17 May 2013
199. David C. Mohr, Ph.D., Arne C. Boudewyn, Ph.D. , William Likosky, MD , Ellen Levine, Ph.D. , Donald E. Goodkin Injectable medication for the treatment of multiple sclerosis: The influence of self-efficacy expectations and infection anxiety on adherence and ability to self-inject, *Annals of Behavioral Medicine* volume 23, pages125–132(2001)

8-EKLER

EK-1 Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1-Ad,Soyadı:

2-Yaş:

3-Cinsiyet: a)erkek b)kadın

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

5-Memleketiniz:

6-Eğitim Düzeyiniz:

a)ilköğretim b)lise c)yüksekokul veya üniversite

7-Sahip olduğunuz çocuk sayısı:

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

9-Aylık kazancınız ne kadar?

a)0-2000 TL b)2000-4000 TL c)4000-6000 TL d)6000 TL'den fazla

10-Yapmakta olduğunuz bir iş var mı?

a)evet b)hayır

11-Kaç yıldır MS tanılısınız:

12-MS için herhangi bir ilaç kullanıyormusunuz?

a)evet b)hayır

13-İlaç kullanıyorsanız hangi ilacı kaç yıldır kullanıyorsunuz?

a)betaferon,rebif(interferon)
asetat)

b)fingya vb (fingolimod) c)copaxane(glatiramer

14-Herhangi bir Psikiyatrik hastalığınız var mı?

a)evet ise lütfen belirtiniz

b)hayır

15-Herhangi bir antidepresan ilaç kullanımınız var mı?

a)evet b)hayır

16-Kullanmış olduğunuz maddeler var mı?

a)evet ise belirtiniz

1)sigara 2)alkol 3)uyuşturucu madde 4)maraş otu 5)diğer

b)hayır

17-Kullandığınız herhangi bir ilaç var mı?Varsa ne kadardır kullanıyorsunuz?

a)evet ise lütfen belirtiniz

b)hayır

18)EDSS(Hekim dolduracak):

EK-2 Beck Anksiyete Ölçeği

BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

İsim

Tarih

insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra her maddedeki **bugün dahil son bir haftadır** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

TOPLAM İŞARET SAYISI:

		Hiç	Hafif Düzeyde Beni pek etkilemedi	Orta Düzeyde Hoş değildi ama katlandım	Ciddi Düzeyde Dayanmakta çok zorlandım
1	Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma	①	①	②	③
2	Sıcak/ ateş basmaları	①	①	②	③
3	Bacaklarda halsizlik, titreme	①	①	②	③
4	Gevşeyememe	①	①	②	③
5	Çok kötü şeyler olacak korkusu	①	①	②	③
6	Başdönmesi veya sersemlik	①	①	②	③
7	Kalp çarpıntısı	①	①	②	③
8	Dengenizi kaybedeceğinize duyusunu	①	①	②	③
9	Dehşete kapılma	①	①	②	③
10	Sinirlilik	①	①	②	③
11	Boğuluyormuş gibi olma hissi	①	①	②	③
12	Ellerde titreme	①	①	②	③
13	Titreklilik	①	①	②	③
14	Kontrolü kaybetme duyusunu	①	①	②	③
15	Nefes almada güçlük	①	①	②	③
16	Ölüm korkusu	①	①	②	③
17	Korkuya kapılma	①	①	②	③

18	Midede hazımsızlık veya rahatsızlık hissi	①	①	②	③
19	Baygınlık	①	①	②	③
20	Yüzün kızarması	①	①	②	③
21	Terleme (sıcağa bağlı olmayan)	①	①	②	③

EK-3 Beck Depresyon Envanteri

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz.

Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir.

Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum.

5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.

1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

7- 0. Kendimden memnunum.

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
2. Kendime çok kızıyorum.
3. Kendimden nefret ediyorum.

8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
2. Kendimi öldürmek isterdim.
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.

3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.

1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3. Artık hiç karar veremiyorum.

14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.

1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.

16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

18- 0. İştahım her zamanki gibi.

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.

19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.

1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Depresyon derecesi Toplam

- Minimal depresyon 0-9
- Hafif depresyon 10-16
- Orta depresyon 17-29
- Şiddetli depresyon 30-63

EK-4 Yorgunluk Şiddeti Ölçeği

Yorgunluk Şiddet Ölçeği The Fatigue Severity Scale (FSS)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Bugün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz

Puanlamaya Ait İfadeler		
1. Kesinlikle katılmıyorum	3. Katılmama eğilimindeyim	5. Katılma eğilimindeyim
2. Katılmıyorum	4. Kararsızım	6. Katılıyorum
		7. Kesinlikle katılıyorum

1	Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
2	Egzersiz yapmak beni yoruyor.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
3	Kolay yorulurum.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
4	Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
5	Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
6	Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
7	Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
8	Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3(üç) şikâyetten biridir.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
9	Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşantımı etkiler.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	

Krupp LBI, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) Arch Neurol. 1989 Oct;46(10):1121-3

<2,8; Yorgunluk yok | >6,1; kronik yorgunluk sendromu

Skor (ham toplam/9): _____

EK-5 Montgomery Ve Asberg Depresyon ölçeği

MONTGOMERY VE ÅSBERG DEPRESYON ÖLÇEĞİ (M.Å.D.R.S.)

Değerlendirme, belirtilere ilişkin daha açık uçlu sorulardan başlayarak, ayrıntılı olanlara doğru ilerleyen şiddetin kesin bir şekilde derecelendirilmesini sağlayan soruların sorulduğu bir klinik görüşmeye dayanmalıdır. Ölçümü yapan, ölçümün tanımlanan ölçek basamaklarında mı (0-2-4-6), yoksa bu basamakların arasında mı (1-3-5) derecelendirileceğine karar vermelidir. Ölçekteki maddelere göre derecelendirilemeyen bir depresif hastayla karşılaşmanın çok seyrek olabileceğini hatırlamak önemlidir. Eğer hastadan kesin yanıtlar alınamıyorsa, değerlendirme alışlagelen klinik uygulamalardaki gibi, tüm ilgili ipuçları ve diğer kaynaklardan edinilen bilgiler temel alınarak yapılmalıdır. Ölçek, ölçümler arasındaki herhangi bir zaman aralığı için kullanılabilir; değerlendirme haftada bir ya da farklı süreler için yapılabilir, ancak bu süre mutlaka kaydedilmelidir.

I. GÖRÜNEN KEDER

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüznün ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır). Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

- ☐ 0 Kederli değil
- ☐ 1
- ☐ 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İFADE EDİLEN KEDER

Görünüşe yansıyan veya yansımasının, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

☐ 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.

☐ 1

☐ 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.

☐ 3

☐ 4 Yaygın keder ve hüzn. Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.

☐ 5

☐ 6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.

III. İÇSEL GERGİNLİK

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik. Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

☐ 0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.

☐ 1

☐ 2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.

☐ 3

☐ 4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.

☐ 5

☐ 6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. UYKUDA AZALMA

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

☐ 0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.

☐ 1

☐ 2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.

☐ 3

☐ 4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.

☐ 5

☐ 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İŞTAH AZALMASI

İyi olduğu zamana göre iştah azalması. Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

☐ 0 Normal ya da artmış iştah.

☐ 1

☐ 2 İştah biraz azalmıştır.

☐ 3

☐ 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.

☐ 5

☐ 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. DİKKATİNİ TOPLAMAKTA GÜÇLÜK

Kişinin düşüncelerini toplamasındaki güçlüklerden, iş güç görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

☐ 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.

☐ 1

☐ 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.

☐ 3

☐ 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.

☐ 5

☐ 6 Büyük güçlüklerle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. BİTKİNLİK/YORGUNLUK

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

☐ 0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.

☐ 1

☐ 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.

☐ 3

☐ 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.

☐ 5

☐ 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yardımsız yapamaz.

VIII. HİSSEDEMEME

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

☐ 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.

☐ 1

☐ 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.

☐ 3

☐ 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.

☐ 5

☐ 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. KÖTÜMSER DÜŞÜNCELER

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

☐ 0 Kötümser düşünceler yoktur.

☐ 1

☐ 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.

☐ 3

☐ 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.

☐ 5

☐ 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma. İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

☐ 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.

☐ 1

☐ 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.

☐ 3

☐ 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıktır ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.

☐ 5

☐ 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.

EK-6 Multipl Skleroz'da Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale 'EDSS')

Fonksiyonel Sistemler

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Minimal özürlülük

3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da herniparezi veya şiddetli monoparezi

4. Belirgin paraparezi ya da herniparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji

5. Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi

6. Kuadripleji

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde ya da ekstremitate ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri başarmada yetersizlik

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yanlızca belirti var
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraokuler kuvvetsizlik ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da grafestezi duyusunda azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya dapoizasyon duyusunda hafif azalma ve/veya orta derecede vibrasyon duyusunda azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon duyusunda azalma
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya dapoizasyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya birveya iki ekstremitede vibrasyon duyusu kaybı veyadokunma ve ağrı duyusunda hafif azalma ve/veya 4 ekstremiteden 3 tanesinde orta derecede proprioseptif duyu azalması
4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrıduyusunda belirgin azalma ve derinduyu kaybı; veya iki ekstremiteden

fazlasında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyuda ileri derecede azalma

5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı; veya başaltındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyukayı.

6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

Barsak ve Mesane Fonksiyonları.

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu

2. Orta derecede idrar duraklaması, aciliyet, retansiyon ya da nadir ürünlerin kontinans

3. Sık ürünlerin kontinans

4. Hemen daima kateterizasyon ihtiyacı

5. Mesane fonksiyon kaybı

6. Barsak ve mesane fonksiyonlarının kaybı

Görsel (Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Skotom ile görme keskinliği (Düzeltilmiş) 20/30

2. Daha kötü gözde skotom ile maksimal görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arası

3. Daha kötü gözde geniş skotom, görme alanlarında orta derecede azalma, fakat maksimal

görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası

4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve maksimal görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında, üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

5. Daha kötü gözde maksimal görme keskinliği 20/200'den az; dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

Serebral (Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

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

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)

Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi

0.0. Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel sistemlerde (FS) grade0)

1.0. Özürlülük yok, bir FS'de minimal belirtiler (grade 1)

1.5. Özürlülük olmaksızın birden fazla FS'de minimal bulgular (birden fazla FS grade1)

2.0. Bir FS'de minimal özürlülük (Bir FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)

2.5. İki FS'de minimal özürlülük (İki FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)

3.0. Bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS grade 3, diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS'de hafif özürlülük (Üç/Dört FS grade 2, diğerleri 0 veya 1) hastatamamen ambulator

3.5. Tam ambulator hasta, bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS grade 3) ve bir veya iki FS grade 2 veya iki FS grade 3 veya beş FS grade 2 (diğerleri 0 veya 1)

5.0. Yardımsız en az 200 metre yürüyebilir; özürlülük gücü bozacak kadar şiddetli. Genel olarak FS eşdeğerleri tek başına 5, diğerleri 0 veya 1 ya da genellikle 4. basamağın özellikleri

5.0. Yardımsız en az 200 metre yürüyebilir; özürnlülük günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli. Genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS'de grade 5, diğerleri 0 veya 1 ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları

6.0.Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (Koltuk değneği, baston vb) gerektirir (Genel FS eşdeğerleri birden çok FS'de 3 veya daha fazla grade kombinasyonu)

7.0. Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir (Genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de grade 4 kombinasyonlarıdır; Çok nadiren, tek başına pyramidal grade 5

7.5. Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (Genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de grade 4)

8.0. Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir; genellikle kollarını etkin kullanabilir (Genel FS eşdeğerleri bir çok sistemde genellikle 4 grade'lerin kombinasyonları)

8.5. Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kollarını birmiktar etkili kullanabilir, bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir (Genel FS eşdeğerleri bir çok sistemde genellikle grade 4 kombinasyonları)

9.0. Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS eşdeğerlerinin çoğu grade 4+kombinasyonları)

9.5. Tamamen çaresiz, yatalak; etkin iletişim kuramaz yada yiyemez, yutamaz (Genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları)

10.0. MS'e bağlı ölüm.