

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ'DA
YORGUNLUĞUN VE KOGNİTİF FONKSİYONLARIN
MANYETİK REZONANS BULGULARIYLA VE TİROİD
HORMON VE OTOANTİKORLARIYLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.TOLGA BAYAZİT**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SERPİL KUYUCU YILDIZ**

**BOLU
2010**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktaran, her konuda desteklerini esirgemeyen, her zaman sevgi ve saygı ile anımsayacağım hocam Doç. Dr. Nebil Yıldız’a,

Tezimin her aşamasında ve eğitim süresi boyunca bizzat yanımda olan, sayın hocalarım Doç. Dr. Serpil Yıldız’a ve Yrd. Doç. Dr. Burcu Altunrende’ye,

İlgi ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Safiye Gürel’e,

Rotasyon dönemlerinde birlikte çalıştığım Psikiyatri, Dahiliye, Kardiyoloji, Göz, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım ve Çocuk Nöroloji Kliniklerinin bölüm başkanları ve çalışanlarına,

Kendilerini tanımış olmaktan ve beraber çalışmaktan çok mutlu olduğum; Dr. Keriman Akyıldız, Dr. Nefize Yavaş, Dr. Ayşe Çevik, Dr. Çiğdem Çifci, Dr. Nazile Doğan, Dr. Sıdika Bölük, Dr. Şule Aydın ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Biyokimya laboratuvarında çalışan tüm personele,

Tez yazım aşamasında benden desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen servis çalışanları Levent Yakar, Yasemin Çekmeci ve Nimet Gülmez’e

Çalışma hayatım ve eğitimim süresince her zaman yanımda olan, anlayışını esirgemeyen sevgili eşim Gülten Bayazit’a ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Tolga Bayazit
2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Histopatoloji	3
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Klinik	6
2.3.1. Klinik alt tipler	6
2.3.1.1. Relapsing Remittan MS	7
2.3.1.2. Sekonder Progresif MS	7
2.3.1.3. Relapsing Progresif MS	7
2.3.1.4. Primer Progresif MS	7
2.3.1.5. MS Varyantları	8
2.3.2. Klinik bulgular	9
2.3.2.1. Duysal Bulgular	9
2.3.2.2 Motor Bulgular	9
2.3.2.3. Beyin Sapı Belirtileri	10

2.3.2.4. Görme Yolları İle İlgili Belirtiler	10
2.3.2.5. Serebellar Bulgular	10
2.3.2.6. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar	10
2.3.2.7. Yorgunluk ve Uyku	11
2.3.2.8. Mesane,Bağırsak ve Cinsel Fonksiyon Bozuklukları	11
2.3.2.9. Paroksizmal Belirtiler	11
2.3.2.10. Ekstrapiramidal Sistem Bozuklukları	11
2.3.2.11. Diğerleri	12
2.3.2.12. Prognostik Faktörler	12
2.4.Tanı Kriterleri	13
2.4.1. Mc Donald Tanı Kriterleri	13
2.4.2. Ayırıcı Tanı	12
2.4.3. Tedavi	16
2.4.4. MS ve Kognitif Fonksiyonlar	18
2.4.5. MS ve Yorgunluk	22
2.4.6. MS ve Tiroid Bozuklukları	24
3. Materyal ve Metod	26
4.Bulgular	28
5.Tartışma ve Sonuç	37
6. Ekler	42
7. Kaynaklar	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

MS	:	Multipl Skleroz
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
RRMS	:	Relapsing Relapsing Multipl Skleroz
SPMS	:	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
MMST	:	Mini Mental Standartize Test
MSFC	:	Multiple Sclerosis Functional Composite
HAM D	:	Hamilton Depresyon Ölçeği
FSS	:	Yorgunluk Şiddet Skalası
PASAT	:	Paced Auditory Serial Additional Test
EDSS	:	Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası
KBB	:	Kan Beyin Bariyeri
MBP	:	Myelin Basic Protein
MOG	:	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MAG	:	Myelin-associated Glycoprotein
PLP	:	Proteolipid Protein
TNF	:	Tümör Nekrotizan Faktör
PSS	:	Periferik Sinir Sistemi
KSB	:	Kan Sinir Bariyeri
RPMS	:	Relapsing Progresif Multipl Skleroz
PPMS	:	Primer Progresif Multipl Skleroz
T25W	:	Zamanlı 25 Adım Testi
Gd	:	Gadolinium
9 HPT	:	9 Delikli Çivi Testi
D HPT	:	Dominant El 9 Delikli Çivi Testi
ND HPT	:	Non-Dominant El 9 Delikli Çivi Testi

TABLolar

	Sayfa
Tablo 1 : SSS hasarına yol açabilen immün mekanizmalar	5
Tablo 2 : MS Kötü Prognoz Kriterleri	12
Tablo 3 : MS İyi Prognoz Kriterleri	12
Tablo 4 : MS Tanı Kriterleri	13
Tablo 5 : MS’de MR kriterleri (alan içinde dağılım)	14
Tablo 6 : MR takip kriterleri (zamansal dağılım)	14
Tablo 7 : Ayırıcı Tanı	14
Tablo 8 : MS’de Etkilenen Kognitif Alanlar	20
Tablo 9 : Hasta ve kontrol grubunun yaşları, hasta grubunun hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS değerleri	28
Tablo 10 : Hasta ve kontrol grubunun MMST, Ham D, FSS, T25W, D ve ND9 HPT, PASAT3 ve MSFC puanları	30
Tablo 11 : Hasta ve kontrol grubunun tiroid hormonları ve otoantikör değerleri	33
Tablo 12 : Hasta grubunun lezyon dağılımının verileri	35

ÖZET

Dr.Tolga Bayazit, Multipl Skleroz’da Yorgunluğun ve Kognitif fonksiyonların Manyetik Rezonans Bulgularıyla ve Tiroid Hormon ve Otoantikorlarıyla İlişkisi. İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu 2010. Multipl skleroz (MS), sıklıkla genç erişkinleri etkileyen, SSS’nin yaygın demiyelinizan kronik bir hastalığıdır. Yorgunluğun, kognitif bozulmanın ve başka otoimmün bozuklukların hastalığın başlangıcından itibaren MS’e eşlik edebileceği bilinmektedir. Bu tez çalışmasında görece erken dönemdeki MS’lilerde (RRMS) yorgunluk ve kognitif bozulmanın kraniyal görüntüleme bulguları ve tiroid otoantikorları ile ilişkisi (ileriye dönük olarak yorgunluk ve kognitif bozulmanın takibi) araştırılmak istenmiştir. RRMS tanısı almış 21 hastada ve 22 sağlıklı kontrol grubunda, Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS), Mini Mental Standartize Test (MMST), Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM D) skala verileri ve hastalardaki kraniyal görüntüleme bulguları, Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (EDSS) ve her iki grupta tiroid hormon ve otoantikorlarıyla ilişkisini incelenmiştir. MMST puanları hasta ve kontrol grubunda farklı bulunmamakla birlikte, atak sayısı arttıkça MMST puanının istatistiksel olarak anlamlı düştüğü gözlenmiştir. MSFC puanları hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklı bulunmamıştır. MSFC’nin bileşenlerinden biri olan zamanlı 25 adım testinde (T25W) hasta grubunda anlamlı düzeyde daha uzun süreler elde edilmiştir. Aynı şekilde üst ekstremité fonksiyonlarını değerlendiren dominant ve non-dominant el 9 Delikli Çivi Testi (9HPT) süreleri hasta grubunda anlamlı düzeyde uzundur. Ancak kognitif fonksiyonları değerlendiren üçüncü bileşen Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT3) iki grup arasında farklı değildir. Ham-D ve FSS puanları kontrollere kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. EDSS puanı arttıkça FSS puanlarının istatistiksel olarak arttığı saptanmış hem de FSS ile HAM-D arasında istatistiksel anlamlı korelasyon olduğu gözlenmiştir. Ham-D ve FSS puanları ile tiroid fonksiyonları arasında ilişki saptanmamıştır. Bu tez çalışmasında tiroid otoantikorları hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ancak subklinik anormallik olarak değerlendirilmiştir. Toplam lezyon sayısı bu çalışmada sadece Ham-D ile zayıf korele bulunmuştur. Hasta grubunda

yorgunluk ve HAM-D skorları yüksek olarak bulunmuştur. Kraniyal lezyon yükü ve tiroid fonksiyon testleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında erken dönem MS’te belirgin kognitif tutulum saptanmamış ve tiroid hormon ve otoantikörleri ile lezyon yükü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, FSS, Kognitif fonksiyon, PASAT3,T25W, 9HPT

ABSTRACT

Dr.Tolga Bayazit, Relationship of fatigue and cognitive functions with magnetic resonance findings and thyroid hormones and autoantibodies in multiple sclerosis. İzzet Baysal Medical Faculty, Neurology Department, Speciality Thesis, Bolu 2010. Multiple sclerosis is a chronic generalized demyelinating disease of CNS usually affecting young adults. Fatigue, cognitive impairment and other autoimmune disorders can accompany MS since the beginning of this disease. In this study, the relation of cognitive impairment and fatigue with cranial imaging findings and thyroid autoantibodies (in the follow up period, monitoring the progression of fatigue and cognitive impairment) was investigated in relatively earlier MS (RRMS) patients. Relation of thyroid hormone and autoantibodies with Fatigue Severity Scale (FSS), Standardized Mini Mental Test (MMST), Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), Hamilton Depression Scale (HAM-D) in 21 patients who were diagnosed as RRMS and also in the control group who were composed of 22 healthy volunteer subjects, and cranial imaging findings and Expanded Disability Status Scale (EDSS) in the patient group were assessed. MMST scores were not statistically different in the patients group compared with the control group. However, MMST scores decreased significantly with increasing attack number. MSFC scores were not statistically different between groups. In the Timed 25 feet Walking Test (T25W) which is a component of MSFC, significantly longer durations were obtained. Similarly, the durations of dominant and non-dominant hand Hole Pole Test (9HPT) which assess the upper extremity functions were significantly longer in patients group. However, third component which investigates the cognitive functions, the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT3) was not different between two groups. HAM-D scores were found significantly higher in patients group. In the patients group, FSS scores were found significantly higher in patient group in comparison with controls. FSS scores increased significantly with increasing EDSS scores, and also a correlation between FSS and HAM-D was observed. Any relation between HAM-D and FSS scores with thyroid functions was not obtained. In this thesis study, thyroid autoantibodies were found to be higher in the patients group in comparison with the control group. However, this finding was interpreted as a sub-clinical abnormality. Total lesion

number was only weakly correlated with HAM-D in this study. In the patients group, FSS and HAM-D scores were found to be higher. Cranial lesion load and thyroid functions tests were not found to be related.

In conclusion, significant cognitive impairment was not found in early MS patients, and the lesion load was not found to be related with thyroid autoantibodies in this thesis study.

Key words: Multipl sclerosis, FSS, cognitive function, PASAT3, T25W, 9HPT

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl skleroz (MS), sıklıkla genç erişkinleri etkileyen, santral sinir sisteminin (SSS) yaygın demiyelinizan lezyonları ile karakterize, kronik bir hastalıktır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte etyopatogenezinde hem genetik, hem de çevresel faktörlerin tetiklediği, otoimmün mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir [1], [2, 3]. MS, SSS'indeki lezyonların zamansal ve bölgesel dağılımı ile karakterizedir [4]. Klinik seyrinde, alevlenme ve düzelmelerle dalgalı veya primer veya sekonder progresif seyir gösterebilir. Nörolojik bulgular demiyelinizan lezyonların lokalizasyonuna ve genişliğine bağlı olmak üzere çeşitlidir. Hastalığın tanısında Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) ve bazı nörofizyolojik testler (uyandırılmış potansiyeller, beyin sapı refleksleri) kullanılmaktadır [4-6].

MRG, MS'in görüntülenmesinde en iyi metoddur. MRG'nin hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde klinik muayenelerden daha duyarlı olduğu ve standart nörolojik muayene ile tespit edilen anormal bulgulardan 5–10 kez daha fazla anormal bulgu gösterdiği belirtilmektedir [2, 7]. MRG, MS alanında 3 temel bilgiyi sağlar. Bunlar:

1. Demiyelinizan lezyonların SSS'i boyunca yerleştiği alanlar: Alanda yayılım kriteri
2. Tekrarlayan zamanlarda MR tetkiklerinde lezyonların zamansal değişimi: Zamanda dağılım kriteri
3. Klinik görünümü taklit eden olası farklı nedenlerin ayrımı: Ayırıcı tanı kriteri [4, 6].

MS'in klinik tanısında iki ya da fazla farklı yerleşimli lezyon kanıtı bulunması önemlidir. Elektrofizyolojik teknikler klinik muayenede bulgu vermeyen lezyonları saptamada yardımcı olabilir. Standart MRG, fonksiyonel MRG dışında işlev bozukluğunu göstermez. "Multipl Skleroz'da yorgunluğun ve kognitif fonksiyonların Manyetik Rezonans Görüntüleme bulguları ve tiroid hormonları ve otoantikorları ile ilişkisi" adlı çalışmamızda, randomize olarak seçilmiş 21 adet gönüllü Relapsing Remitting MS (RRMS) hastasında ve sağlıklı aynı yaş grubu aralığındaki 22 gönüllü kontrol grubunda Mini Mental Standardize Test (MMST), Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (alt ekstremita fonksiyonu: Zamanlı 25 Adım Testi

(T25W), üst ekstremitte fonksiyonu 9 Delikli Çivi Testi (9HPT) ve kognitif fonksiyonlar için PASAT3 Form A). Hamilton D Depresyon ölçeği (HAM D), Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS) testleri kullanıldı. 21 MS hastasının MRG bulgularının, tiroid hormonları ve otoantikörlerinin kognitif fonksiyonlar ve yorgunlukla ilişkisi karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Histopatoloji

MS genç erişkinlerde travmadan sonra en sık gözlenen nörolojik bozukluktur. SSS'ni multipl lokalizasyonlarda etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu olduğu varsayılan, ak maddede ön planda olmak üzere, olasılıkla otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizasyon yanında akson kaybı ile seyreden, yaşamı değil yaşam kalitesini sınırlayan kronik bir hastalıktır [3, 8]. MS, SSS'de ak maddede ön planda olmak üzere korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Demiyelinizasyon ve birlikte olan aksonal dejenerasyonun bu hastalıkta ortaya çıkan irreversibl nörolojik disabilitenin temel nedeni olduğu bilinmektedir [8, 9].

1960'lı yıllardan beri kan beyin bariyerinin (KBB) MS'te bozulduğu bilinmektedir. MS'in akut inflamatuvar lezyonlar ve KBB'nin yıkılımı ile başladığı şeklinde genel bir inanış vardır. İmmün kökenli SSS enflamasyonu periferik dokulardaki enflamasyondan farklıdır. Lökositlerin KBB'yi geçiş mekanizmalarının anlaşılması MS patogenezi ve tedavisi yönünden önemlidir [10]. Epidemiyolojik çalışmalar, MS'e genetik olarak yatkın bir bireyin olasılıkla prepubertal dönemde spesifik ya da nonspesifik bir ajanla karşılaşması sonucu bir immün aktivasyonun oluştuğunu düşündürmektedir. Bilinen tek gerçek, miyelin proteinleri Myelin Basic Protein (MBP), Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG), Myelin-associated Glycoprotein (MAG) Proteolipid Protein (PLP) başta olmak üzere SSS'nin birçok yapıtaşının bu immün atağın hedefi olduğudur [8, 11, 12].

Aktif MS lezyonu: Yoğun makrofaj infiltrasyonunu (yıkılan miyelin artıklarını içeren) gösterirler. Makrofaj aktivasyonu ve miyelin proteinlerin fagositozu devam eden demiyelinizasyonun göstergesidir [13].

Kronik MS lezyonu: Demiyelinizan plaklar tüm SSS ak maddesinde yayılmıştır. Periventriküler bölge, vizüel sistem, derin ak madde, beyin sapı ve spinal kord çoğu vakada tutulmuş olup, plak boyutu ve sayısı her vakada farklıdır. Kronik lezyon hücreden fakir ve keskin sınırlıdır. Fibriler gliosis belirgindir. Aksonlar kısmen

korunmakla birlikte, matür oligodendrositler ciddi şekilde azalmış ya da kaybolmuştur [13].

Otoimmün hipotezlere göre, miyelin antijenine spesifik T hücreler, lezyonu infiltre ederek otoimmün efektör bir mekanizma başlatır. Bu mekanizmalar arasında sitotoksik T hücreleri, antikor bağımlı olaylarla miyelin opsonizasyonu ya da kompleman aktivasyonu, sitotoksik sitokinlerin salınması, Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) ya da reaktif oksijen molekülleri gibi efektör moleküllerin salınımı bulunur [8],[14].

MS patofizyolojisini biraz açmak istersek, periferik sinir sisteminde (PSS) ya da SSS'de lokal immün cevap oluşturmak üzere aktive immünokompetan hücrelerin SSS'de KBB ve PSS'de kan sinir bariyerini (KSB) geçmesi gerekir. MS, aktive olmuş miyelin spesifik T hücrelerinin SSS'ne girmesi ile oluşan inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıktır [10, 15].

SSS'ne giren CD4 hücreler, antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde bulunan self antijenlerle karşılaşınca lokal olarak aktive olurlar ve farklı sitokin profili ve etki mekanizmalarına sahip olan Th1-Th2 hücrelere dönüşürler. MS'de oluşan inflamasyonun temel sebebi, proinflamatuvar Th1 hücrelerinin aşırı aktive olmasıdır. Aktif lezyonlarda kan beyin bariyerinde bozulma, proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerle bunların reseptörlerinde lokal ekspresyon oluşur [10, 14]. SSS hasarına yol açabilen immün mekanizmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Miyelin kılıfını içeren güçlü inflamatuvar reaksiyon ayrıca aksonal hasarlanmaya yol açar. Bu durum MS'de irreversibl nörolojik tutulumun patolojik karşılığıdır [12].

MS patogenezi ve patolojisi konusunda göz ardı edilemeyecek tek gerçek bu kalıcı doku hasarının erken dönemde ortaya çıkmasıdır. Bu bilgi kalıcı akson hasarı açısından çok önemlidir. MS hastalarında kalıcı geri dönüşsüz disabilitenin en güçlü ileri sürülen nedeni aksonal hasarlanmadır. Erken hastalık dönemlerinde çok belirgin olan remiyelinizasyon ileri evrelerde giderek azalmaktadır. Bu nedenle erken ve etkin immünmodulasyon tedavileri bugün için büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte inflamasyon sırasında lökositlerden ürünlenen nörotrofik faktörlerin önemi de bizi gelecekte MS tedavisinde yalnızca immünomodulator tedavilerin yeterli olamayacağı gerçeği ile karşı karşıya getirmektedir.

Tablo 1: SSS hasarına yol açabilen immün mekanizmalar

Hücre Aracılı Sitotoksiste

- 1 Antijen spesifik SSS reaktif CD8 ve CD4 T hücreleri
- 2 Non-antijen spesifik CD4 ve CD8 T hücreleri
- 3 İnfiltrate olan makrofajlar; reaktif lokal mikroglia hücreleri
- 4 Doğal öldürücü hücreler; doğal öldürücü T hücreler; gama-delta T hücreler
- 5 İmmün cevabın azaltılmasında(downregulation) yetersizlik, proinflamatuvar hücrelerin sınırlı apoptozu; yetersiz regülatuar hücre fonksiyonu
- 6 Nöral hücre ölümüne yol açan apoptotik sinyaller

Hümmoral İmmün mediatörlerle oluşan hasar

- 1 Antijen-spesifik, SSS reaktif antikorlar:kompleman fiksasyonu ve/veya antikor-bağımlı sitotoksiste yoluyla gelişen
- 2 Proinflamatuvar sitokinler(Th1 sitokinler,IL-17,Osteopontin, TNF-Alfa, IL-1beta)
- 3 Nitrik oksid ve reaktif oksijen türevleri
- 4 Lökotrienler, plazminojen aktivatörleri
- 5 MMP'ler
- 6 Glutamat aracılı sitotoksiste

2.2. Epidemiyoloji

MS prevalansı: 1–100/100.000 arasında değişkenlik göstermektedir. Genel bir kural olarak prevalans oranları enlem derecesi ile paralel artış göstermektedir. Kuzey yarımkürede güneyden kuzeye, güney yarımkürede ise kuzeyden güneye doğru prevalans artmaktadır [2, 3].

Kurtzke çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma sonuçlarını toplayarak prevalans oranlarına göre yüksek, orta, düşük prevalans oranları gösteren coğrafi bölgeleri tarif etmiştir[3] . Bütün Avrupa, ABD'nin kuzeyi, Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zellanda yüksek prevalans, Asya, Karaipler, Meksika, Güney

Amerika'nın kuzeyi, Venezuela ve Kolombiya düşük prevalans bölgeleri olarak kategorize edilmiştir [2, 3].

İrk ve etnik köken farklılıkları hastalığın prevalansını ve klinik prezentasyonunu etkilemektedir. Afrika'da yaşayan siyahlarda hastalık çok enderdir. ABD'de yaşayan siyahlarda ise insidans beyazların yarısıdır. Aynı şekilde Doğu Asyalılarda hastalık enderdir. Japonlarda hastalık optik sinirleri ve spinal kordu tutar (optiko-spinal form).

Göçmenler üzerinde yapılan çalışmalarda yaş faktörünün üzerinde durulmaktadır. 15 yaş sonrası göç edenlerde riskin göç öncesi yaşadığı bölgeye benzer şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Coğrafi dağılımı genetik ve çevresel faktörler etkiler [2, 3].

2.3. KLİNİK

2.3.1. Klinik alt tipler

MS'te, hastaların %70-75'i kadındır, erkek/kadın oranı 1.00/1.77'dir. Hastalık genelde genç ve orta yaşlarda başlar. %90 oranında 15-50 yaş arasında ve ortalama başlangıç yaşı 29-32 yaş olarak gözlenmektedir. Hastalığın 10 yaşından önce ve 70 yaşından sonra görülmesi nadirdir (%1'den az). 35-39 yaş üstünde başlarsa progresif seyreder [2, 3, 16].

MS, asemptomatik patolojik prosesten (otopside fark edilen), hafif semptomlar ve ağır disabiliteye neden olan hastalığa kadar geniş bir spektrum gösterir. Klinik olarak iki form gözlenir: Relapsing form (belirgin farklı ataklar ve aralarında klinik stabilite) ya da progresif form (yavaş bir şekilde nörolojik defisitlerde artış). Etyolojide genetik duyarlılık, çevre patojenlere maruz kalma ve SSS'e karşı immün cevabın gelişmesi olmak üzere multifaktöryel bir temel düşünülmektedir [2].

Klinik olarak MS, 4 alt grupta toplanmaktadır[2, 17].

2.3.1.1. Relapsing Remitting MS (RRMS)

MS başlangıcında %85, bütün değerlendirmede %44 oranında gözlenip en sık rastlanan MS formudur. Atakların arası çok uzun olan ve yıllar sonra minimal nörolojik bulgularla seyreden iyi huylu MS'den bahsedilmektedir [2, 16, 17].10 yıl içinde %50, 25 yıl içinde %90 SPMS'e gidiş olur.

2.3.1.2. Sekonder Progresif MS (SPMS)

MS'in %30'unu içerir. Tedavisiz RRMS'ler sonuç olarak %90 oranında SPMS'e dönüşür. SPMS, majör progresif alt sınıftır. Başlangıçta relapsing olup, yavaş kötüleşen faza dönen hastalarda atakların sıklığı giderek azalarak durur. Ara sıra hastalık seyrinde stabil kalma, relaps veya minör remisyon evreleri eşlik edebilir [2, 16, 17]. En çok otuzlu yaşların sonunda gelişir.

2.3.1.3. Relapsing Progresif MS (RPMS)

MS'lerin %5'ini oluşturur. En nadir gruptur, süperimpoze ataklar dışında PPMS'den ayırt edilemez. Ataklar halinde seyrederek ve temelde sürekli bir progresyon söz konusudur. Buna eşlik eden ve premorbid yeti durumuna göre tam veya kısmi geri dönüşüm evrelerinin olmadığı akut relaps evreleri mevcuttur [2, 16, 17] .

2.3.1.4. Primer Progresif MS (PPMS)

MS'lerin %10'unu oluşturur. Başlangıçtan itibaren hastalığın kliniğinde ilerleme olmaktadır. PPMS'de başlangıç yaşı daha ileridir (ortalama 39–40 yaş arası) ve eşit cinsiyet oranı vardır. Buna ara sıra plato çizme veya zaman içinde dağılmış minör düzelmeler eşlik edebilir. İlerleme hızı farklıdır. Klinik bulgular daha çok miyelopati şeklindedir. Bu grupları ayıracak biyolojik belirteçler bulunmamaktadır. Asemptomatik hastalık tanısı otopsi çalışmalarına dayanılarak konulup, vakaların %20'sine yakın bir kısmını oluşturabilir [2, 16, 17] .

2.3.1.5. Multipl Skleroz Varyantları;

1).Benign MS:

Hastaların %20'sinde iyi huylu gidiş söz konusudur. Bu tabloda ilk belirtiler başladıktan 10 yıl sonra hastalarda tam iş gücü mevcut olup bağımsız hareket edebilmektedirler. Bu hastalar MS nedeni ile kısıtlanmazlar. Yalnızca hafif belirtiler ile tüm hayatlarını geçirebilirler. Ortalama ilk beş yılı iyi huylu geçiren hastaların gidişlerinde sonraki yıllar için iyi gidiş beklentisi yüksek orandadır. Benign formun varlığı hastalarda belirtilerin başlama tarihinin kaydedilmesinin önemini yansıtmaktadır.

2). Spinal tutulumla giden şekli:

Bu formda başlangıçtan beri spinal kord tutulumuna ait belirtiler mevcut olup daha çok ilerleyici gidiş söz konusudur. Medulla spinalis lezyonlarının varlığı prognostik açıdan olumsuz kriter sayılmaktadır.

3). Nöromyelitis optika (Devic sendromu):

Bilateral optik nöropati ve miyelopatinin birlikte olduğu durumdur. Son zamanlarda MS varyantından ziyade ayrı bir antite olarak nitelendirilmektedir. Pek çok hastada MS'den ayırt edilemeyecek relaps ve remisyonlarla giden bir şekli olabileceği gibi omurilik bulguları kalıcı olabilir. MS'e göre optik nörit prognozu da olumsuz olup ciddi görme kayıpları ile sonlanabilir.

4). Marburg şekli:

MS'e ait bu ender ve malign form bilinç bozuklukları, ileri derecede görme kaybı, dizartri, disfaji, solunum yetmezliğine ait ilerleme ile ortaya çıkan, akut dissemine ensefalomiyelitten ayırımı oldukça güç olan bir formdur.

5). Tek taraflı kitle lezyonları (Tümeaktif MS):

MS plaklarının çoğunun çapı 2cm'den daha azdır. Bazen ödem nedeniyle beyin tümörü ve beyin absesi gibi kitle etkisi yapar.

6). Balo'nun konsantrik sklerozu:

Nadir akut MS varyantlarından biri olup tipik patolojik bulguları (konsantrik bantlar) görülür. Yakın tarihte yapılan immünopatolojik çalışmalarda oligodendrogliopati ve oligodendrotik apoptoz görülmüştür. Filipinler'de ve Çin'de daha fazla görülmektedir.

7). Rekürren Optik Nöropati:

Tüm klinik bulguları optik sinirler ile sınırlı kalan vakalar vardır. Bu hastalarda önce bir sonra diğer optik sinirde ardışık tutulum olabilir. Diğer bir durum da bilateral eşzamanlı görme kaybıdır. Bu MS'te pek sık olmayan bir durumdur. Bilateral optik nöropati olgularında sarkoidoz da akılda tutulmalıdır [2, 18].

2.3.2. Klinik Bulgular

Hastalık sürecindeki klinik bulgular aşağıda özetlenmiştir.

2.3.2.1. Duysal bulgular:

MS'in en sık görülen başlangıç semptomlarıdır ve hastalık süresince hastaların %50-90'ında görülür. Erken belirti olarak %21-55 oranında gözlenir. MS, hem dizestezi, allodini gibi pozitif, hem de hipoestezi gibi negatif duysal semptomlara neden olur. Vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma olur. Bu durum hekim ve hastanın en sık ihmal ettiği semptomdur. Lhermitte belirtisi (baş fleksiyonda iken boyundan aşağı ekstremiteye doğru yayılan elektriklenme hissi) oluşabilir. En sık nüks duysal spinal atak ve Oppenheim'in kullanılmayan el sendromudur [2].

2.3.2.2. Motor bulgular:

Hastalarda %32 – 41 oranında ilk atakta kortikospinal yol tutulur. Hastalık seyri boyunca bu oran %62'ye kadar çıkar. Bacaklar kollara göre daha fazla etkilenir. Piramidal yol tutulumuna bağlı olarak motor güç kaybı (monoparezi, hemiparezi, paraparezi, tetraparezi) görülür. Spastisite ile artmış kas tonusu, anormal gerilme refleksi, pasif hareketlere artmış direnç ortaya çıkar. Spastisite epizodik

(ekstensör-fleksör spazmlar) ya da devamlı olabilir. Bazı durumlarda hayatı kolaylaştırırken şiddetine bağlı olarak ağır disabilite nedeni de olabilmektedir [2].

Bacaklarda sertlik gibi spastisite belirtileri, yürüme ve dengeyi bozabilir ya da ekstansör ve fleksör spazmlar özürüllüğün diğer nedenleridir. Kas atrofisi genellikle kullanılmamaya bağlı gelişir [2, 19].

2.3.2.3. Beyin Sapı Belirtileri:

Oküler motilite sık olarak bozulmuştur. Nistagmus sıktır ve horizontal düzlemde oluşur. %40–70 oranında görülür. Periferik tipte fasial paralizi de olabilir. Vertigo sık görülür [2, 19] .

2.3.2.4. Görme Yolları İle İlgili Belirtiler:

Optik nörit MS'in en sık belirtilerinden biridir. Tutulan gözde ve o tarafta baş ağrısı ile karakterizedir. Göz hareketleri ile ağrı artar. %14–23 oranında görülür. Ayrıca diplopi, nistagmus, oküler dismetri, internükleer oftalmopleji ve aferent pupil defekti de görülür. Hastalar genelde tek taraflı görme kaybı ile fotofobi ve göz hareketleri ile artan ağrı tanımlarlar. Sıcağa aşırı duyarlılık "Uthoff Fenomeni" olarak bilinir ve artan vücut ısısının demiyelinize aksonda impuls iletimini bozması sonucunda olur. Pulfrich etkisi ise düz çizgide ilerleyen cisimler sanki eliptik aktivite yapıyor gibi algılanma optik sinir demiyelinizasyonunda görülen bir olaydır. [2, 19].

2.3.2.5. Serebellar Bulgular:

Serebellar bozukluk sık görülen ve yaşam kalitesini en çok bozan semptomlardandır. Yürüme ataksisi başlangıç şikayeti olarak hastalarda %13'tür. Kronik hastalarda gövde ataksisi veya intansiyonel tremor %45–50 oranında bildirilmiştir. Hastalarda ataksi, dismetri, intansiyonel tremor, disdiadokokinezi görülebilir [2].

2.3.2.6. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar:

Kognitif bozukluklar %60'lara çıkabilen oranda sık görülür. Kognitif disfonksiyon MS'te majör handikaptır. [20, 21]. Şiddetli demans alışılmış değildir. En sık rastlanan yakınmalar hafıza, dikkat, konsantrasyon, problem çözme alanında olur. Subkortikal lezyonlarla ilişkilidir. MR bulguları ile unutkanlık arasında ilişki

kuran çok sayıda yayın bulunmaktadır. Depresyon yaygındır ve normal populasyonun 3 katıdır. Psikotik epizot olabilir. Çok nadir olarak ise psikotik epizodlu başlangıç olabilir [2, 19].

2.3.2.7. Yorgunluk ve Uyku:

Yorgunluk hastaların en sık görülen üç semptomundan biridir. Yorgunluk MS hastaların %84'ünde önemli bir yakınma olarak kendini gösterir. Uyku bozuklukları kontrollere göre 3 kat fazladır ve depresyonla ilişkili olabilir. Suplementer motor alanı tutan lezyonların uykuyu bozan nokturnal spazma yol açtığı fikri ileri sürülmüştür [2] .

2.3.2.8. Mesane Bağırsak ve Cinsel Fonksiyon Bozuklukları:

Hastalık seyri boyunca hastaların %80'inde oluşur. Miksiyon bozukluğu MS hastalarının %5'inde başlangıç belirtisidir. Sık idrar yapma ve yetiştirememe şeklindedir. Medulla spinalis lezyonlarından ileri gelir. Konstipasyon %39–53 arasında bildirilmiştir. En sık görülen erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda vajinal kayganlıkta azalma, her iki cinsten de libido azalmasıdır [2].

2.3.2.9. Paroksizmal Belirtiler:

Hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensoriyel fenomenlerdir. Diplopi, epizodik ataksi, epizodik dizatri, Lhermitte bulgusu, trigeminal nevralji, tonik spazmlar ve hemifasiyal spazmdir. Hastaların %15'inde epileptik nöbetler olur [16]. Tüm bu semptomları doğrudan MS'e bağlamak zor da olsa bazıları MS için oldukça karakteristiktir [2].

2.3.2.10. Ekstrapiramidal Sistem Bozuklukları:

Bu güne kadar kinesijenik distoni, paroksizmal kinesijenik koreoatetoz, omurilik kaynaklı segmentel myoklonus, nadiren trismus ve Parkinson hastalarındakine benzer mikrogramfi rapor edilmiştir [2, 16].

2.3.2.11. Diğerleri:

Baş ağrısı normal popülasyondan daha sıktır. Migrenöz karakterdedir. Epileptik nöbetler de 2 kat daha sık olarak görülür. İşitme kaybı, tinnitus, dizatri, konuşma bozuklukları, fasyal miyokimi görülebilen diğer semptomlardır [2, 16].

2.3.2.12. Prognostik faktörler [2, 17]: MS’te kötü ve iyi prognoz kriterleri Tablo 2 ve 3’te özetlenmiştir.

Tablo 2: MS Kötü Prognoz Kriterleri:

1. Erkek hasta
2. Progresif başlangıç
3. Başlangıç semptomunun motor ve/veya sfinkterik oluşu
4. Başlangıç yaşının ileri oluşu
5. İlk 5 yıldaki EDSS skorunun fazla oluşu
6. ilk 5 yılda tutulan fonksiyonel sistem sayısı
7. İlk iki epizod arasındaki sürenin kısa oluşu

Ayrıca az sayıdaki çalışmada, ailede MS öyküsü, düşük sosyoekonomik seviye, ısı hassasiyeti ve polisemptomatik başlangıç da olumsuz prognostik faktörler olarak sunulmaktadır [2, 17].

Tablo 3: MS İyi Prognoz Kriterleri:

1. Kadın cinsiyet
2. Genç Yaş
3. Başlangıç belirtisinin sensoriyel olması
4. Klinik relapslarla giden hastalık
5. EDSS 3 olmasına kadar geçen sürenin uzun oluşu
6. İlk 2 yılda relaps oranının düşük olması

2.4. Tanı Kriterleri

MS esas itibarı ile klinik bir tanıdır. MS klinikte, SSS’indeki lezyonların zamansal ve bölgesel dağılımı ile karakterizedir. MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesi tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlar [2, 5]. Hastalığın kesin spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığından ve klinik tablonun çeşitliliği nedeni ile tanıyı kolaylaştırmak ve standardize etmek amacı ile birçok tanı kriteri önerilmiştir. Schumacher (1965), Rose (1976) uzun süreden beri kullanılan kriterlerdir. Mc Donald’s kriterleri ise en yeni olanıdır [2].

2.4.1. Mc Donald Tanı Kriterleri

MS’in tanısal sınıflamasını kolaylaştırmayı sağlar. Hastalığı 3 kategoriye indirmesi (MS, Olası MS, MS değil) MRG kriterlerinin kullanımını kolaylaştırır [2].

Tablo 4: MS Tanı Kriterleri (Mc. Donald ve ark. 2001) [2]

Klinik atak	Objektif lezyon	MS Tanısı için gerekli ilave bilgiler
2 veya daha fazla	2 veya daha fazla	İlave test gerekmiyor
2 veya daha fazla	1	MR bulguları veya 2 veya daha fazla MR bulgusu ile birlikte (+) BOS bulguları veya farklı tarafı tutan klinik atağı bekle
1 atak	2 veya daha fazla	MR takipleri veya ikinci klinik atak
1 atak	1	MR bulguları veya 2 veya daha fazla MR bulgusu ile Birlikte (+) BOS bulguları ve MR takipleri veya ikinci klinik atak
0 atak Başlangıçtan itibaren progresyon (PPMS)	1	Pozitif BOS ve MR bulguları: 1- Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu veya 2- Omurilikte 2 ve daha fazla lezyon veya 3- Beyinde 4–8 lezyon + omurilikte 1 lezyon veya 4- Anormal VEP bulgusu ile birlikte 4–8 beyin lezyonu veya beyinde 4 den az lezyon + omurilikte 1 lezyon ve MR kontrolü veya 1 yıl sürekli progresyon

Not: Eğer kriterler tam olarak uyuyorsa tanı MS’dir. Tam olarak karşılanmıyorsa olası MS, kriterler karşılanmıyorsa MS değildir.

Tablo 5: MS’de MR kriterleri (alan içinde dağılım) 4 ana özelliğin 3’ünün bir arada olması gerekir (Barkhoff, Tintore).

1. Gadolinyum (Gd) tutan bir lezyon veya Gd tutan lezyon yoksa 9 tane T2 hiperintens lezyon
2. En az 1 infratentorial lezyon
3. En az 1 juksta-kortikal lezyon
4. En az 3 periventriküler lezyon

Gd: Gadolinyum

Tablo 6: MR takip kriterleri (zamansal dağılım)[4]

1. İlk MR olayı başlangıcından 3 ay veya daha sonra çekilmiş ve Gd tutan lezyon yok ise 2 ay sonra MR tekrarlanır. Yeni T2 veya Gd tutan lezyon var ise kriter tamamdır.
2. Eğer ilk MR klinik tablonun başından itibaren 3 ay ve daha kısa bir sürede yapılmış ise ikinci MR 3 ay veya daha sonra tekrarlanır. Yeni Gd tutan lezyon varsa yeterlidir. Ancak kontrast tutan lezyon görülmez ise yine 3 ay sonra çekilen yeni MR’ da yeni T2 lezyon veya kontrast tutan lezyon aranır; varsa tanı için yeterlidir.

2.4.2. Ayırıcı Tanı:

Aşağıdaki tabloda belirtilen hastalıklardan ayırt edilmelidir [2, 18].

Tablo 7: Ayırıcı Tanı:

SSS’nin İdiopatik İnflamatuvar Demyelinizan Hastalıkları:

ADEM

Nöromyelitis Optika

Akut Marburg Varyant MS

Balonun Konsantrik Sklerozis

İnflamatuvar Hastalıklar:

- Granülamatöz Anjiitis
- Sistemik Lupus Eritematozus
- Sjögren Hastalığı
- Behçet Hastalığı
- Poliarteritis Nodoza
- Paraneoplastik Sendromlar
- Susac Sendromu
- Primer SSS Vaskuliti
- Akut Dissemine Ensefalomyelit
- Postenfeksiyöz Ensefalomyelit

Enfeksiyon Hastalıkları:

- Lyme Nöroborelyozis
- İnsan T Hücreli Lenfotropik Virusu Tip 1 enfeksiyonu
- İnsan İmmün Yetmezlik Virusu Enfeksiyonu
- Progresif Multifokal Lökoensefalopati
- Nörosifiliz
- Nörobrusellozis
- SSPE
- Retrovirus Enfeksiyonları

Vasküler Hastalıklar

- Antifosfolipid Sendromu
- CADASIL
- Takayasu

Granülomatoz Hastalıklar:

- Sarkoidoz
- Wegener Granülomatozu
- Lenfomatoid Granülomatozis

Myelin Hastalıkları:

- Metakromatik Lökodistrofi (jüvenil ve erişkin)
- Adrenolökodistrofi

Ayrıca:

- Spinoserebellar Ataksiler,
- Herediter Spastik Paraparezi
- Lökodistrofi
- Arnold Chiari
- Vitamin B12 ve E Eksikliği
- Folik Asit Eksikliği
- İntravasküler Lenfoma
- Primer SSS veya Metastatik Tümörü
- Nitroz Oksid Toksikitesi

2.4.3. TEDAVİ [2, 19]

MS'li hastalarla tedavide aşağıdaki 3 madde hedef alınmalıdır;

1. Öncelikle atakların önlenmesi,
2. Atak geliştirse bu akut atağın en az zararlı ve en kısa sürede tedavisi,
3. İlerleyici seyrin durdurulabilmesi ya da yavaşlatılmasıdır.

1. Atakların önlenmesi:

Atakları kesin olarak önlemek bugün için mümkün değildir fakat atak sıklığını düşüren immunomodulator ilaçlar mevcuttur. Bu tedavilerle atak sıklığı ortalama % 28–35 oranında azaltılmaktadır.

Uzun dönem hastalık modifikasyonunda kullanılan ajanlar:

- *İnterferon tedavisi (Betaferon, Avonex, Rebif)
- *Glatiramer-asetat (Copaxone)
- *İntravenöz Immunglobulin G (IVIG) [2, 19, 22]

2. Akut atak tedavisi:

Akut atak, 24 saatten uzun süren, beyaz cevheri etkileyen bir fokal fonksiyon bozukluğudur. Tipik olarak birkaç gün boyunca progresyon göstermeye devam eder, bir haftadan önce maksimuma ulaşır, daha sonra ortalama 30 günde yavaşça azalır. Akut atak tedavisinde glukokortikoidler ve daha ender olarak adrenokortikotrofik hormon (ACTH) kullanılır. Her iki ilacın da antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri olup MS’de klinik relaps süresini kısaltırlar.

Her atak tedavi gerektirmeyebilir. Buna hastanın klinik durumuna göre karar verilir. Temel ilke hastanın gündelik aktivitelerini kısıtlamayan atakları mutlaka kortikosteroidlerle baskılamanın zorunlu olmadığıdır. Steroid tedavisinde intravenöz metilprednizolon 5–10 gün boyunca 1000mg/gün dozunda 150 ml dekstroza veya serum fizyolojik içinde yaklaşık 1–2 saat içinde verilir. Tedaviye oral steroid ile devam edilmesi hastanın durumuna ve buna bağlı olarak doktorun kararına bağlıdır. Steroid kullanımı sırasında yan etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır.

Semptomatik tedavi; MS hastalarında sık izlenen kronik belirtilerin varlığında kullanılan semptomatik tedaviler akut veya uzun vadeli tedavinin her zaman bir parçasıdır [2, 19, 23].

Semptomatik tedavi seçenekleri:

- 1.Spastisite:** Baklofen, tizanidin, dantrolen, diazepam, botulinum toksini
- 2.Yorgunluk:** Amantadin, pemolin, modafinil, 4-aminopridin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri
- 3.MS ile ilişkili akut ağrı:** Karbamazepin, benzodiazepinler, baklofen
- 4.MS ile ilişkili kronik ağrı:** Trisiklik antidepresanlar, karbamazepin, baklofen, psikoterapi, cerrahi uygulamalar
- 5.Paroksizmal belirtilere bağlı ağrı:** Karbamazepin
- 6.Mesane disfonksiyonu:** Antikolinerjikler, İntermittant self-kateterizasyon, α -blokerler, betanekol, desmopresin
- 7. Tremor:** Karbamazepin, klonazepam, primidon, propranolol, klozapin, cerrahi
- 8. Seksüel disfonksiyon:** Papaverin, prostaglandin E, sildenafil, lumbrikanlar

9. Vertigo: Ondansetron

10. Isı ve egzersiz duyarlılığı durumunda: 4-Aminopridin

11. Depresyon: Anti-depresanlar (selektif serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar)

12. Patolojik ağlama-duygu durum dengesizliği: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

13. Nöbetler ve diğer paroksizmal belirtiler: Antikonvülzanlar [2, 24]

3. İlerleyici seyrin durdurulabilmesi ya da yavaşlatılması:

Bugüne dek çok sayıda ilacın uzun ve zahmetli süre ve yöntemlerle denenmesine karşın bu alanda tatminkar gelişmeler ne yazık ki sağlanabilmiş değildir. Primer progresif hastalarda semptomatik ve fizyoterapi tedavisi yanında seyri yavaşlatan -görece- en güvenli ilaç düşük doz methotraxate 7.5mg/haftada bir kez oral yolla uygulama olarak genel kabul görmektedir. Siklofosfamide, azotiopürin, siklosporin, mitoksantron gibi ilaçlarda da kullanılmaktadır [2, 25].

2.4.4. MS ve Kognitif fonksiyonlar:

Hastalığın ana patolojisi olan periventriküler beyaz cevherde demyelinizan plakların kognitif etkilenimin de fizyopatogenezinden sorumlu olduğu kuşkusuzdur [26]. Kognitif bozulma MS’te multifaktöryeldir [27].

Bilişsel bozukluğun prevalansı MS’de yüksek olmasına rağmen, bilişsel işlev klinik çalışmalarda rutin olarak değerlendirilememektedir. MS’de bilişsel bozukluğun detaylı çalışmaları nadirdir ve bilişsel işlevin değerlendirilmesi için rehberler mevcut değildir [28].

MS olgularında, bilişsel fonksiyonlarda bozulmayı Charcot 1877 yılındaki yazılarında bildirmiştir [2]. Kognitif bozulma farklı klinik türlerdeki MS olgularının %40-60’ında görülmektedir [26]. Bu durum hastalığın yarattığı fiziksel özürllükten bağımsız olarak kişinin günlük yaşam aktivitelerini, sosyal yaşamını ve iş verimini etkiler. EDSS ve MMST bu alandaki yetersizliği çoğu zaman yeterince tanımlayamamaktadır [20, 26].

Bilişsel değerlendirme ve MRG parametreleri selim MS’te kısa dönem hastalık seyrini öngörebilmektedir [29].

Achiron ve ark.'ları ilk klinik başvurusu olan ve MS tanısı olan 67 olguda kognitif değişiklikleri araştırmışlardır ve %53 olguda etkilenim saptanmıştır. En sık sözel yetiler ve dikkat, takiben bilgi işlem süreci ve bellek etkileniminin olduğunu göstermişlerdir [30]. Bu çalışmada kognitif bozulmanın nörolojik özürllülük ve MR görüntüleme bulguları ile korelasyon göstermediği ve ilk tanı alanlarda ya da MS'in erken döneminde çıkabileceği vurgulanmıştır. Bu durum erken doku değişiklikleri ile ilişkilidir. Neokortikal volum azalması kognitif bozulma ile doğrudan ilişkilidir [26, 31].

Prakash ve ark.'larının meta-analizlerinde, RRMS'li bireylerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bilişsel işlevsellikte orta dereceli azalma olduğu görülmüş, motor işlevsellik, duygudurum, bellek ve öğrenmeden oluşan bilişsel boyutlarda daha büyük etkiler gözlenmiştir. Demografik ve klinik değişkenler göz önüne alındığında yaş ve cinsiyet tüm bilişsel boyutlarda bilişsel bozulmanın moderatörleri olarak bulunurken, nörolojik yeti kaybı ve hastalık süresi asıl olarak bellek ve öğrenmeyi etkileyen ödevlerde moderatör olarak bulunmuştur [32].

Figved ve ark.'larının yaptığı çalışmada MS hastaları bilişsel testlerin tamamında bozulmuş performans göstermiştir [33]. Apati intrüzyonlarla, depresyon ise bozulmuş bellek ve mental hız ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada apati ve intrüzyonlar arasındaki ilişki frontal alanlar ve frontal bağlantılar arasındaki lezyonların MS'lilerde spesifik bir nöropsikiyatrik sendroma katkıda bulunduğu hipotezini destekler şeklinde sonuçlar almışlardır.

Kognitif bozulmanın fizyopatolojisinden, periventriküler beyaz cevherdeki demiyelinizan plaklar sorumludur. Ayrıca aksonal hasarlanmanın da son yıllarda zihinsel fonksiyon bozulmasında önemli olduğu vurgulanmaktadır. Nöropatolojik değişikliklerle kognitif etkilenimi ilişkilendiren çalışma yoktur.

Kognitif etkilenimin T2'deki lezyon yükü ile korelasyon gösterdiği düşünülmektedir. MS'te en çok etkilenen kognitif alanlar yakın bellek, dikkat, bilgi-işlem süreci ve hızı, görsel-mekansal algı olup, entelektüel yetiler ve dil görece korunmuştur [33].

İlk çalışmalardan itibaren geri çağırma sorusunun en önemli kayıp parametresi olduğu bilinmektedir. Uzun süreli bellek ve çalışma belleği ön planda olmak üzere kısa süreli bellek etkilenimi belirgindir. Etkilenen kognitif alanlar Tablo 8’te özetlenmiştir.

Tablo 8: MS’te Etkilenen Kognitif Alanlar

Etkilenen kognitif alan	Etkilenim derecesi
Dikkat, Bellek	↑↑↑
Bilgi-işlem	↑↑↑
Serbest geri çağırma	↑↑↑
Sözel akıcılık	↑↑↑
Görsel-işitsel algı	↑↑
Tanıma süreci	↑↑
Yürütücü fonksiyonlar	↑↑
Soyutlama	↑↑
Görsel-mekansal algı	↑↑
Motor öğrenme	↑
Apraksi	↑
Afazi- Agnozi	↑

Fisher ve ark.’larının kognitif etkilenimi olan olgularının özeti şu şekildedir [34]:

1. Kognitif bozulma yok (%35)
2. Bilgi işlem süreci ve görsel-mekansal algıda bozulma (%25)
3. Bellek ve geri çağırma sorunu (%10–15)
4. Yürütücü fonksiyonlarda bozulma (%10–15)
5. Global kognitif bozulma (%2).

Akut alevlenmelerde bilişsel fonksiyonlar belirgin düzeyde etkilenir ve bu dönemlerde kullanılan kortikostreoidler bozulmayı artırır. Yapılan çalışmalarda kognitif etkilenimin en sık sekonder ilerleyici formda, en az ise RRMS formlarında görüldüğü üzerine görüş birliği vardır. Zarei ve ark.'ları unutkanlıkla başvuran objektif bellek etkilenimi saptanan ve ileri tetkiklerle MS tanısı alan 6 hasta tanımlayarak nöropsikiyatrik bulgular ve kognitif yeti kaybının tek ve ilk semptom olabileceğini vurgulamışlardır [35]. Son yıllarda MS'te kortikal varyant kavramı ortaya atılmıştır.

Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (EDSS):

MS hastalarının değerlendirilmesinde en yaygın biçimde kullanılan ve iyi tanımlanmış bir ölçektir. EDSS puanı klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakı temel alınarak elde edilir. 0.5 aralıklı 20 basamaktan oluşan bu ölçekte basamaklardan 0 normal nörolojik bakıyı; 10 MS'e bağlı ölümü ifade eder. EDSS'de puanlar MS'te kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar. 0' dan sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0.5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir. EDSS puanı, 1,0–4,0 arasında işlevsel sistemlere (İS) dayanır: Piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, görsel, barsak-mesane ve mental İS olmak üzere 7 İS vardır. EDSS, 4,0–8,0 puanları arasında ambulasyon durumunu gösterir. Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansına dayanır. 6.0 puandan itibaren hastanın destek gereksinimi kaydedilmektedir. 6.0 tek taraflı desteğe; 6.5 ise iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu ifade etmektedir. 7.0' dan itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur. EDSS kullanımı ile ilgili bazı sorunlar vardır:

1. Düşük EDSS puanlarının hesaplanmasında temel alınan İşlevsel Skorların değerlendirilmesi öznelidir,
2. Orta değerdeki puanlarda EDSS bir ambulasyon indeksi gibidir,
3. Yüksek puanlarda EDSS basamakları farkları belirlemede duyarsız olacak biçimde çok geniştir,
4. Herhangi bir puan düzeyinde MS için çok önemli bir özürlülük nedeni olan bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinden uzak bir ölçektir,

5. EDSS, 4,0–6,5 arasında üst ekstremité işlevlerinin değeriendirilmesine duyarsızdır. Son yıllarda geliştirilen ve kullanım yaygınlığı açısından EDSS'nin düzeyine ulaşması beklenen Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) ise EDSS'nin bu sınırlılıklarını gidermiş gibi görünmektedir.

Özürlülük değeriendirilmesinde kullanılacak test hastanın fiziksel özürlülüğünü (tüm nörolojik bulgular ve yorgunluğu içerecek biçimde) ve bilişsel etkilenmesini nesnel bir biçimde ortaya koyabilmeli ve bu verileri hastanın yaşam kalitesine etkileriyle ilişkilendirebilmelidir. MS'te EDSS, özürlülük değeriendirilmesinde en yaygın kullanılan ölçekse de yukarıda bahsedilen alanlarda yetersiz olduğu için MSFC yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. MSFC hastanın güncel durumuna ilişkin nicel veriler sunmaktadır. MSFC puanı hesaplanırken her 3 testten elde edilen puanların tek bir puan haline getirilmesi söz konusudur. Bunun için z-puanları hesaplanır. Elde edilen z-puanları, tek bir puan elde edilecek şekilde ortalılır.

2.4.5. MS ve Yorgunluk

Yorgunluk MS hastalarında %53-84'ünde önemli bir yakınma olarak görülmektedir. Bazen en önemli semptom olarak yorgunluk ifade edilmektedir [16, 36]. Klinikte ise yorgunluk yakınması diğer semptomlardan daha az önemsenmektedir. Yorgunluk bazı hastalarda tek başına atak belirtisi olabilir. PPMS hastalarında yorgunluk daha azdır. Yorgunluk spesifik olmayan ve subjektif bir yakınma olup tanımlanması zordur. Bu nedenle güçsüzlük ve depresif duygudurumla karışmaktadır. Günlük aktiviteleri sınırlayan ve yaşam kalitesini düşüren subjektif fiziksel ve/veya mental enerji eksikliği patolojik yorgunluk olarak tanımlanmaktadır [37-39]. Depresyon ve yorgunluğun MS'te sık beraberlik göstermesi etyopatogeneizde ortak mekanizmaların rolü olabileceğini düşündürmektedir[38, 40]. Hastalıkta oluşan immün değışiklikler, hipotalamo-pitüiter-adrenal aks bozuklukları ve bunlar arasındaki ilişki depresyon ve yorgunluk patolojisinden sorumlu tutulmaktadır.

Yorgunluk MS hastası olan veya olmayan insanların günlük yaşam aktivitelerini çok ciddi şekilde engeller ve iş performansını düşüren en önemli faktördür [41]. Yorgunluk düşük yaşam aktivitesi ile ilişkilidir. Yorgunluk MS'in

doğrudan patofizyolojisi ile ilişkili ise bu hastalığın primer somatik belirtisidir. MS'li hastanın yaşadığı yorgunluğu, bilinen hiçbir patolojik mekanizma tam olarak açıklayamamaktadır. MS'te yorgunluk, özellikle mental yorgunluk duygudurum değişiklikleri, anksiyete, depresyon ya da bilişsel yitim ile ayrımı zor olan bir semptomdur [42]. Yorgunluk da diğer somatik belirtiler gibi MS'te psikolojik faktörlerle açıklanabilir [40]. Ancak MS'te yaşanan yorgunluğun primer nedeninin fizyolojik, psikolojik ya da diğer faktörlerle ilişki düzeyi net değildir. Soyuer ve ark.'larının araştırmalarında 62 hasta katılımı ile gerçekleştirilen çalışmada %63 oranında hasta yorgunluğu major problem olarak bildirmiştir [43].

MS'li bireylerde yorgunluk ve ruhsal bozukluklar beraber ya da ayrı ayrı görülebilir. Bu durum yorgunluğun psikolojik faktörlere mi bağlı ya da hastalığın semptomlarından biri mi olduğu konusunda kargaşa yaratmaktadır. MS'in diğer kronik hastalık risklerini arttırdığı da (özellikle düşük sosyoekonomik durumda olan MS'liler) bilinmektedir [44].

Yorgunluk aktivite ile ilişkilidir ve istirahatle azalmaktadır. MS yorgunluğunun ise ne zaman ortaya çıkacağı kestirilemez. Bazı hastalarda sürekli vardır, dinlenme ve uyku ile değişmez. Bazen de belli bir dönemde çıkar ve kendiliğinden düzelir. Yorgunluk sıcakta, nemli ortamlarda ve öğleden sonra daha kötüdür. Sıcağa aşırı duyarlılık "Uthoff Fenomeni" olarak bilinir ve artan vücut ısısının demiyelinize aksonda impuls iletimini bozması sonucunda olur.

Patrick ve ark.'larının çalışmalarında yorgunluk, ağrı ve depresyonun bir yıllık izleminin sonunda yorgunluk skorlarında % 34,6 oranında değişkenlik görüldüğü ve RRMS'li bireylerde yorgunluğun diğer tiplere göre daha az olduğu belirtilmiştir [45].

Kuş ve ark.'larının yaptığı çalışmada MS tanılı depresyon ve yorgunluğu olan hastalarda antidepresan tedavinin yorgunluk ve depresyon üzerine etkisinin korele olmadığı ve antidepresan tedavi ile yorgunlukta kısmi düzelme sağlanabileceği bildirilmiştir [39].

Anksiyete düzeyleri yeni bir atak ortaya çıkmasıyla güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur [46]. Ham-D güvenilirliği ve geçerliliği onaylanmış bir test olarak bu çalışmada yorgunluğu etkileyen faktör olan depresyon ve ruhsal değerlendirme için kullanılmıştır [47].

Beyin atrofsi ile yorgunluk arasında ilişki olmasına rağmen yorgunluğun MRG'deki lezyon sayısı, Gd tutulumu ve depresyon şiddeti ile korelasyonu gösterilememiştir [16].

Yorgunluğun bir MS semptomu olabileceğinin bilinmesi ve farkında olunması MS hastası olan kişilerin üzerindeki etkisinin tedavisini planlamayı öngörmemizi sağlamaktadır [48].

Tedavilerinde koruyucu (imm nmodulatorler) ve semptomatik tedavi (non farmakolojik kognitif rehabilitasyon-psikoterapi ve farmakolojik antidepresanlar, amantadin, modafinil, pemolin) kullanılmakla birlikte kognitif fonksiyonların tedavisi için onay almış ilaç yoktur [26, 49]. Johansson ve ark.'larının bir çalışmasında yorgunluğu olmayan MS hastalarına göre, yorgunluğu olan hafif MS'li hastalar daha sık poliklinik hizmeti almışlardır. Orta-ağır MS'lilerde ise fark olmadığı bildirilmiştir[49].

2.4.6. MS ve Tiroid Bozuklukları

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda otoimmün hastalığı olanlarda diğer bir otoimmün hastalık görülme yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. MS'le birlikte otoimmün hepatit, tip1 Diabetes Mellitus ve otoimmün tirodit görülebilir [1].

MS patogenezinde otoimmünitenin etkinliği bilinmektedir. MS'in tiroiditler gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği izlenirken, MS tedavisinde kullanılan interferonlara bağlı olarak da tiroidit gelişebilir. Tiroid bozukluklarında da yorgunluk yakınması bilinmektedir [50]. MS ile otoimmün tiroiditin birlikte görülme olasılığı % 0,7 ile %1,5 arasındadır [50].

Özellikle tedavinin ilk yıllarında izlenen tiroidit kliniği genellikle asemptomatik olup, semptomatik olan hasta oranı ise %8'dir [1]. Tanı kontrol olarak bakılan laboratuvar tetkikleri ile konmaktadır.

MS hastalarında görülebilen çeşitli antikorlar hastalığın aktivitesi ile ilgili olarak artarlar. Tiroid antikor yüksekliği görülme oranı % 4–22 arasındadır. Bazalde tiroid otoimmünitesi olan hastaların %37'sinde tiroid disfonksiyonu görülürken, bazali normal olanlarda bu oran %6,2'dir. Hipotiroidizm hipertiroidizmden daha sık olarak MS hastalarında görülür. Hipotiroidizmlerin  oğu

Hashimoto tiroiditi olduğu için MS ve tiroid hastalıkları arasında bağlantı her iki hastalığın otoimmün kökenli olması ile açıklanabilir [51].

Munteis ve ark.'larının çalışmasında MS hastalarında antitiroid antikorunun genel populasyona oranla yüksek prevalansta olduğu bildirilmiş ve başlangıçta antitiroid antikoru ve TSH değerlerinin tespit edilmesini önermişlerdir [52].

Caraccio ve ark.'larının çalışmalarında da İnterferon beta tedavisinin ilk yılında otoimmün tiroidit ve disfonksiyonunun görüldüğü bildirilmiştir. Bu grupta hipertirodizmin hipotiroidizmden daha sık olduğunu rapor etmişlerdir [53].

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada İzzet Baysal Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniğinde takip edilen, Mc Donald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış, gönüllü olmayı kabul etmiş, 20–60 yaş arası kadın veya erkek RRMS’li hastalar ve herhangi bir hastalığı olmayan 20–60 yaş arası 22 sağlıklı birey kontrol grubu olarak değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler, 20 yaşından küçük veya 60 yaşından büyük bireyler çalışmaya dahil edilmedi. PPMS veya RPMS’li olgular, herhangi bir nedenden dolayı yatağa bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile mobilize olanlar ve görme kaybı ileri düzeyde olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ancak tek başına destekle yürüyebilenler çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalara çalışma koşulları anlatıldı. Yazılı ve imzalı olurları alındı. Bolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı’ndan onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Tek merkezden toplam 21 MS hastası ve 22 sağlıklı kontrol birey çalışmaya katıldı. Çalışmaya katılan hastaların anamnezleri alındı, sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleriyle Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı konan hastaların EDSS skorları hesaplandı. Hastalardan alınan serum örnekleri Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D. laboratuvarına gönderildi.

Anti tiroid-spesifik peroksidaz (Anti-TPO), Anti tiroglobulin antikoru (Anti TG), Serbest T3 (ST3), Serbest T4 (ST4) ve Tiroid Stimule edici Hormon (TSH) testleri çalışıldı. Çalışmaya alınan hasta grubunda uygulanan MSFC test bataryası 1994 yılında ABD MS Derneği’nin önderliğinde geliştirilen ve 1999’da son şekli verilen nicel bir ölçektir[54, 55]. Alt -üst ekstremité işlevleri ve kognitif işlevler test edilir. Alt ekstremité Zamanlı 25 Adım Testi (T25W) kullanılır. Bu testte hastanın 25 adımı ne kadar sürede kat ettiği hesaplanır. Üst ekstremité için 9 Delikli Çivi testinde çivilerin her iki el için ikişer kez mümkün olan en hızlı şekilde yerleştirilmesine dayanır. Dört kez yapılan bu testte ortalama alınarak hesaplanır. Bilişsel testler için ise PASAT Paced Auditory Serial Additional Test kullanılır[56]. Hastadan 3 saniye aralıkla bir ses cihazından duyduğu tek basamaklı sayıları

toplaması istenir. Hastadan her defasında son duyduğu sayıyı bir önceki sayıyla toplamaması istenir.

MSFC puanı hesaplanırken her üç testten elde edilen puanların tek bir puan haline getirilmesi söz konusudur. Bunun için z-puanları hesaplanır. Elde edilen z puanları, tek bir puan elde edecek şekilde ortalanır.

Bunun için önerilen formül:

$$\text{MSFC puanı: } ((\text{Ortalama (1/9HPT)} - \text{Başlangıç Ortalama(1/9HPT)}) / \text{Başlangıç Standart Deviasyon(SD)(1/9HPT)} - (\text{Ortalama (T25W)} - \text{Başlangıç Ortalama (T25W)}) / \text{Başlangıç SD (T25W)} + (\text{PASAT3} - \text{Başlangıç Ortalama}) / \text{Başlangıç SD PASAT3} / 3,0$$

Yorgunlukla ilgili olarak hastalara ve kontrol grubuna FSS uygulandı. Hastaya 9 soru içeren ve 1'den 7'ye kadar derecelendirilmesi istenen yorgunluk ile ilgili sorular verilerek hastanın son 1 haftasını düşünerek cevaplandırması istendi (EK 2).

Yine yorgunluğu etkileyen depresif durum da Ham-D Ölçeği hastaya sözel olarak soruldu ve hastadan alınan bilgilerle puan hesaplaması yapıldı (EK4).

Hastaların ellerinde bulunan en son çekilmiş Kranyal MRG'leri Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Radyodiagnostik A.D.'de tekrar değerlendirilerek toplam lezyon sayıları kaydedildi (EK1).

Hasta ve gönüllü gruba:

1. FSS (Yorgunluk Şiddet Skalası) (EK2),
2. MMST (Mini Mental Standardize Test) (EK3),
3. Ham-D (EK4),
4. MSFC (EK5 ; (9 Delikli Çivi Testi, Zamanlı 25 Adım Testi, PASAT3 Form A)
5. Vaka Takip Formu ve EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası) (EK6) test ve formları uygulandı.

Araştırmadan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS 1.6.0 istatistik paket programında analiz edildi.

4.BULGULAR:

Çalışmaya alınan 21 hastanın (18 kadın, 3 erkek) ortalama yaşları 37.4 ± 9.6 (yaş aralığı: 20–55) idi. Kontrol grubunu oluşturan 22 olgunun (18 kadın, 4 erkek) ortalama yaşları 36.32 ± 9.46 (yaş aralığı: 21–56) idi. Hasta ve kontrol grubu ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Student-t test, $p > 0.05$). Hastalık süresi ortalaması 5.24 ± 3.2 yıl (1–15 yıl arasında) idi. Hasta grubunun ortalama atak sayısı 2.23 ± 1.26 (1–5 arasında) idi. Hasta grubunun EDSS ortalaması 0.76 ± 1.08 (0–3 arasında) idi. Hasta ve kontrol grubunun yaşları, hasta grubunun hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS puanları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun yaşları, hasta grubunun hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS değerleri

	Yaş	Hastalık süresi (yıl)	Atak sayısı	EDSS
Hasta Grubu (n=21)				
Mean $\pm$ SD	$37,4 \pm 9,6$	$5,24 \pm 3,2$	$2,24 \pm 1,26$	$0,76 \pm 1,07$
Median	36	5	2	0
Min-mak.	20–55	1–15	1–5	0–3
Kontrol grubu (n=22)				
Mean $\pm$ SD	$36,32 \pm 9,46$			
Median	36			
Min-mak.	21–56			
İstatistik (Student-t Test)	p: 0.716			

EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası

Hasta grubunda incelemeler sırasında 9 hasta koruyucu tedavi almamaktaydı. Geriye kalan 12 hastanın 2 tanesi İnterferon beta 1a (İM), 5 tanesi Glatiramer asetat, 1 tanesi İnterferon beta 1b, 4 tanesi İnterferon beta 1a (SC) kullanmaktaydı. Hasta grubunda bir hastanın bilinen hipotiroidisi, bir hastanın otoimmün tiroiditi ve bir hastanın da Tip I Diabetes Mellitus’u vardı.

Hasta ve kontrol grubunun MMST, FSS, Ham-D, T25W, dominant ve non-dominant el 9HPT, PASAT3 ve MSFC puanları Tablo 10'da, tiroid hormon ve otoantikör seviyeleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

MMST puanı ortalaması hasta grubunda 29.38 ± 1.07 (26–30 arasında), kontrol grubunda ise 29.73 ± 0.63 (28–30 arasında) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Mann Whitney Test, $p > 0.05$). Ham-D puan ortalamaları hasta grubunda 5.24 ± 5.44 (0–22 arasında) ve kontrol grubunda 0.59 ± 1.26 (0–5 arasında) idi. Hasta grubu puanları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Mann Whitney Test, $p < 0.001$).

Hasta grubunun FSS değerleri ortalaması 34 ± 17.1 (9–62 arasında) idi. Kontrol grubunun FSS değerlerinin ortalaması 11.8 ± 7.1 (9–42 arasında) idi. Hasta grubunun FSS değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Mann Whitney Test, $p: 0.000$).

Hasta grubunun T25W ortalaması $12,6 \pm 4,7$ sn (9,2–30,3 sn arasında) idi. Kontrol grubunun T25W ortalaması $9,8 \pm 1,5$ sn (7,1–12,8 sn arasında) idi. Hasta grubunun T25W süreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzundu (Mann Whitney Test, $p < 0.005$). Hasta grubunun dominant el 9HPT ortalaması $23 \pm 4,8$ sn (18,2–36,2 sn arasında) ve kontrol grubunun dominant el 9HPT ortalaması $20 \pm 2,5$ sn (15,3–23,6 sn arasında) idi. Hasta grubunun dominant el 9HPT süreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzundu (Student-t Test, $p < 0.05$). Hasta grubunun non-dominant el 9HPT ortalaması $23,7 \pm 5$ sn (17,5–33,1 sn arasında) ve kontrol grubunun non-dominant el 9HPT ortalaması $21 \pm 2,1$ sn (16,8–24,3 sn arasında) idi. Hasta grubunun non-dominant el 9HPT süreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzundu (Student-t Test, $p < 0.05$).

Hasta grubunun PASAT3 ortalaması $44,9 \pm 13.63$ (5–60 arasında) ve kontrol grubunun PASAT3 ortalaması $44,1 \pm 9,4$ (30–60 arasında) idi. Hasta ve kontrol gruplarının PASAT3 puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Student-t Test, $p > 0.05$, Mann Whitney Test, $p > 0.05$).

Hasta grubunun MSFC ortalaması $-0,1124 \pm 0.61$ (-1.74–0.56 arasında) ve kontrol grubunun MSFC ortalaması 0.434 ± 0.38 (-0.65–0.74 arasında) idi. Hasta ve kontrol gruplarının MSFC puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Student-t Test, $p > 0.05$, Mann Whitney Test, $p > 0.05$).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun MMST, Ham D, FSS, T25W, D ve ND-9HPT, PASAT3 ve MSFC puanları.

	MMST	Ham D	FSS	T25W (sn)	D-9HPT (sn)	ND-9HPT (sn)	PASAT3	MSFC
Hasta Grubu	n=21							
Mean±SD	29,4±1,07	5,24±5,44	34±17,1	12,5±4,7	23±4,8	23,7±5	44,9±13,6	-0,11±0,61
Median	30	4	34	11,1	21,6	22,7	49	0,11
Min-maks.	26-30	0-22	9-62	9,2-30,3	18,2-36,2	17,1-33,1	5-60	-1,74-0,56
Kontrol Grubu	n=22							
Mean±SD	29,7±0,63	0,59±1,26	11,8±7,1	9,8±1,5	20±6,4	21±4,2	44,1±9,4	0,04±0,4
Median	30	0	9	9,8	20	21,1	43,5	-0,02
Min-maks.	28-30	0-5	9-42	7,1-12,8	15,3-23,6	16,8-24,3	30-60	-0,65-0,74
İstatistik (Mann Whitney Test)	p:0,24	p:0,000	p:0,00	p:0,004	p:0,013*	p:0,021*	p:0,349	p:0,771

* Student-t test uygulanmıştır.

Tiroid fonksiyon testlerinden sT3 değerlerinin ortalaması hasta grubunda $2,63 \pm 0,28$ pg/ml ($2,13-3,12$ pg/ml arasında) ve kontrol grubunda $2,92 \pm 0,39$ pg/ml ($2,33-3,65$ pg/ml arasında) idi. Hasta grubunun ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Mann Whitney Test, $p < 0,05$). sT4 değerlerinin ortalaması hasta grubunda $1,21 \pm 0,16$ ng/dl ($0,95-1,47$ ng/dl arasında) ve kontrol grubunda $1,05 \pm 0,39$ ng/dl ($0,81-1,26$ ng/dl arasında) idi. Hasta grubunun ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Mann Whitney Test, $p < 0,005$). TSH değerlerinin ortalaması hasta grubunda $1,06 \pm 0,85$ uIU/ml ($0,09-3,88$ uIU/ml arasında) ve kontrol grubunda $1,50 \pm 0,8$ uIU/ml ($0,45-3,58$ uIU/ml arasında) idi. Hasta grubunun ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Mann Whitney Test, $p < 0,05$).

Tiroid otoantikörlerinden AntiTG değerlerinin ortalaması hasta grubunda $9,77 \pm 17,21$ IU/ml ($0,36-58,07$ IU/ml arasında) ve kontrol grubunda ise $1,04 \pm 0,8$ ($0,27-3,27$ arasında) idi. Hasta grubu değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Mann Whitney Test, $p < 0,05$). AntiTPO değerlerinin ortalaması hasta grubunda $44,01 \pm 152,92$ IU/ml ($0-677,5$ IU/ml arasında) ve kontrol grubunda ise $0,54 \pm 0,77$ ($0-3,64$ arasında) idi. Hasta grubu değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Mann Whitney Test, $p < 0,05$).

Hasta yaşı ile MMST, FSS, PASAT3 puanları ve MSFC skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla, korelasyon katsayısı: $0,291$; $-0,408$; $-0,011$; $-0,055$, p : $0,201$; $0,066$; $0,963$; $0,814$). Hasta yaşı ile Ham-D puanları arasında istatistiksel olarak zayıf bir korelasyon saptanmıştır (Spearman's rho, korelasyon katsayısı: $-0,465^*$, p : $0,034$). Hasta yaşı ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla sT3, sT4, TSH, anti TG, anti TPO için korelasyon katsayısı: $-0,310$; $-0,283$; $0,229$; $-0,233$; $0,104$, p : $0,172$; $0,213$; $0,317$; $0,309$; $0,655$).

Hastalık süresi ile atak sayısı, EDSS, MMST, Ham-D, FSS, T25W, dominant ve nondominant el 9HPT, PASAT3 ve MSFC skorlarının korelasyonuna bakıldığında hastalık süresi ve MSFC haricinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Spearman's rho, sırasıyla, korelasyon katsayısı: $0,270$;

0,296; -0,058; 0,167; 0,195; 0,411; 0,092; 0,339; -0,388, p: 0,237; 0,193; 0,804; 0,470; 0,396; 0,064; 0,691; 0,133; 0,082). Hastalık süresi arttıkça MSFC skorunun anlamlı düştüğü gözlenmiştir (Spearman's rho, korelasyon katsayısı: -0,494*, p: 0,023). Hastalık süresi ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla sT3, sT4, TSH, anti TG, anti TPO için korelasyon katsayısı: 0,125; 0,158; -0,314; -0,194; -0,181, p: 0,589; 0,493; 0,165; 0,400; 0,434).

Hasta grubunda geçirilen atak sayısı ve EDSS arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır (Spearman's rho, korelasyon katsayısı: 0,464*, p: 0,034). Atak sayısı ve MMST puanları arasındaki korelasyona bakıldığında atak sayısı arttıkça, MMST puanının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü gözlenmiştir (Spearman's rho, korelasyon katsayısı: -0,560**, p: 0,008). Atak sayısı ve FSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmış (Spearman's rho, korelasyon katsayısı: 0,573**, p: 0,034), atak sayısı arttıkça FSS puanının da arttığı gözlenmiştir. Atak sayısı ve Ham-D puanları, T25W, dominant ve non-dominant el 9HPT, PASAT3 ve MSFC puanları arasında korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla, korelasyon katsayısı: 0,401; 0,090; 0,133; 0,237; -0,265; -0,275, p: 0,072; 0,697; 0,565; 0,300; 0,246; 0,228). Atak sayısı ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri arasında atak sayısı ve anti TG haricinde anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla sT3, sT4, TSH, anti TPO için korelasyon katsayısı: 0,115; 0,134; 0,003; -0,418 p: 0,620; 0,561; 0,989; 0,059). Atak sayısı arttıkça anti TG seviyesinin düştüğü gözlenmiştir (Spearman's rho, korelasyon katsayısı - 0.455*, p:0.038).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun tiroid hormonları ve otoantikor değerleri

	sT3	sT4	TSH	Anti TG	AntiTPO
Hasta Grubu	n=21				
Mean±SD	2,63±0,28	1,21±0,16	1,06±0,85	9,8±17,21	44,02±152,93
Median	2,64	1,2	0,9	1,55	0,52
Min-maks.	2,13–3,12	0,95–1,47	0,09–3,88	0,36–58,07	0–677,5
Kontrol Grubu	n=22				
Mean±SD	2,92±0,39	1,05±0,13	1,5±0,8	1,04±0,8	0,54±0,77
Median	2,83	1,07	1,33	0,67	0,32
Min-maks.	2,33–3,65	0,81–1,26	0,45–3,58	0,27–3,27	0,04–3,64
İstatistik (Mann Whitney Test)	p:0,017	p:0,004	p:0,026	p:0,036	p:465

(İstatistiksel olarak anlamlı olanlar koyu yazılmıştır.)

EDSS puanları ile MMST, Ham-D skoru ve PASAT3 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Spearman's rho, sırasıyla, korelasyon katsayısı: -0,425; 0,297; -0,280, p: 0,055; 0,192; 0,220). EDSS ile T25W, dominant ve non-dominant el 9HPT ve MSFC arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (Pearson korelasyonu, sırasıyla, korelasyon katsayısı: 0,551*; 0,515*; 0,643**; -0,451*, p: 0,007; 0,017; 0,002; 0,040). EDSS değeri arttıkça FSS puanlarının da istatistiksel olarak anlamlı arttığı gözlenmiştir (Spearman's rho, korelasyon katsayısı: 0,542*, p: 0,011). EDSS puanı ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorları arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla sT3, sT4, TSH, anti TG, anti TPO için korelasyon katsayısı: -0,272; 0,008; -0,061; 0,089; -0,224, p: 0,232; 0,972; 0,793; 0,700; 0,330).

MMST puanı ile FSS puanı, dominant ve non-dominant el 9HPT, PASAT3 ve MSFC puanı arasında korelasyon saptanmıştır (Spearman's rho, sırasıyla, korelasyon katsayısı: -0,481*; -0,447*; -0,526*; 0,501*; 0,496*, p: 0,027; 0,042; 0,014; 0,021; 0,022). MMST puanı Ham-D puanı, T25W ile korele bulunmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla, korelasyon katsayısı: -0,266; -0,089, p: 0,244; 0,701).

MMST puanı ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla sT3, sT4, TSH, anti TG, anti TPO için korelasyon katsayısı: -0,007; 0,234; -0,077; 0,034; 0,282, p: 0,976; 0,307; 0,739; 0,883; 0,216).

Ham-D puanları ile FSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmıştır (Spearman's rho, korelasyon katsayısı: 0,795**, p: 0,000). , Ham-D puanı ile T25W, dominant ve non-dominant el 9HPT, PASAT3 ve MSFC puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla, korelasyon katsayısı: 0,011; 0,141; 0,198; 0,192; 0,021, p: 0,961; 0,543; 0,390; 0,405; 0,928). Ham-D puanı ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla sT3, sT4, TSH, anti TG, anti TPO için korelasyon katsayısı: -0,001; 0,300; -0,207; -0,191; -0,278, p: 0,996; 0,187; 0,368; 0,408; 0,223).

FSS puanı ile T25W, PASAT3 ve MSFC puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla, korelasyon katsayısı: 0,153; -0,034; -0,254, p: 0,507; 0,883; 0,266). Ancak FSS puanı ile dominant ve non-dominant el 9HPT süreleri istatistiksel olarak anlamlı korele bulunmuştur (Spearman's rho, sırasıyla, korelasyon katsayısı: 0,456*; 0,631**, p: 0,038; 0,002). FSS puanı ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla sT3, sT4, TSH, anti TG, anti TPO için korelasyon katsayısı: -0,212; 0,130; -0,082; -0,170; -0,218, p: 0,357; 0,576; 0,724; 0,460; 0,342).

PASAT3 ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla sT3, sT4, TSH, anti TG, anti TPO için korelasyon katsayısı: -0,161; -0,021; -0,029; -0,049; -0,115, p: 0,485; 0,930; 0,902; 0,833; 0,619).

MSFC puanları ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla sT3, sT4, TSH, anti TG, anti TPO için korelasyon

katsayısı: 0,093; -0,088; 0,105; -0,031; -0,095, p: 0,689; 0,703; 0,650; 0,893; 0,681).

Kranial MRG’de hiçbir hastada gri madde yerleşimli lezyon yoktu. Lezyonlar ağırlıklı olarak derin beyaz cevher, jukstakortikal, periventriküler, callosal, serebellar ve beyin sapı yerleşimliydi. Spinal kord tutulumu 3 hastada vardı. MRG çekimi sırasında 10 hastada kontrast tutan lezyonlar gözlendi. T1 kara delik lezyonu iki hastada gözlendi. Kranial MRG’lerdeki lezyonlar incelendiğinde üç hastanın periventriküler ve bunlardan birinin ayrıca callosal yaygın ak madde lezyonları bulunmaktaydı. Bu lezyonlar birleşik oldukları için sayılamadı. Üç hastanın verileri toplam lezyon sayısı ile ilişkili olan istatistiklerden çıkarıldı, geriye kalan 18 hastanın verileri istatistik hesaplarında kullanıldı. Hasta grubunun lezyon dağılımının istatistiksel verileri Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hasta grubunun lezyon dağılımının verileri.

n=18	Mean±SD	Median	Min-maks
Derin beyaz cevher	10,9±7,8	13	0–27
Jukstakortikal	8,6±7,9	6,5	1–30
Periventriküler	8±6,5	5,5	0–20
Callosal	2,5±2,3	2,5	0–6
Beyinsapı	0,8±1,2	0	0–4
Serebellar	1,1±1,3	1	0–5
Spinal	0,1±0,3	0	0–1
Toplam	32,4±20,4	36	5–73

Toplam lezyon sayısı atak sayısı, EDSS, MMST, FSS, T25W, dominant ve non-dominant el 9HPT, PASAT3, MSFC ve tiroid hormon (sT3,sT4, TSH) ve otoantikörleri (antiTG, antiTPO) ile korele bulunmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla korelasyon katsayıları:-0,194; -0,041; -0,138; -0,249; -0,028; 0,350; 0,100; -0,025; 0,000; 0,035; -0,411; 0,105; 0,006; 0,044, p: 0,441; 0,871; 0,584; 0,320; 0,911; 0,154; 0,693; 0,920; 1,00; 0,890; 0,090; 0,677; 0,981; 0,863). Ancak toplam lezyon sayısı Ham-D ile zayıf korele bulunmuştur (Spearman's rho, korelasyon katsayısı: -0,510*, p: 0,030).

MSFC'nin lezyon lokalizasyonu ile korelasyonuna bakıldığında jukstakortikal, derin beyaz cavher, periventriküler, callosal, beyin sapı, serebellar ve spinal bölgedeki lezyonlar ile korele bulunmamıştır (Spearman's rho, sırasıyla korelasyon katsayıları:-0,180; 0,012; 0,147; 0,223; -0,088; -0,154; 0,443, p: 0,474; 0,961; 0,560; 0,373; 0,729; 0,541; 0,066). MSFC aynı zamanda kontrast tutan lezyon sayısı ve T1 kara delik sayısı ile de korele bulunmamıştır (Spearman's rho, korelasyon katsayısı: 0,182; 0,170, p:0,469; 0,499).

İnterferon tedavisi alan toplam 7 hasta ile kontrol grubunun tiroid hormon ve otoantikör seviyeleri karşılaştırıldığında sT4 seviyelerinin interferon kullanan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük seviyede olduğu saptanmıştır (Mann Whitney Test, p: 0,004). Bunun dışında diğer parametreler (sT3, TSH, antiTG, antiTPO) istatistiksel olarak anlamlı farklı değildir (Mann Whitney Test, sırasıyla p: 0,328; 0,098; 0,122; 0,746).

Glatiramer asetat tedavisi alan toplam 5 hasta bulunmaktaydı. Bunlardan bir tanesi ilaç kullanımından önce otoimmün tiroidit tanısı ile takip edilmekteydi. Bu nedenle bu hasta istatistik analizlerden çıkarılmış ve kalan 4 hastanın verileri analize dahil edilmiştir. İlaç kullanan hasta grubu ile kontrol grubunun tiroid hormon ve otoantikör seviyeleri karşılaştırıldığında sT3 seviyelerinin glatiramer asetat kullanan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük seviyede olduğu saptanmıştır (Mann Whitney Test, p: 0,016). Bunun dışında diğer parametreler (sT4, TSH, antiTG, antiTPO) istatistiksel olarak anlamlı farklı değildir (Mann Whitney Test, sırasıyla p: 0,389; 0,058; 0,112; 0,389).

5. TARTIŞMA:

Bu tez çalışmasında hasta grubunun hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS puanları göz önüne alındığında bu grubun göreceli olarak erken dönemde ve özürüllüğü düşük bir MS popülasyonundan oluştuğu görülmektedir. Hasta grubunun hepsi RRMS'dir.

MMST puanları hasta ve kontrol grubunda anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır. Bu durum kognitif etkilenimin olduğu bilinen MS hastalığı ile uyumsuz gibi gözükmeyle birlikte MMST'nin daha çok poliklinik şartlarında tarama amacıyla kullanılan ve hassas olmayan bir test olduğu bilinmektedir. Bu test kognitif fonksiyonları her alanda değerlendirememektedir. MMST'nin MS'te yetersiz kalabileceği daha önce de literatürde belirtilmiştir. Bunun en önemli nedeni MMST ile bilgi işleme hızının hassas bir şekilde ölçülememesidir ki bu fonksiyonun MS'te özellikle etkilendiği belirtilmektedir. Bu nedenle çeşitli kognitif fonksiyonları değerlendirebilmek için daha detaylı nöropsikiyatrik bataryalar geliştirilmiştir. Bundan başka hasta grubumuz göreceli erken dönemde RRMS'lilerden oluşmaktadır. Kognitif etkilenimin progresif MS formlarında RRMS'e göre daha fazla olduğu literatürde belirtilmektedir[45]. Bu bağlamda MMST'nin hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklı olmaması beklenebilecek bir bulgudur. MMST'nin bütün sınırlılıklarına rağmen bu çalışmada atak sayısı arttıkça MMST puanının istatistiksel olarak anlamlı düştüğü gözlenmiştir. İlerleyen dönemlerde olasılıkla MMST'nin bu hasta grubunda da anormallikleri göstermesi beklenebilir. Prakash ve ark.'larının yaptığı meta-analizde demografik ve klinik değişkenler göz önüne alındığında yaş ve cinsiyet tüm bilişsel boyutlarda bilişsel bozulmanın moderatörleri olarak bulunurken, nörolojik yeti kaybı ve hastalık süresinin asıl olarak bellek ve öğrenmeyi etkilediği öne sürülmüştür [32]. Hastalık süresi uzadıkça MSFC skorunun anlamlı düştüğü gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızın da hastalarımızın görece nörolojik yeti kaybının az ve hastalık süresinin de kısa olduğu göz önüne alınırsa Prakash ve ark.'larının metaanalizi ile uyumlu olduğu görülmektedir. MS'teki kognitif bozulmanın fizyopatolojisinde, periventriküler beyaz cevherdeki demyelinizan plaklar sorumludur. Ayrıca aksonal hasarlanmanın da son yıllarda zihinsel fonksiyon bozulmasında önemli olduğu

vurgulanmaktadır. Nöropatolojik değişikliklerle kognitif etkilenimi ilişkilendiren çalışma yoktur.

Ham-D skorları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Hasta yaşı ile Ham-D puanları arasında istatistiksel olarak zayıf bir korelasyon saptanmıştır. MS'te depresyon yüksek prevalansta gözlenmektedir. Bunun hem hastalığın kendisinden kaynaklanan organik sebeplerle hem de kronik hastalığa sahip olmakla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Kullanılan tedavilere bağlı depresyon gelişebileceği de üzerinde durulan bir diğer konudur. Tiroid hormon ve otoantikorlarındaki anormallikler Ham-D skorlarını etkileyebilir. Ancak bu çalışmada Ham-D puanları tiroid fonksiyonları ile ilişkili bulunmamıştır.

Hasta grubunda FSS puanları kontrollere kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. EDSS değeri arttıkça FSS puanlarının istatistiksel olarak arttığı saptanmıştır. Yorgunluk MS'te sık rastlanan ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir semptomdur. Yorgunluk MS hastalarının %53-84'ünde önemli bir yakınma olarak görülmektedir. Bazen en önemli semptom olarak yorgunluk ifade edilmektedir. Klinikte ise yorgunluk yakınması diğer semptomlardan daha az önemslenmektedir[36]. Soyuer ve ark.'larının bir çalışmasında (62 hasta katılımlı) yorgunluğun %63 oranında majör problem olduğu bildirilmiştir [43]. MS'teki yorgunluğun özellikle mental yorgunluk, depresyon veya bilişsel yitim ile ayrımının zor bir durum olduğu Bol ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada anlatılmaya çalışılmıştır. Daha da fazlası yorgunluk depresyonun varlığından da olumsuz etkilenmektedir [42]. Bu tez çalışmasında da Ham-D puanları ile FSS arasında istatistiksel anlamlı korelasyon vardı. Koch ve ark.'larının yaptığı çalışmada da depresyon ve yorgunluğun kuvvetli birlikteliği olduğu ama özürülük derecesi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir [57]. Ayrıca Kuş ve ark.'larının yaptığı çalışmada MS tanılı depresyon ve yorgunluğu olan hastalarda antidepresan tedavinin yorgunluk ve depresyon üzerine etkisinin korele olmadığı ve antidepresan tedavi ile yorgunlukta kısmi düzelme sağlanabileceği bildirilmiştir [39].

Aynı zamanda hastalıkta oluşan immün değişiklikler ve hipotalamo-pitüiter-adrenal aksta bozulma ve bunlar arasındaki ilişkinin de depresyon ve yorgunluğun patolojisinde sorumlu olabileceği düşünülmektedir [38, 40]. Bu tez çalışmasında FSS ve Ham-D puanları korele olarak bulunmuştur. Yorgunluk tiroid hormon ve

otoantikörlerindeki anormalliklerle de ilişkili olabilir. Ancak bu çalışmada bu hipotezi destekleyecek kanıt elde edilememiştir.

MSFC puanları hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklı bulunmamıştır. MSFC'nin bileşenlerinden biri olan T25W'de hasta grubunda anlamlı düzeyde daha uzun süreler elde edilmiştir. Aynı şekilde üst ekstremité fonksiyonlarını dominant ve non-dominant el 9HPT süreleri hasta grubunda anlamlı düzeyde uzundur. FSS puanı ile dominant ve non-dominant el 9HPT süreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak kognitif fonksiyonları değerlendiren üçüncü bileşen PASAT3 iki grup arasında farklı değildir. Aynı MMST değerlendirmesinde olduğu gibi bunun da açıklaması hasta grubumuzun erken dönem MS'li hastalardan oluşması olabilir. MSFC'nin EDSS ile korelasyonuna bakıldığında yukarıdaki ile benzer olarak PASAT3 ile korelasyon gözlenmezken, üst ve alt ekstremité fonksiyon kaybıyla korele olduğu bulunmuştur.

MS hastalarında otoimmün hastalıkların istatistiksel olarak daha sık rastlandığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [10, 51, 53, 58]. MS'lilerde otoimmün tiroid hastalığına da normal popülasyona göre daha sık rastlanmaktadır. Sun ve ark.'ları bazalde tiroid otoimmünitesi olan hastaların %37'sinde tiroid disfonksiyonu görülürken, bazalde normal olanlarda bu oranın % 6,2 olduğunu ve hipotiroidizmin hipertiroidizmden daha sık olduğunu ifade etmişlerdir. Munteis ve ark.'ları MS hastalarında antitiroid antikörünün genel popülasyona göre daha yüksek prevalansta olduğunu bildirmişlerdir[52]. Bu tez çalışmasında da literatür ile benzer olarak tiroid otoantikörleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Tiroid hormonlarında hasta grubunda T3 düşük, T4 yüksek, TSH ise düşük olarak bulunmuş, hipo- ya da hipertiroidi tanısı koydurmak yerine subklinik anormallikler olarak değerlendirilmiştir. Atak sayısı arttıkça anti TG seviyesinin düştüğü gözlemlenmiştir. İnterferon tedavisi alan toplam 7 hasta ile kontrol grubunun sT4 seviyeleri karşılaştırıldığında interferon kullanan hastalarda bu seviyelerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü, Glatiramer asetat tedavisi alan 4 hastanın sT3 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Tiroid fonksiyon bozuklukları ilaç tedavisi sırasında da MS'te beklenmesi ve kontrol edilmesi gereken bir durumdur. Caraccio ve ark.'ları interferon beta tedavisinin ilk yılında otoimmün tiroidit ve tiroid disfonksiyonunun

görüldüğünü bildirmişlerdir [53]. Bu tez çalışmadaki tiroid fonksiyon anormallikleri literatür ile uyumludur.

Lezyonlar ağırlıklı olarak derin beyaz cevher, jukstakortikal, periventriküler, callosal, serebellar ve beyin sapı yerleşimliydi. Spinal kord tutulumu 3 hastada vardı. MRG çekimi sırasında 10 hastada kontrast tutan lezyonlar gözlendi. T1 kara delik lezyonu iki hastada gözlendi. Toplam lezyon sayısı Ham-D ile zayıf korele bulunmuştur.

Figved ve ark.'larının yaptığı çalışmada MS hastaları bilişsel testlerin tamamında bozulmuş performans göstermiştir [33]. Apati intrüzyonlarla, depresyon ise bozulmuş bellek ve mental hız ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada apati ve intrüzyonlar arasındaki ilişki frontal alanlar ve frontal bağlantılar arasındaki lezyonların MS'lilerde spesifik bir nöropsikiyatrik sendroma katkıda bulunduğu hipotezini destekler şeklinde sonuçlar almışlardır. Kognitif bozulma MS'te multifaktöryeldir [27]. Bilişsel bozukluğun prevalansı MS'te yüksek olmasına rağmen, bilişsel işlev klinik çalışmalarda rutin olarak değerlendirilememektedir. MS'te bilişsel bozukluğun detaylı çalışmaları nadirdir ve bilişsel işlevin değerlendirilmesi için rehberler mevcut değildir [28]

Bu tez çalışmasında toplam lezyon sayısı değerlendirmeleri sağlıklı olarak yapılamamıştır. Bunun nedeni birleşme eğiliminde, yaygın lezyonu olan hastaların lezyon sayısı değerlendirmeleri sırasında istatistiksel analizlerden çıkarılmış olmalarıdır. Bu teknik yetersizlik nedeniyle aslında daha fazla lezyona sahip bir grup hastanın verileri değerlendirilememiş olmaktadır.

Kognitif bozulmanın fizyopatolojisinde, periventriküler beyaz cevherde demyelinizan plaklar sorumludur. Ayrıca aksonal hasarlanmanın da son yıllarda zihinsel fonksiyon bozulmasında önemli olduğu vurgulanmaktadır. Nöropatolojik değişikliklerle kognitif etkilenimi ilişkilendiren çalışma yoktur. Achiron ve ark.'larının çalışmasında en sık sözel yetiler ve dikkat, takiben bilgi işlem süreci ve bellek etkileniminin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kognitif bozulmanın nörolojik özrürlük ve MR görüntüleme bulguları ile korelasyon göstermediği ve ilk tanı alanlarda ya da MS'in erken döneminde çıkabileceği vurgulanmıştır. Bu tez çalışmasında MS'li hastalarda hem MMST ile hem de PASAT3 ile belirgin kognitif tutulum bulgularına rastlanmamıştır. Aynı zamanda toplam lezyon sayısı, atak

sayısı, EDSS, MMST, FSS, T25W, dominant ve non-dominant el 9HPT, PASAT3, MSFC ve tiroid hormon (sT3,sT4, TSH) ve otoantikörleri (antiTG, antiTPO) ile korele bulunmamıştır. Bunun sebebi PASAT3'ün bile yeterince hassas olmaması ya da hasta ve kontrol grubumuzun olgu sayısının böyle bir çıkarım için yeterli sayıya ulaşmamış olması olabilir.

Kontrast tutan lezyon sayısı MSFC ile korele bulunmamıştır. Kontrast tutan lezyon o sırada klinik olarak atak olsun ya da olmasın hastalığın aktif dönemde olmasının bir kanıtı olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmadaki hastaların kranial MRG'leri hastalığın benzer dönemlerinde yapılmamıştır. Bir kısmı atak sırasında, bir kısmı ise hastaların rutin kontrolleri sırasında elde edilmiş görüntülerdir. Bu durum hem kontrast tutan lezyon hem de total lezyon sayısı değerlendirmelerinde yetersizliklere neden olabilir.

Toplam lezyon sayısı Ham-D ile zayıf korele bulunmuştur. Bu bulgu MS'li hastalarda gözlenen depresyonun hastalığın kendisinden daha ziyade organik sebeplerle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. İleriki çalışmalarla bu bağlantı daha net açıklanabilecektir.

6. EKLER:**EK 1. TOTAL LEZYON SAYISI**

ADI-SOYADI	:	
YAŞI	:	
TOTAL LEZYON SAYISI		
JUXTACORTİKAL	:	
DERİN BEYAZ CEVHER	:	
PERİVENTRİKÜLER	:	
CALLOSAL	:	
BEYİN SAPI	:	
GRİ CEVHER	:	
SEREBELLAR	:	
SPİNAL CORD	:	
KONTRAST TUTAN LEZYON	:	
T1 BLACK HOLE	:	
TOPLAM	:	

EK 3. MMST

Ad Soyad: **Tarih:** **Yaş:**
.../**...**/**20...**
Eğitim (Yıl): **Meslek:** **Aktif El:**

Toplam Puan**Yönelim (Toplam Puan 10)**

Hangi yıldayız	1
Hangi mevsiz içindeyiz	1
Hangi aydayız	1
Bu gün ayın kaçı	1
Hangi gündeiz	1
Hangi ülkede yaşıyoruz	1
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız	1
Şu an bulunduğunuz semt neresidir	1
Şu an bulunduğunuz bina neresidir	1
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız	1

Kayıt Hafızası (Toplam Puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatli dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın.

MASA-BAYRAK-ELBİSE

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam Puan 5)

100'den geriye 7 çıkartarak gidin ve dur deyinceye kadar devam edin

100–93–86–79–72

Hatırlama (Toplam Puan 3)

Yukarda tekrar ettiğimiz kelimeleri hatırlıyor musunuz?
Hatırladıklarını söyleyiniz.

MASA-BAYRAK-ELBİSE

Lisan (Toplam Puan 9)

a)Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir?

Kalem- saat 2 puan

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayınız.

Eğer ve fakat istemiyorum. 1 puan

c)Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim beni dikkatle dinleyip söylediğimi yapın.

Masada duran kâğıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen. Süre 30 saniye 3 puan

Eğitilmişler İçin

d) Şimdi size bir cümle vereceğim dikkatle okuyun ve yazıda söyleneni yapın. 1 puan

Eğitimsizler İçin

d) Şimdi yüzüme bakıp aynısını yapın 1 puan

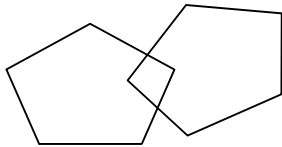
GÖZLERİNİZİ KAPATIN

e) Şimdi size vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. 1 puan

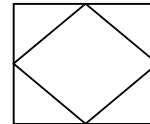
GÖZLERİNİZİ KAPATIN

e) Evinizle ilgili bir şey söyleyin. 1 puan

f)Şimdi size göstereceğim şeklin aynısını çizin
1 puan



f) Şimdi size göstereceğim şeklin aynısını çizin
1 puan



EK 4. HAM-D Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

1- Depresif Ruh Hali

0. Yok

1. Şüpheli Hastanın her zamankinden daha çökkün olduğuna tam olarak emin olunamıyor.

2. Hafif Hasta bu duygularını sözel olarak kendiliğinden ifade ediyor. Ağlama eğilimleri var.

3. Orta Hastanın hali yüz mimikleri, duruşu ve sesinden açıkça anlaşılıyor .Görüşmede ağlayabilir.

4. Ağır Hastanın bu duygularını sözlü veya sözsüz ifade edişi görüşmeye hakim. Hastanın dikkati başka yöne çekilemiyor.

2-İş ve Etkinlik ler

0. Normal iş etkinlikleri

1. Hasta işi ve/veya iş dışı ilgi alanlarıyla ilgili yetersizlik duygularını ifade eder, motivasyon eksikliğini belli eder. Bütün bunlara karşın işini belirgin bir aksama görülmeden yapabilmektedir.

2. İşine ve iş dışı alanlara karşı belirgin motivasyon eksikliği vardır. Çalışma kapasitesi azalmıştır. Eski çalışma hızına ulaşamaz. Bazı günler işe gitmez veya başka işlere karşı kayıtsızlığı, aile ve iş arkadaşları tarafından belirtilir veya kendisi bunları ifade eder. Yatan hastalarda: evde veya hastanede günlük etkinliklere 3–4 saat katılmaktadır.

3. Hastanın işine ayırdığı zaman ileri derecede azalmış, verimi belirgin derecede düşmüştür. Çalışamayacağı için rapor verilmesi gerekmektedir. Yatan hastalar servis etkinliklere 3 saatten az katılmaktadır.

4. Hastalığından dolayı kesinlikle çalışamaz durumdadır. Hastanede yatan hastalar servis işlerini yardımsız yapamaz ya da yapsa bile bunlar dışında etkinliği yoktur.

3- Suçluluk Duygu ları

0. Yok

1. Şüpheli Hastalığı sırasında ailesine yük olduğunu, ailesini ve arkadaşlarını hayal kırıklığına uğrattığını ve/veya onları ihmal ettiğini düşünüyor.

2. Hafif Hastalığı öncesinde olay ve durumlarla ilgili suçluluk duyguları var. Örneğin, geçmişteki küçük ihmalkârlıkları veya hataları, görevini yapmamış olma duygusu, başkalarına zarar verdiği düşüncesi

3. Orta Hastalığı yüzünden çektikleri kendisine verilmiş bir cezadır. Hasta bu duygusunun temelsiz olduğunu fark ettiği sürece 3 işaretlenmelidir.

4. Ağır Suçlulukla ilgili varsanılar. Suçluluk duyguları yerleşmiştir. Her türlü görüşe karşı direnir. Hatta suçlayan, tehdit eden sesler işitebilir veya benzer, temalarda görsel varsanılar tanımlayabilir.

4-İntihar**0. Yok**

1. Şüpheli Hayatın yaşamaya değmediğini düşündürür ama ölsem isteğiyle ilgili bir düşünce yoktur.

2. Hafif Ölüm isteğinden söz eder, ancak kendini öldürmekle ilgili planları yoktur.

3. Orta İntihar düşünceleri, planları, intihara yönelik hareketler. Hastanın intihar etme olasılığı vardır.

4. Ağır Hasta önceki günlerde intihar girişiminde bulunmuştur. Herhangi bir intihar girişimi, ani bir kararı takip etse de 4 işaretlenmelidir.

5-**Ruhsal
Anksiyete****0. Yok**

1. Şüpheli Hastanın her zamanki halinden daha gergin, güvensiz olduğu şüpheli

2. Hafif Hasta anksiyetesini açık bir şekilde anlatıyor ve bunu kontrol etmedeki güçlüğü ifade ediyor. Ancak kaygıları önemsiz konulardadır ve günlük hayatı etkilemez.

3. Orta Hasta önemli konularda olabilecek kötü olaylar konusunda kaygı duymaktadır. Zaman zaman anksiyetesini kontrol edemez ve paniğe kapılabilir. Günlük hayatı etkilemektedir. Yüz ifadesinden endişesi gözlenir.

4. Ağır Hasta daha sorulmadan korkularını anlatır. Bunlar sık sık gelmekte ve hastanın günlük hayatını belirgin biçimde etkilemektedir.

6-**Bedensel
Anksiyete(GIS,S
S, CVS)****0. Yok**

1. Şüpheli hasta ara ara sindirim sistemi ile ilgili ağz kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal, kramplar, geğirme gibi belirtileri, terleme ve titreme gibi hafif belirtileri fark etmektedir. Ancak bunları çok açık tanımlayamaz.

2. Hafif Belirtiler hasta tarafından açık şekilde tanımlanmaktadır. Zaman zaman olmaktadır. Günlük yaşamı engellemez.

3. Orta Belirgindir ve hastada ciddi endişe yaratır. Zaman zaman günlük yaşamı etkiler.

4. Ağır Anksiyetenin birçok fizyolojik belirtisini bir arada tarif eder. Bunlar kalıcıdır ve hastanın günlük yaşamını belirgin biçimde etkilemektedir.

**7.Hipo
Kondria
zis****0. Yok**

1. Şüpheli Vücut belirtileri ve işlevleri ile normalden biraz daha fazla ilgili

2. Hafif Fizik sağlığı konusunda açık kaygıları var. Sürekli sağlığı ile ilgileniyor.

3. Orta Hasta bütün belirtileri açıklayacak bir hastalığı olduğuna inanmaktadır (beyin tümörü, kanser...) Hasta böyle bir hastalığı olmadığına kısa bir süre için ikna edilebilir.

4. **Ağır** Kuruntulanması paranoid boyuta ulaşmıştır. Hipokondriak sanrıları nihilistik bir karakter taşır (içi çürümektedir, barsakları tıkanmıştır...) Hasta ikna edilemez.
- 8- Somatik Belirtileri (GIS İştah)** **0. Yok**
1. İştahsız kendi kendine yemek yiyor ama tat yok, bazende kabız
2. Yemek alımı azalmış. Hastanın yemek yemesi için teşvik edilmesi gerekiyor. Kural olarak kabız. Laksatif gereksinimi duyuyor ancak bundan fayda görmüyor.
- 9- Kilo Kaybı** **0. Yok**
1. İlk değerlendirmede 1-2,5 kg kayıp. Takipte haftada 0,5 kg kayıp.
2. İlk değerlendirmede 3 kg'dan fazla kayıp. Takipte haftada 1 kg ve daha fazla kayıp.
- 10- Erken Uykusuzluk** **0. Yok**
1. **Şüpheli** Hasta, son 3 gecedan en az birinde uykuya dalmadan önceki yarım saat yatakta uyanık kalmıştır.
2. **Var** Hasta son 3 gecede yatakta yarım saatten fazla uyanık kalmıştır.
- 11- Orta Uykusuzluk** **0. Yok**
1. **Şüpheli** Hasta, son 3 gecede 1 veya 2 kez gece boyu uykusuzluktan, huzursuzluktan yakınır.
2. **Var** Her gece en az 1 kez uyanma veya son 3 gece herhangi bir neden olmaksızın, tuvalet ihtiyacı dışında yataktan kalkma
- 12- Geç Uykusuzluk** **0. Yok**
1. **Şüpheli** Uyanır ama tekrar uykuya dalar
2. **Var** Sürekli erken uyanır ve bir daha uyuyamaz
- 13- Genel Bedensel Belirtiler** **0. Yok**
1. **Şüpheli** Çok hafif kas yorgunluğu ve diğer bedensel rahatsızlıklar
2. **Var** Açıkça veya sürekli yorgunluk, bitkinlik, herhangi bir kesin yakınma
- 14- Genital Belirtiler** **0. Cinsel ilgi her zamanki gibi**
1. **Şüpheli** veya hafif azalmış cinsel ilgi ve zevk
2. Cinsel ilgide açık azalma
- 15- Retardasyon** **0. Normal konuşma ve motor etkinlik ve buna eşlik eden yüz mimikleri**
1. Konuşma hızı hafif veya şüpheli olarak yavaşlamış olabilir
2. Konuşma hızı belirgin olarak yavaşlamıştır. Duraklamalar vardır. Yüz mimikleri azalmıştır.

					3. Görüşme kısa yanıtlar, uzun duraksamalar nedeni ile açık bir şekilde uzamakta, zor tamamlanmaktadır. Bütün hareketler iyice yavaşlamıştır.
					4. Görüşme tamamlanamaz stupor
16- Ajitas yon		0. Yok			
					1. Şüpheli Belli belirsiz bir huzursuzluk vardır. Konuşurken oturuş şeklini değiştirmek, başını kaşımak gibi
					2. Hafif Elleriyle oynar, otururken sürekli pozisyon değiştirir. Yatan hastalarda huzursuzluk gözlenir, ara ara koridorlarda tur atarlar
					3. Orta Hasta görüşme süresince oturamaz. Yatan hastalar sürekli koridorlarda dolaşır
					4. Ağır Sürekli hareket halinde, elbisesini çekiştiriyor, saçlarını yoluyor vb... Görüşmeyi sürdürmek zor
17- İçgörü		0. Hasta depresif belirtilerin varlığını veya sinir hastalığını olduğunu kabul eder			
					1. Hasta olduğunu kabul eder ancak bunu ilgisiz şeylere (kötü hava, iklim, aşırı çalışma vb....) bağlar
					2. Hasta olduğunu kabul etmez. Sanrıları olan hastaları tam olarak içgörülerini kaybetmişlerdir
Toplam Puan:	0-13	14-27	28-41	42-53	
	Depresyon Yok	Hafif Depresif	Orta Depresif	Şiddetli Depresif	

EK 5. MSFC T25W**Alt Ekstremitte Fonksiyonu: Zamanlı 25 Adım Testi**

Ad Soyad:

Vizit Tarihi: .../.../20...

Zamanlı 25 Adım Yürüyüş

Hasta Ayak Bileği Evet Hayır

Ortezi(AFO) Giydi mi?

Hasta Yürüme Yardımcısı Evet Hayır

Kullandı mı?

Kullanılan Yardımcı Cihaz

Koltuk Değneği Baston

Unilateral

Koltuk Değneği Baston Yürüteç

Bilateral

Zamanlı 25 Adım Yürüyüş (İlk Deneme) saniye

Tamamlayamadıysa nedenini Fiziksel Diğer:
belirtiniz Kısıtlılık

Zamanlı 25 Adım Yürüyüş (İkinci Deneme) saniye

Tamamlayamadıysa nedenini Fiziksel Diğer:
belirtiniz Kısıtlılık

EK 5. MSFC Üst Ekstremitte Fonksiyonu 9 Delikli Çivi Testi

Üst Ekstremitte Fonksiyonu 9 Delikli Çivi Testi

Vizit Tarihi: .../.../20...

Ad Soyad:

	Sağ	Sol
Dominant El		
Dominant El (İlk Deneme)	 saniye	
Varsa Performansı Etkileyen Nedeni Belirtiniz		
Tamamlayamadıysa nedenini belirtiniz	Fiziksel Kısıtlılık	Diğer:
Dominant El (İkinci Deneme)	 saniye	
Varsa Performansı Etkileyen Nedeni Belirtiniz		
Tamamlayamadıysa nedenini belirtiniz	Fiziksel Kısıtlılık	Diğer:
Non-Dominant El (İlk Deneme)	 saniye	
Varsa Performansı Etkileyen Nedeni Belirtiniz		
Tamamlayamadıysa nedenini belirtiniz	Fiziksel Kısıtlılık	Diğer:
Non-Dominant El (İkinci Deneme)	 saniye	
Varsa Performansı Etkileyen Nedeni Belirtiniz		
Tamamlayamadıysa nedenini belirtiniz	Fiziksel Kısıtlılık	Diğer:

EK 5. MSFC Kognitif Fonksiyon: PASAT- FORM A**Kognitif Fonksiyon: PASAT- FORM A**

Ad Soyad:

Vizit Tarihi: .../.../20...

1. Değerlendirme (3 saniye)

1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5	12	9	6	6	4	10	9	8	15
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13	11	10	8	8	9	14	10	7	6
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6	9	10	9	11	9	8	11	13	12
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10	9	8	15	14	7	6	12	11	4
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9
9	13	12	8	9	10	6	13	16	16
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12	4	6	12	11	12	9	4	11	10

Toplam Doğru:

Doğru Yüzdesi:% ...

2. Değerlendirme (2 saniye)

4+3	7	2	5	1	8	6	9	1	7
7	10	9	7	6	9	14	15	10	8
9	4	6	3	5	8	1	6	2	7
16	13	10	9	8	13	9	7	8	9
5	9	4	5	2	6	4	8	3	5
12	14	13	9	7	8	10	12	11	8
9	7	4	2	8	5	2	1	6	4
14	16	11	6	10	13	7	3	7	10
7	3	5	9	6	4	5	3	9	4
11	10	8	14	15	10	9	8	12	13
1	8	3	1	6	8	5	4	2	6
5	9	11	4	7	14	13	9	6	8

Toplam Doğru:

Doğru Yüzdesi:% ...

Kognitif Fonksiyon PASAT Özet Puan Tablosu (Form A)

İlk Değerlendirme PASAT 3 (3 saniye)	 Değer (0-60)	
Varsa Performansı Etkileyen		
Nedeni Belirtiniz		
Tamamlayamadıysa nedenini belirtiniz	Fiziksel Kısıtlılık	Diğer:
İkinci Değerlendirme PASAT 3 (2 saniye)	 Değer (0-60)	
Varsa Performansı Etkileyen		
Nedeni Belirtiniz		
Tamamlayamadıysa nedenini belirtiniz	Fiziksel Kısıtlılık	Diğer:

EK 6. VAKA TAKİP FORMU VE EDSS

Multipl Sklerozis

VAKA TAKİP FORMU

Tarih:

Adı Soyadı : Cinsiyeti : ()Kadın ()Erkek
 D.Tarihi,Yeri : Eğitim :
 Yaşadığı Şehir : E-Posta :
 Meslek : Protokol :
 ServisNo : Kurum :
 Adres,Telefon :

Yakınma:

Atak ve Öykü:

Sistemlerin gözden geçirilmesi:

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| () Artralji (büyük/küçük eklem) | () Artrit |
| () Depresif yakınmalar | () Diyare |
| () Döküntü | () Düşük |
| () Eritema nodozum | () Fotosensitif deri döküntüleri |
| () Genital aft | () GIS kanaması |
| () İnkontinans | () Kilo kaybı |
| () Kuru göz/ağız | () Oral aft |
| () Paterji pozitifliği | () PPD pozitifliği |
| () Psödofollikülit | () Saç dökülmesi |
| () Sık sinüzit | |

ÖZGEÇMİŞ:

- | | |
|---|--|
| ☐ ADEM | ☐ Anemi |
| ☐ Asthma | ☐ Behçet |
| ☐ Bipolar bozukluk | ☐ Böbrek yetmezliği |
| ☐ Ca: | ☐ Depresyon |
| ☐ Disk hemisi | ☐ DM |
| ☐ DVT | ☐ Epilepsi |
| ☐ FMF | ☐ Gastrit |
| ☐ Guatr | ☐ Hashimoto |
| ☐ Hipertiroidi | ☐ Hipotiroidi |
| ☐ HT | ☐ KOAH |
| ☐ Mİ | ☐ Migren (auralı/aurasız) |
| ☐ Myasthenia Gravis | ☐ Polinöropati |
| ☐ Psikoz | ☐ Psöriasis |
| ☐ RA | ☐ Sarkoidoz |
| ☐ Sjögren | ☐ Skleroderma |
| ☐ SLE | ☐ SVH |
| ☐ Tbc(pulmoner/SSS/ekstrapulmoner) | ☐ Transvers miyelit |
| ☐ Ülser | ☐ Üveit (sağ/sol) |
| ☐ Wegener | ☐ Travma |
| ☐ Cerrahi | ☐ Çocukluk Çağı Enfeksiyonu |
| ☐ Malignite | ☐ Aşılar |
| ☐ Diğer: | |

SOYGECMİS:

- | | |
|--|---|
| ☐ HT | ☐ DM |
| ☐ Romatolojik Hastalık | ☐ Mental retardasyon |
| ☐ Behçet | ☐ Üveit |
| ☐ MS | ☐ Erkek kardeş |
| ☐ Kız kardeş Ü anne | ☐ Baba |
| ☐ Amca/Dayı | ☐ Teyze/Hala |
| ☐ Kuzen | |
| ☐ Diğer Nörolojik Hastalık: | |
| ☐ Psikiyatrik Hastalık: | ☐ Akraba Evliliği |
| ☐ Çocuklar | |
| Diğer: | |

ALİŞKANLIKLAR:

- | | |
|---|--|
| ☐ Sigara | ☐ Alkol |
| ☐ Yaşadığı Yer: | ☐ Puberte Öncesi: |
| ☐ Puberte Sonrası: | ☐ Medeni Hali: |

HALEN KULLANDIĞI İLAÇLAR:

- | | |
|---|--|
| ☐ M-prednizolon | ☐ Dekort |
| ☐ Syanacten | ☐ Rebif (22/44) |
| ☐ Betaferon | ☐ Avonex |
| ☐ Copaxone | ☐ Tysabri |
| ☐ Azatioprin | ☐ Miloksantron |
| ☐ Siklofosfamid | ☐ Metotreksat |
| ☐ IVIG () Multivitamin | ☐ Vit B ₁₂ |
| ☐ H ₂ Reseptör Bloker | ☐ Proton Pompa İn. |
| ☐ Anti-Hipertansif | ☐ Oral antidiyabetik |
| ☐ İnsülin | ☐ Kolşisin |
| ☐ Aspirin/Plavix/Coumadin | ☐ Antiepileptik: |
| ☐ Diğer: | |
| ☐ Not: | |

SİSTEMİK MUAYENE:

TA: /

Nabız:

Vücut ısısı: °C

Kilo:

☐ Normal☐ Tiromegali**SS:**☐ Ral☐ Wizing**CVS:**☐ Aritmik☐ Pretibial ödem**Batın:**☐ Hepatomegali☐ Üfürüm☐ KVAH (sağ/sol)**Deri:**☐ Psödofollikülit☐ Malar raş☐ Alopesi**Kas iskelet:**☐ Homans

Boy:

☐ Aft☐ Üfürüm☐ Normal☐ Ronkus☐ Normal☐ Üfürüm:☐ Normal☐ Splenomegali☐ Kitle:☐ Livedo Retikülaris☐ Akral Siyanoz☐ Diskoid Rash☐ Eritema Nodosum☐ Artrit☐ LAP:**Nörolojik Muayene:** ☐ Normal

A)-Görsel işlevler: () Normal

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| () Görme keskinliği | () Normal |
| () Bulanık görme | (Sağ:...../ Sol:.....) |
| () Hemianopsi (sağ/sol) | () Kuadrantanopsi |
| () Altitudinal defekt | (Sağ / Sol/ Alt/ Üst) |
| () Pupilla soluk | (Sağ/Sol) |
| () Bitemporal anopsi | |

İşlevsel Puan**0. Normal**

1. Papilla solukluğu $\pm$ küçük skotom $\pm$ Görme keskinliği >0.67
2. Büyük skotom $\pm$ Görme keskinliği $0.67-0.34$
3. Büyük skotom $\pm$ orta derecede Görme alanı kaybı $\pm$ Görme keskinliği $0.33-0.2C$
4. Belirgin görme alanı kaybı $\pm$ görme keskinliği $0.2-0.1 \pm 3.derece + daha iyi gözde görme keskinliği <0.3$
5. Görme keskinliği $<0.1 \pm 4. derece f daha iyi Gözde Görme keskinliği <0.3$
6. Beşinci dereceden daha iyi olan gözde görme keskinliği <0.3

B) Beyin sapı işlevleri: () normal

- | | |
|-----------------------------------|---|
| () INO (sağ/sol) | () 1,5 Sendromu (Sağ/Sol) |
| () Marcus-Gunn (sağ/sol) | () Bakış Parezisi: (Sağ/Sol/3.4.6) |
| () Ptozis (sağ/sol) | () Nistagmus (Sağa/Sola/Yukarı/Aşağı/Torsiyonal/Horizontal/Vertikal) |
| () Anizokori (...>.,.) | () İşitme kaybı (sağ/sol) |
| () Dizatri | () Öğürme refleks kaybı (sağ/sol) |
| () Çene refleksi (normal/artmış) | |

İşlevsel puan:**0. Normal**

1. Özürlülük yaratmayan anormal bulgular
2. Orta düzeyde nistagmus veya diğer özürlülük
3. Ağır düzeyde nistagmus, belirgin bakış parezisi veya diğer kranyal sinirlerin orta düzeyde özürlülüğü
4. Belirgin dizartri veya özürlülük
5. Yutamama veya konuşamama

C) Piramidal işlevler: () Normal

- () Hemiparezi: sağ/sol yüz/kol/bacak () Paraparezi
- () Monoparezi; sağ/sol üst/alt ekstremita () Kuadriparezi

Parezi/Spast Sağ	() normal	Sol	() normal
Üst ekstremita	() Normal () Pronasyona geliyor () Erken üşüyor Spastisite yok/hafif/orta/ağır	() Normal () Pronasyona geliyor () Erken düşüyor Spastisite yok/hafif/orta/ağır	
Alt ekstremita	() Normal () Erken düşüyor Kaldırma derecesi: Spastisite yok/hafif/orta/ağır	() Normal () Erken düşüyor Kaldırma derecesi: Spastisite yok/hafif/orta/ağır	

Motor:	Sağ	Sol	Sağ	Sol
	() Normal	() Normal	() Normal	() Normal
	Deltoid :		IP :	
	Biceps :		Kuadriseps :	
	Triseps :		Hamstring :	
	El fleks :		Ayak fleks :	
	El eks :		Ayak eks :	

<u>DTR Patolojik R:</u>	Sağ	Sol	Sağ	Sol
	()N	()N	()N	()N
	Biseps	:	Patella	:
	Triseps	:	Aşıl	:
	Stiloradiyal	:	TDR	:
	Hoffman	:	Klonus	:
	Palmomenta	:		

İşlevsel puan:

0. Normal

1. Özürlülük yaratmayan anormal bulgular

2. Hafif derece özürlülük (bir veya iki kas grubunda kas gücü 4/5)

3. Hafif-orta derecede hemiparezi, paraparezi (ikiden fazla kas grubunda kas gücü 4/5 $\pm \leq 2$ kas grubunda kas gücü 3/5 $\pm$ ciddi-monoparezi; bir kas grubunda kas gücü...<2/5

4. Belirgin para/hemiparezi (iki ekstremitede kas gücü 2/5 düzeyinde) $\pm$ orta düzeyde kuadriparezi (>3 ekstremitede kas gücü 3/5) $\pm$ monopleji (bir ekstremitede kas gücü <1/5 düzeyinde)

5. Parapleji (kas gücü $\leq 1/5$), hemipleji, belirgin kuadriparezi (≥ 3 ekstremitede kas gücü $\leq 2/5$) $\pm$ kuadripleji (4ekstremitede kas gücü $\leq 1/5$)

D) Denge-Koordinasyon: () Normal

Dismetri/Disdiadokokinezi:	Sağ	Sol
Üst ekstremité	yok/hafif/orta/ağır	yok/hafif/orta/ağır
Alt ekstremité	yok/hafif/orta/ağır	yok/hafif/orta/ağır
() Gövde ataksisi var: hafif/orta/ağır, sağa/sola yıkılma eğiliminde		
() Titübasyon		
() Adımlama Bozuk: hafif/orta/ağır, sağa/sola yıkılma eğiliminde		
() Tremor var: sağ/sol, hafif/orta/ağır		
() Romberg belirtisi var: hafif/orta/ağır sağa/sola/arkaya/öne yıkılma		

İşlevsel puan:**0. Normal**

1. Özürlülük yaratmayan anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede Gövde veya ekstremiteler ataksisi
4. Dört ekstremitelerde veya Gövdede ciddi ataksisi
5. Ataksi nedeniyle hiçbir hareketi yapamamaX (Eğer parezi ataksi değerlendirmenizi engelliyorsa elde edilen puanın arkasına "X" ekleyiniz)

E) Duysal işlevler: () Normal

- () Lhermittie
- () Hemihipoaljezi: sağ/sol,yüz/kol/gövde/bacak
- () Seviye veren yüzeysel duyu kusuru: sağ/sol, seviye:
- () Dizestesi: sağ/sol, yüz/gövde/üst eks/alt eks/dermatom: ...
Üst ekstremiteler () ()
- () Pozisyon duyu kaybı: sağ/sol, üst/alt
Vibrasyon: (sn) Sağ: Sol:
- () Yüze sınırlı duyu kusuru: sağ/sol, V1/V2/V3
- () Çapraz duyu kusuru: sağ/sol, beyin sapı

İşlevsel puan:**0. Normal**

1. Hafif düzeyde en fazla 2 ekstremitelerde vibrasyon duyusu kaybı $\pm$ yazı yazmada bozulma
2. Hafif düzeyde dokunma/ağrı/pozisyon duyusu kaybı $\pm$ orta düzeyde vibrasyon duyusu kaybı
- 3.Orta düzeyde dokunma/ağrı/pozisyon duyusu kaybı $\pm$ en az bir ekstremitelerde tama yakın vibrasyon duyusu kaybı
- 4.Bir veya iki ekstremitelerde belirgin düzeyde dokunma/ağrı/pozisyon duyusu kaybı $\pm$ ikiden fazla ekstremitelerde orta derecede dokunma/ağrı/pozisyon duyusu kaybı

5. Bir veya iki ekstremitede tama yakın duyu kaybı $\pm$ baş dışında orta derecede dokunma/ağrı/pozisyon duyusu kaybı

6. Baş dışında tüm duyuların tama yakın kaybı

F) Mesane/Bağırsak işlevleri: () Normal

() İdrar Yetiştirememe İnkontinansı

() İdrar Retansiyonu

() İdrar Başlatamama

() Mesane Kateterizasyonu

() Kabızlık

() İmpotans

() Cinsel Disfonksiyon

İşlevsel puan:

0. Normal

1. Hafif düzeyde yetiştirememe, retansiyon $\pm$ konstipasyon

2. Orta düzeyde yetiştirememe, retansiyon $\pm$ ciddi konstipasyonu $\pm$ nadir idrar inkontinansı

3. Sık idrar inkontinansı : $\pm$ aralıklı kateterizasyon $\pm$ sürekli enema ihtiyacı

4. Sürekli kateterizasyon

5. Mesane-bağırsak işlevlerinin sürekli kaybı

G) Serebral işlevler: () Normal

() Depresyon

() Öfori

() Nedensiz ağlama

() Günlük işlerini engelleyen kognitif bozukluk

() Asteni

İşlevsel puan:

0. Normal

1. Duygudurum değişiklikleri (EDSS'yi değiştirmez)

2. Bilişsel yetilerde hafif düzeyde bozulma

3. Bilişsel yetilerde orta düzeyde bozulma

4. Bilişsel yetilerde ileri düzeyde bozulma

5. Demans

H) Hareketlilik:

Yürüme mesafesi: metre

- ☐ Yardımsız ve dinlenmeden
- ☐ Tek taraf destekli
- ☐ İki taraf destekli)
- ☐ Yardımsız ve dinlenmeden >500 mt. yürüyebilir (EDSS <4.0)
- ☐ Tek taraflı desteğe bağımlı
- ☐ Yardımsız ve dinlenmeden 100 mt. yürüyemez (EDSS >6.0)
- ☐ Tekerlekli sandalyeye bağımlı
- ☐ Yardımla bile 5 mt'deri fazla yürüyemez (EDSS >7.0)
- ☐ Yatağa bağımlı

EDSS:**GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM SKALASI****Fonksiyonel sistemler****Piramidal fonksiyonlar****0. Normal**

- 1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
- 2. Minimal özürlülük
- 3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi
- 4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede kuadriparezi veya monoppleji
- 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 yapmada yetersizlik

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özüllülükler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede yetersizlik
4. Belirgin dizartri ya da belirgin diğer özüllülükler
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru.
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da üç-dört ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk.
4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı.
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama
2. Orta derecede idrar duraklaması, idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma

3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği
5. Mesane işlevlerinin kaybı
6. Barsak ve mesane işlevlerinin kaybı

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası

9. KAYNAKLAR:

1. Altındal, A.e., *Multipl Sklerozu İmmunopatogenezi ve Patolojisi*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı, 2009. **2(2)**: p. 1-5.
2. Bradley, W.G., *Neurology in Clinical Practise*. 5 ed. Vol. 2. 2008. 1583-1605.
3. Mirza, M., *Multipl Sklerozun Etyolojisi ve Epidemiyolojisi*. Erciyes Medical Journal, 2002. **24(1)**: p. 40-47.
4. Karabudak, R., *Multipl Skleroz Tanısında MR Görüntülemenin Değerlendirilmesi*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı, 2009. **2(2)**: p. 45-49.
5. İdiman, E., *Multipl Sklerozda Beyin Omurilik Sıvısı*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı, 2009. **2(2)**: p. 50-55.
6. Elskamp, I.v.d., *The distribution of new enhancing lesion counts in multiple sclerosis: further explorations*. Mult Scler, 2009. **15**: p. 42-49.
7. Tedeschi, G., et al., *Brain atrophy evolution and lesion load accrual in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study*. Mult Scler, 2009. **15(2)**: p. 204-11.
8. Lassmann H, B.W., *The immunopathology of multiple sclerosis. an overview*. Brain Pathol, 2007. **17(2)**: p. 210-8.
9. Lassmann, H., *Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2008. **274(1-2)**: p. 45-7.
10. Altıntaş, A.e., *Multipl Sklerozu İmmunopatogenezi ve Patolojisi*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı, 2009. **2(2)**: p. 1-5.
11. Mrass, P. and W. Weninger, *Immune cell migration as a means to control immune privilege: lessons from the CNS and tumors*. Immunol Rev, 2006. **213**: p. 195-212.
12. Storch, M. and H. Lassmann, *Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases*. Curr Opin Neurol, 1997. **10(3)**: p. 186-92.
13. Pittock, S.J. and C.F. Lucchinetti, *The pathology of MS: new insights and potential clinical applications*. Neurologist, 2007. **13(2)**: p. 45-56.
14. Bozdemir, H., *Santral Sinir Sisteminde Demyelinizasyonla Seyreden Sistemik Hastalıklar*. Arşiv, 2006. **15**: p. 393-395.
15. Correale, J. and A. Villa, *The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting*. Autoimmunity, 2007. **40(2)**: p. 148-60.
16. Boz, C., *Multipl Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı, 2009. **2(2)**: p. 9-13.
17. Bir, L.S., *Multipl Skleroz: Doğal Seyir ve Prognoz*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı, 2009. **2(2)**: p. 29-36.
18. Çelik, Y., *Multipl Sklerozda Ayırıcı Tanı*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı, 2009. **2(2)**: p. 67-74.
19. Henze, T., P. Rieckmann, and K.V. Toyka, *Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society*. Eur Neurol, 2006. **56(2)**: p. 78-105.

20. Olazaran, J., et al., *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: methods and prevalence from the GEDMA Study*. Eur Neurol, 2009. **61**(2): p. 87-93.
21. Arnason, *Cognitive Pathology in MS: The Importance of White and Grey Matter Lesions*. MS Forum Cognition in Multiple Sclerosis, 2008: p. 5-22.
22. Efendi, H., *Multipl Sklerozda Uzun Süreli Tedaviler*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı, 2009. **2**(2): p. 81-89.
23. Ünal, A., *Multipl Sklerozda Atak Tedavisi*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı, 2009. **2**(2): p. 75-79.
24. Demirci, S., *Multiple Sklerozda Semptomatik Tedaviler*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı, 2009. **2**(2).
25. Demirkaya, e., *Multipl Sklerozda İmmunosupresif Tedaviler*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı, 2009. **2**(2): p. 97-104.
26. Tuncer, N.e., *Multipl Sklerozlu Olgularda Kognitif Fonksiyon Bozukluklar*. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 2006. **26**: p. 559-564.
27. Cucurachi, L., et al., *Short-latency afferent inhibition predicts verbal memory performance in patients with multiple sclerosis*. J Neurol, 2008. **255**(12): p. 1949-56.
28. Patti, F., *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2009. **15**(1): p. 2-8.
29. Portaccio, E., et al., *Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis*. Neurology, 2009. **73**(7): p. 498-503.
30. Achiron, A. and Y. Barak, *Cognitive impairment in probable multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(4): p. 443-6.
31. Amato, M.P., et al., *Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment*. Neurology, 2004. **63**(1): p. 89-93.
32. Prakash, R., *Cognitive impairments in relapsing remitting multiple sclerosis: a meta analysis*. Mult Scler, 2008. **14**: p. 1250-1261.
33. Figved, N., et al., *Relationship of cognitive impairment to psychiatric symptoms in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2008. **14**(8): p. 1084-90.
34. Fisher, *Neuropsychological effects of interferon betain a relapsing multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol, 2000(48): p. 885-892.
35. Zarei, M., et al., *Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(7): p. 872-7.
36. Lange, R., *Modafinil effects in multiple sclerosis*. J Neurol, 2009(256): p. 645-650.
37. Kumsar, A.K., *Multiple Sklerozlu Hastada Yorgunluğun Değerlendirilmesi*. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 2009. **2**(2): p. 100-103.
38. Kaya, T., *Fatigue and Related Factors in Patients With Multiple Sclerosis*. Journal of Neurological Sciences, 2009. **26**(2): p. 190-197.
39. Kuş, C.N.S., *Antidepresan Tedavinin Depresyon ve Yorgunluğu olan MS'li Hastalarda Yorgunluk Üzerine Etkisi*. Türk Nöroloji Dergisi, 2006. **12**(1): p. 35-42.
40. Tihan, A.K., *Multipl Skleroz ve Tedavisindeki Gelişmelerin Psikiyatrik Yönü*. Neuropsikiyatri Arşivi Özel Sayı, 2008. **45**: p. 37-43.

41. Bakshi, R., *Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management*. Mult Scler, 2003. **9**(3): p. 219-27.
42. Bol, Y., *The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis*. Journal Of Psychomatic Research, 2009. **66**: p. 3-11.
43. Soyuer, F., *Multipl Sklerozda Yaşam Kalitesi Üzerine Yorgunluk ve Yetersizliğin Etkisi*. Erciyes Medical Journal, 2005. **27**(4): p. 147-141.
44. Marrie, R., *Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis*. Mult Scler, 2008. **14**: p. 1091-1098.
45. Patrick, E., *Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2009. **15**: p. 258-261.
46. Potagas, C., et al., *Influence of anxiety and reported stressful life events on relapses in multiple sclerosis: a prospective study*. Mult Scler, 2008. **14**(9): p. 1262-8.
47. Aydemir, Ö. *Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygudurumu Versiyonunun Güvenlik ve Geçerliliği*. Psychiatry in Türkiye, 2006. **8**(1): p. 18-21.
48. Hadjimichael, O., T. Vollmer, and M. Oleen-Burkey, *Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey*. Health Qual Life Outcomes, 2008. **6**: p. 100.
49. Johansson, S., *Use of health services in people with multiple sclerosis with and without fatigue*. Mult Scler, 2009. **15**: p. 88-95.
50. Kreisler, *Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction*. Acta Neurol Scand, 2003. **107**: p. 154-157.
51. Sun, A.G., *Multipl Skleroz ve Tiroid Hastalıkları: İki Olgu Sunumu ve Literatür Bildirimi*. Journal of Neurological Sciences, 2008. **25**(1): p. 45-50.
52. Munteis, E., et al., *Prevalence of autoimmune thyroid disorders in a Spanish multiple sclerosis cohort*. Eur J Neurol, 2007. **14**(9): p. 1048-52.
53. Caraccio, N., et al., *Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(7): p. 4133-7.
54. Rudick, R., et al., *Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force*. Ann Neurol, 1997. **42**(3): p. 379-82.
55. Bever, C.T., Jr., et al., *The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis: a preliminary serial study*. Mult Scler, 1995. **1**(3): p. 165-9.
56. Forn, C., et al., *Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*. J Clin Exp Neuropsychol, 2008: p. 1-8.
57. Koch, *Fatigue, depression and disability accumulation in Multiple sclerosis: a cross-sectional study*. European Journal of Neurology, 2009. **16**: p. 348-352.
58. Fischer, J.S., *The Multiple Sclerosis Functional Composite measure(MSFC) integrated approach to MS clinical outcome assessment*. Mult Scler, 1999. **5**: p. 244-250.