



T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ (RRMS)
HASTALARINDA, YORGUNLUK ve SEKS STEROİDLERİNİN
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ayça Gül SUN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2009



T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ (RRMS)
HASTALARINDA, YORGUNLUK ve SEKS STEROİDLERİNİN
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. AYÇA GÜL SUN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. DİLEK İNCE GÜNAL

İSTANBUL 2009

Teşekkür

*Tezimin yapım ve yazım aşamasında tecrübe ve bilgilerinden faydalandığım sayın Uzm. Dr. Kadriye AĞAN'a, Doç. Dr. Nural BEKİROĞLU'na ve Doç. Dr. Dilek İNCE GÜNAL'a;
Hastaların çalışmaya dahil edilmesinde ve hastalara ulaşılmasında katkılarından dolayı Dr. Celal SALÇINI'ye;
Tezin her aşamasındaki desteklerinden dolayı Ece ELGİN'e ve eşim İbrahim SUN'a;
Her zaman ve her konuda benim yanımda olan aileme teşekkür ederim.*

Dr. Ayça Gül SUN

İçindekiler

Kısaltmalar	iii
ÖZET	v
İngilizce Özet (ABSTRACT)	vii
Tablolar Listesi	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1. Multipl Skleroz	12
2.2. Tarihçe.....	12
2.3. Epidemiyoloji:.....	12
2.4. Etyoloji- Patofizyoloji.....	13
2.5. Hastalığın Seyri.....	16
2.6. Klinik Özellikler:	17
2.7. Tanı Kriterleri:.....	19
2.8. Tedavi:.....	23
2.8.1 Akut atak tedavisi:.....	23
2.8.2. İmmun modülatuar Tedaviler.....	24
2.8.3. MS’te immünoşüpresyon tedavisi:.....	27
2.8.4. MS’te gelecek vaadeden tedaviler:.....	29
2.8.5. Semptomatik Tedavi:.....	31
2.9 Yorgunluk ve MS:.....	34
2.9.1. Tanım:	34
2.9.2. MS’te yorgunluk Epidemiyolojisi:.....	35
2.9.3. MS’te Yorgunluğun patofizyolojisi:.....	35
2.9.4. Yorgunluk ile depresyon ve uyku bozukluklarının ilişkisi:.....	37
2.9.5. Yorgunluk Ölçekleri:	39
2.9.6. Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS- Fatigue Severity Scale):	40
2.9.7. Yorgunluk tedavisi:.....	41
2.10 Seks Steroidleri:.....	41
2.10.1 Tanım:.....	41
2.10.2 Seks Steroidlerinin Fizyolojik Özellikleri:.....	42
2.10.3 Seks Steroidlerinin Sentez ve Metabolizması:.....	43
2.10.4 Seks steroidleri ve Beyin:.....	46
2. 11. Seks steroidleri, yorgunluk ve MS:.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Hastalar:	49
3.1.1 Çalışmaya kabul edilme kriterleri:.....	49
3.1.2 Çalışmadan dışlanma kriterleri:.....	49
3.2. Testler:.....	50
3.2.1 Kolesterol ve hormon seviyelerinin ölçümü:.....	51
3.2.1. Uygulanan ölçeklerin yorumu:.....	51
3.3. İstatistiksel Analiz:.....	52
4. BULGULAR:	53
4.1. Yorgunluk ile kolesterol ve seks hormonlarının karşılaştırılması:.....	53
4.2. Yorgunluk ile eşlik eden durumların karşılaştırılması:.....	53
5. TARTIŞMA:	55
KAYNAKLAR:	58

[“Relapsing Remitting Multiple Skleroz hastalarında, yorgunluk ile seks steroidlerinin ilişkisi” başlıklı çalışma ile ilgili anlatılanları anladım. Bu formun bir kopyasını aldım. Çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.....66](#)

Kısaltmalar:

ACTH: Adrenokortikotrop hormon
APC: Antijen sunana hücre
AR: adrenal reseptör
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
cAMP: siklik adenozin 3’-5’-monofosfat
CL: korpus luteum
DHEA: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat
EAE: Deneysel Otoimmün ensefalomyelit
EDSS: Expanded Disability Status Scale
EUS: Epworth Uykululuk Skalası
FDA: Food and Drug Administration
fMR: fonksiyonel manyetik rezonans
FSH: Folikül Stimulan Hormon
FSS: Fatigue Severity Scale- Yorgunluk Şiddet Skalası
GA: Glatiramer asetat
GnRH: Gonadotropin releasing hormon
HLA: Histokompatibilite Antijen
HPA aks: Hipotalamo- Pituiter- Adrenal aks
IFN- γ : İnterferon gama
IFN- β : İnterferon beta
IL: interlökin

IM: İntramüsküler
IV: İntravenöz
İNO: İnternuklear Oftalmopleji
KBB: Kan- Beyin Bariyeri
KS: Kortikosteroid
KYS: Kronik Yorgunluk Sendromu
LH: Luteinizan hormon
MBP: Miyelin basic Protein
MHC: Major Histocompatibility Complex
MOG: Miyelin Oligodentrosit Glikoprotein
MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopisi
MS: Multipl Skleroz
NK: Natural killer
OGS: Oligodentrosit
PML: Progresif Multifokal Lökensefalopati
PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz
PRIMS: PRegnancy In Multiple Sclerosis (PRIMS) study
PRMS: Primer Relapsing Multipl Skleroz
PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
RRMS: Relaps ve Remisyonla giden Multipl Skleroz
SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SSS: Santral Sinir Sistemi
Th: T-helper lenfosit
TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü alfa
VEP: Görsel uyarılmış potansiyel

ÖZET

Multipl Skleroz (MS)'daki yorgunluk, nedeni tam olarak bilinmeyen, kompleks bir semptomdur. MS hastalığının kadınlarda daha sık görülmesi ve yorgunluğun da kadınlarda daha sık bir yakınma olması nedeniyle seks hormonlarındaki değişiklikler yorgunluk ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda Relaps ve Remisyonlarla giden MS (RRMS) hastalarındaki yorgunluk ile seks steroidlerinin arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

Çalışma MÜTF Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı "Multipl Skleroz" polikliniğinde izlenen RRMS tanılı 19 kadın hastada, Ekim 2008 – Ocak 2009 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Hastalar, Yorgunluk Şiddet Skalası'na göre "yorgunluğu olan" ve "yorgunluğu olmayan" olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara yorgunluğa eşlik edebilecek veya neden olabilecek depresyon ve uyku bozukluklarını saptamak amacı ile "Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)", "Epworth Uykululuk Skalası (EUS)" ve "Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PKUI)" uygulandı. Standardizasyonu sağlamak amacı ile menstürel siklusun 3.-5. günleri arasında kandan "kolesterol, Folikül Stimulan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH), estradiol, estriol, progesteron, testosteron, Dehidroepiandesteron sülfat (DHEAS), androstenedion" seviyeleri çalışıldı.

"Yorgunluğu olan" RRMS hastalarında ortalama estradiol seviyesinin (95.57 ± 57.70) daha yüksek olduğu görüldü. Bu yükseklik diğer grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.020$). Ancak bulunan sonuç diğer ilişkili hormonlardan FSH, LH, DHEA, progesteron, androstenedion, testosteron, estriol gibi basamaktaki diğer hormonlarla uyumlu bulunmadı. "Yorgunluğu olan" toplam 11 RRMS hastasının % 45.5'inde depresyon bulunmaktaydı. "Yorgunluğu olmayan" grupta ise % 25'ine depresyon eşlik etmekteydi. Depresyonu olan hastaların % 71.4'üne yorgunluk eşlik ediyordu. "Yorgunluğu olan" RRMS hastalarında BDÖ değeri daha yüksek olarak saptandı. Ancak bu verinin istatistiksel olarak anlamlılığı zayıftı ($p=0.051$). "Yorgunluğu olan" toplam 11 RRMS hastasının %18.2'sinde gündüz aşırı uykululuk vardı. Gündüz aşırı uykululuğu olan 2 hastada yorgunluk da bulunmaktaydı. "Yorgunluğu olan" RRMS hastalarında EUS değeri "yorgunluğu olmayan" gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştı. Ancak bu verinin istatistiksel olarak anlamlılığı bulunmamaktaydı ($p=0.395$).

Araştırmamızın sonuçları yorgunluk ile seks steroidleri arasında bir ilişki göstermemiştir. Yorgunluğu olan hastalardaki estradiol'deki yükseklik hormon sentezi göz önüne alındığında tartışılabilir. Yorgunluğun seks hormonları ile ilişkisine yönelik daha geniş hasta sayıları ve sağlıklı kontrollerle çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Multipl Skleroz, Yorgunluk, Seks steroidleri, Estradiol

ABSTRACT:

Fatigue in Multiple Sclerosis (MS) is a complex symptom, that the etiology is unknown. MS is common in women and also fatigue is a commonly seen in women, we may associate the changes in the sex hormones with fatigue. In our study, it is aimed to display the relation between sex steroids and the fatigue in patients with Relapsing and Remitting MS (RRMS).

The study has conducted prospectively among 19 female patients with RRMS diagnosis who are followed in Marmara University Medical Faculty Hospital Department of Neurology "Multiple Sclerosis" outpatient unit between October 2008 – January 2009. Depending on the Fatigue Severity Scale, the patient are divided into two groups as "with fatigue" and "without fatigue". "Beck Depression Scale" (BDS), "Epworth Sleepness Scale" and "Pittsburgh Sleep Quality Index" are applied to all patient to determine the depression and sleep disorders that may company with fatigue. To ensure the standardization, "cholestrole, Folicule Stimulating Hormone (FSH), Luteinizan Hormone (LH), estradiol, estriol, progesteron, testosteron, Dihydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), androstenedione" levels are studied from the blood obtianed during the 3rd-5th days of the menstruration.

It has been shown that the estradiol levels are higher (95.57 ± 57.70) in RRMS patients "with fatigue". It has been statistically significant when compared with the other group ($p=0.020$). But the result has not been found consistent with the other related hormones like FSH, LH, DHEAS, progesteron, androstenedione, testosteron, estriol. RRMS patients "with fatigue" who had depression are 45.5 % while 25 % of "non-fatigue" patients had depression. Fatigue with depression was seen in 71.4 % of the patients. BDS levels were found to be higher for the RRMS patients "with fatigue". But this data was statistically poor significant ($p=0.051$). RRMS patients "with fatigue" had 18.2 % major sleepness during day times. Two patients with major daytime sleepness also had fatigue. EUS score for RRMS patients "with fatigue" was higher than of the group "without fatigue". But this data was not found statistically significant ($p=0.395$).

The results of our research does not infer a relation between fatigue and sex steroids. The higher level of estradiol for the patients with fatigue may be discussed regarding the hormone synthesis. Studying among a wider range of patient groups and with healthy controls are needed for the relation of fatigue and sex hormones.

Key words: Multiple Sclerosis, Fatigue, Sex steroids, Estradiol

TABLolar:

Tablo1: Multipl sklerozda, Schumacher tanı kriterleri (1965)

Tablo 2: Multipl Sklerozda Poser tanı kriterleri (1983)

Tablo 3: Multipl Skleroz McDonald tanı kriterleri (2005)

Tablo 4: Kadınlarda, farklı menstürel siklus evrelerinde 24 saatlik seks steroidlerinin üretim miktarı

Tablo 5: Hastaların demografik bilgileri

Tablo6: Marmara Üniversitesi Hastanesi Merkez Klinik Laboratuvarı'nın referans aralığı- kadınlardaki erken foliküler evre değerlerine göre

Tablo7: Hasta gruplarının ortalama kolesterol ve seks hormon seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Tanı ölçeklerinin ortalama değerleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin ak maddesinin yineleyici ve ilerleyici inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. Klinik; genellikle spinal kord, beyin sapı, serebellar, optik sinir ve serebral disfonksiyonunun farklı ve rekürren ataklarıyla ortaya çıkar. İleri dönemde yaygın nörolojik bulgular ile etkilenen kişide dizabilite yaratabilir.

Yorgunluk, yorulma hissi ve enerji tükenmesi olarak tanımlanabilir. Yorgunluk, MS’te sık semptomlardan biridir. MS hastalarında yorgunluk devam eden fizik aktivite sırasında hızla ortaya çıkan, sıcak ile kötüleşen şikayetler olarak tanımlanır. Bu semptomun gelişmesinde psikiyatrik ve fiziksel problemler (nörolojik defisit, sfinkter kontrolü, uyku bozuklukları gibi...), ilaçlar (interferon...), endokrin değişiklikler rol alır. Yapılan çalışmalarla, uyku bozuklukları yorgunluk ile ilişkilendirilmiştir. Yorgunluk klinik olarak asteni (egzersiz olmaksızın istirahatte yorgunluk olması), “fatigability” (egzersiz sırasında veya sonrasında yorgunluk olması) veya semptomların egzersiz ile kötüleşmesi şeklinde 3 farklı antite olarak tanımlanabilir (11).

Yorgunluğun belirleyici faktörleri arasında depresyon, uyku bozukluğu ve hastalık derecesi yer alır (58). Yapılan çalışmalarda, yorgunluk depresyonla da ilişkilendirilmiştir (72,73). MS hastalarında uyku bozukluğu hastalığın kendisine bağlı olarak görülürken diğer semptomların (mesane problemleri, kas güçsüzlüğü ve kas spazmları, depresyon...) ikincil etkisi olarak da izlenebilir (58). Yorgunluğu olan hastalarda, yorgunluğu olmayan hastalar ve sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında; yorgunluğu olanlarda daha sık uyku bozukluğu izlenmektedir (58).

MS’teki yorgunluk mekanizmasında nöroendokrin sistemin varlığı bilinmektedir. Nöroendokrin sistemin etkisindeki bilinmeyen ilişkiler nedeni ile nöroendokrin sistem halen araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Yorgunluğun birçok belirleyici nedeninin olması; hastalığın birincil veya ikincil etkisi ile endokrin sistemdeki değişiklikler; endokrin sistemdeki değişikliklerin moleküler düzeyde hastalık ve semptomlar üzerindeki net olarak açıklanamayan etkisi birbirleri ile iç içe geçmiş mekanizmalardır. Bu konuda halen bilinmeyenler bulunmaktadır.

Bu çalışma, relaps ve remisyonlarla giden MS hastalarında yorgunluk ile seks hormonlarının seviyesinin ilişkisinin tesbit edilmesini hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS), Santral Sinir Sistemi (SSS)'nin en sık görülen inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. Genç erişkinlerde gelişen yeti yitiminin başta gelen nedenidir (1). Dünya üzerinde 2 milyondan fazla kişiyi etkilenmektedir.

2.2. Tarihçe

Hastalıktan, ilk kez Fransız araştırmacı Charles Prosper Ollivier d'Angers 1824 yılında parapleji nedenlerinin yer aldığı spinal kord hastalıkları kitabında bahsetmiştir. Sonraki yıllarda Jean- Martin Charcot ve asistanı Edmé Vulpian'ın paralizi ve tremoru olan genç hastalardan oluşan otopsi serilerinde spinal korda, beyin sapında ve beyinde gri yama tarzı tutulumları not etmişlerdir. 1866 yılında Charcot'un hastalığın geleceğine çok büyük katkısı olan “*sclérose en plaque disseminée*” tanımı literatüre geçmiştir. Sonraki yaklaşık 150 yıl boyunca hastalık hakkındaki bilgilerimiz bu eski tanım üzerine oturtulmuştur. Günümüzde Multipl Skleroz, klinik karakteristik özellikleri, MRI bulguları ve farklı patolojik özellikleri ile sınıflandırılmıştır (2).

2.3. Epidemiyoloji:

Her ne kadar MS' in kesin nedeni henüz belirlenmemişse de, bir dizi epidemiyolojik faktör net olarak ortaya konulmuştur ve zaman içinde ortaya çıkabilecek etyolojik hipotezlerle bağlantısı sağlanacaktır (7). Pek çok çalışmada MS'in ortalama başlangıç yaşı 29- 32'dir. Kadınlarda tepe başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erkendir. Çok sık olmasa da MS'in başlangıç yaşı yedinci dekada kadar uzayabilir (1). MS popülasyonunun % 2- 5'inde başlangıç 16 yaştan öncedir (3, 9).

Genellikle otoimmün hastalıklar, özellikle de MS kadınları erkeklerden daha fazla etkiler. Kadın/erkek oranı 1.77/1'dir (1). Bazı çalışmalar seks steroidleri ile hastalığın gelişmesi ve ciddiyeti arasında ilişki olduğunu öne sürmektedir. Bununla ilgili olarak, gebelikte MS semptomlarının azalması, gebeliğin 3. trimesterinde remisyon olması ve post-partum periyoda ekzarbasyon olması örnek verilebilir. Ayrıca, kadın seks hormonu içeren oral kontraseptiflerin MS gelişimi açısından düşük risk oluşturması ve dizabilitede artış da ilişkili bulunmuştur (22).

Hastalık prevalansının yüksek (60/100000) kabul edildiği bölgeler tüm Avrupa (Rusya dahil), Kanada, Kuzey Amerika, Yeni Zellanda ve Güney Avusturalya'dır (1).

Enlemin artması ile birlikte MS gelişme riskinin artması, Barlow, Kurtzke ve arkadaşları tarafından da doğrulanmıştır (7). MS riskini belirlemede, özellikle de beyazlarda ve Kuzey

Avrupalılarda, ırkın etkisi olabileceği düşünülür. Göç verileri çoğunlukla çevresel bir faktörün MS'in patogeneğinde rol aldığını desteklemek amaçlı kullanılmıştır (1). Pek çok çalışma, yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bir bölgeye göç eden kişilerin beraberlerinde kısmen de olsa göç kaynağı olan ülkedeki risk düzeyini taşıdıklarını ve hastalığın göçten 20 yıl sonra bile gelişebileceğini ortaya koymuştur (7). Buna göre, puberte yaşından sonra yüksek risk taşıyan bir alandan düşük riskli alana göç eden kimselerde önceki risk devam etmektedir. Çocukluk çağında göç edenlerde ise risk yeni yaşam bölgesini andırmaktadır (1).

Bunun yanı sıra, MS'in ailesel kümelenmesi de bilinen bir gerçektir. MS hastalarının yaklaşık % 15'inde ailede etkilenmiş bir başka birey daha vardır; en yüksek risk ise hastanın kardeşlerinde söz konusudur. Sandovnick ve arkadaşları tek bir biyolojik ebeveynin paylaşıldığı yarım kardeşler arasında MS gelişme riski ile her iki ebeveynin ortak olduğu tam kardeşler arasında MS gelişme riskini karşılaştırarak hastalığın kalıtsal yönünü incelemiştir. Tam kardeşlerdeki risk yarım kardeşlerdeki riske oranla 2-3 kat daha yüksek bulunmuştur ve bu sonuçların genetik geçişi desteklediği düşünülmüştür (7).

2.4. Etyoloji- Patofizyoloji

▪ Genetik:

MS'in kalıtsal yönü ikiz eşleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarla desteklenmiştir. Bu çalışmalardan en geniş kapsamlı olanında 35 monozigotik ikiz çiftinden 12'sinde tanı doğrulanmıştır (% 34), buna karşın dizigot ikiz çiftinden sadece 2'sinde tanı doğrulanmıştır (% 4). Dahası bunlara ek olarak iki monozigot ikiz eşinde klinik bulgu olmaksızın MR'da lezyon saptanmıştır.

Ayrıca, MS etyolojisinde genetik faktörlerin rolüne ilişkin bir diğer veri de MS hastalarında bazı histokompatibilite antijenlerinin (HLA) kontrollere oranla daha sık görülmesidir. Bilinen en güçlü ilişki 6. kromozomdaki DR bölgesinde gösterilmiştir. MS hastalarında daha sık görülen diğer HLA haplotiplerinin (HLA- DR2 ve daha az oranda DR3, B7 ve A3) muhtemelen bir immun cevap geni olan bir MS “yatkinlik geni” nin belirteçleri olduğuna inanılmaktadır. Bu belirteçlerden birinin bulunulması kişinin MS geliştirme riskini 3 ila 5 kat artırır. Aslında bu antijenlerin hastalık sıklığı ile ilişkili olduğu kanıtlanırsa bile, varlıkları şart değildir ve tam olarak rollerinin ne olduğu açık değildir (7).

▪ Otoimmünite:

MS'te otoimmünitenin muhtemel nedensel mekanizma olduğu düşünülse de tam kanıtlanmış değildir (1,6,7). Humoral immun sistemin hastalık sürecinde rol oynadığı,

hastaların çoğunun BOS'unda SSS'de bulunan B lenfositleri tarafından üretilen oligoklonal immun protein antikorlarının bulunmasından anlaşılmaktadır (7).

Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ve miyelin basic proteine (MBP) karşı otoantikorlar bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bazı T hücre alt gruplarının (CD4 Th2 hücreler) MBP ve MOG tarafından aktive olarak B hücrelerini, oligoklonal bant sentezini, membran atak kompleksini ve sitokin sentezini [tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökinler (IL), interferon gama (IFN- γ)] aktivite ettikleri de gösterilmiştir (7). İnflamatuar süreç kan beyin bariyerini bozar ve sonuçta hem oligodendroglial hücreleri hem aksonları hasara uğratar. MS'in miyeline karşı gelişen T-hücre sensitizasyonu olduğu görüşünü taşımaktadır. Bu görüşü destekleyen pek çok kanıt vardır. Her ne kadar otoreaktif T hücrelerinin SSS'e girişi perivasküler inflamatuvar reaksiyona yol açsa da, MS ile ilişkisi açık değildir. Yoğun T-hücre uyarısının tek başına demiyelinizasyon yaratmada yeterli olabileceği de aşikârdır, ancak immun reaksiyonun asıl hedefinin miyelin kılıfı veya bir bileşeni olması ve T-hücre infiltrasyonun sonucu olarak ortaya çıkması da doğaldır (7).

İmmun hücrelerce, mikrobiyal patojenlerle self-reaktif veya cross-reaktif aktivasyon sonucu, miyelin kılıf ve OGS'lere karşı gelişen çeşitli antijenlerle aberan immun yanıt gelişir (6). SSS'inin içinde ve dışında esas olarak, CD4+ Th1 hücreler ve diğer çeşitli hücreler (CD8+ hücreler, B hücreleri, makrofajlar ve mikroglialar) ve solubl ürünler (proteazlar, sitokinler ve nitrik oksit [NO]) etkilidir (6). Hedef antijen ve immünopatolojik sürecin detayları henüz tam anlaşılmış değildir. Hastalığın aktif döneminde hem kanda hem de beyin omurilik sıvısında normallerle karşılaştırıldığında immun hücrelerin miktarındaki değişiklikler MS' in disimmün bir hastalık olduğunu desteklemektedir (1). MS'teki miyelin komponentlerine vücudun otoimmün atağının tetikleyicisi bilinmemekle birlikte, infeksiyon ve/veya genetik determinan immun sistem yanıtı ve abberan mikroglial aktivasyon ve oligodendrosit apoptozu üzerinde durulmaktadır (6). Otoimmün tetiklenme sonucu, OGS'lere ve miyeline karşı inflamatuvar kaskat başlar ve zaman içinde tekrar eder. Bu kaskad birçok hastada gözlenen tekrarlayıcı ataklardan sorumludur. Bu inflamasyonun süresi bilinmemekle birlikte MS lezyonunun gelişmesinin erken dönemlerinde belirir (6).

Bugünkü anlayışımıza göre, dikkatin odağında belirli T lenfosit alt gruplarının patojenik rolü ve bunların humoral immun cevabı düzenleyerek B lenfositler tarafından immunglobulin sentezi üzerine ya güçlendirici (yardımcı T hücreleri) ya da baskılayıcı (baskılayıcı T hücreleri) etkileri yer almaktadır. Bu şekilde, yardımcı T hücreleri (CD4) olarak adlandırılan hücreler MS plaklarında ve çevredeki venüllerin etrafında bol miktarda bulunurlar (peri-vasküler kılıflanma).

T-hücre reseptörlerinin, makrofaj ve astrositler üzerinde bulunan major doku uygunluğu kompleksi ("major histocompatibility complex"- MHC) sınıf II moleküllerine cevap verdikleri gösterilmiştir. Bu etkileşimin T-hücre proliferasyonunu uyardığı ve B-hücrelerinin ve makrofajların aktivasyonu ve sitokin salgılanması gibi (IFN γ vs.) bir dizi ilişkili olaylar kaskadını başlattığı düşünülmektedir. Bu hücrel olaylara kan beyin bariyeri yıkımı eşlik eder. MS hastalarında bir atağın hemen öncesinde hem yardımcı hem de baskılayıcı T-hücreleri sayısında azalma veya yardımcı/baskılayıcı T-hücre oranında artış görülebilir ve bunların artan özürülük ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hemen daima arka planda genetik yatkınlık yer almaktadır ve muhtemelen kişileri bu immunolojik olaylara daha yatkın kılmaktadır (7).

▪ **Enfeksiyon:**

MS'in nedenleri arasında mikrobiyal enfeksiyonun rolü uzun yıllardır süregelen tartışma konusudur (1). Ancak, özellikle pediatrik MS hasta grubunda olmak üzere MS hastalarında sağlıklı kişilerle kıyaslandığında yaklaşık %100 Epstein-Barr virüs (EBV) seropozitifliği saptanmıştır. Danimarkalılarla yapılmış çalışmalarda heterofil EBV antikoru pozitif olan kişilerde MS riski artmış olarak bulunmuştur. MS hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında kızamık virüsü ile hastalık daha geç yaşadadır. Bu bilgiler Danimarka verilerine göre olup bölgesel bias oluşturmaktadır (8).

▪ **Patoloji:**

MS lezyonlarının patolojik göstergeleri Kan-Beyin Bariyeri (KBB)'nin yıkımı, multifokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodentrosit (OGS) kaybı, reaktif gliozis ve akson dejenerasyonunu içerir (4). MS' in belirgin patolojik bulgusu, her ne kadar spektroskopi (MRS) ve patolojik çalışmalar akson kaybının da hastalık süresinin bir parçası olabileceği öne sürse de, aksonların kısmen korunduğu belirgin demiyelinizasyon alanları içeren serebral veya spinal plaklardır (1). SSS miyelininin ve OGS'lerin immun-bağımlı yıkımı MS'in primer patolojisini oluşturur. MS'in morfolojik analizi ve MRI, MRS, fMR görüntülemelerinin sonucunda MS'teki geri dönüşsüz yeti kaybı ve akson kaybı ilişkili bulunmuştur (4).

MS'de beyin gros incelemesinde değişken derecelerde atrofi ve ventriküler dilatasyon görülür. Beynin kesit yüzeyinde bazen sınırları net olarak ayırt edilemeyen beyazımsı, sarı veya pembe renkli aktif plaklar izlenebilir. Daha eski plaklar translüsen görülebilirler, mavi-gri renk değişiklikleri vardır.

Aktif plakların histolojik incelemesi perivasküler lenfositler (ağırlıklı olarak T hücreleri), makrofajlar ve bazen plazma hücreleri ile infiltrasyon olduğunu gösterir. Plakta, miyelin parçalanmıştır ve kümelerde ya da lipid yüklü makrofajlarda bulunan miyelin

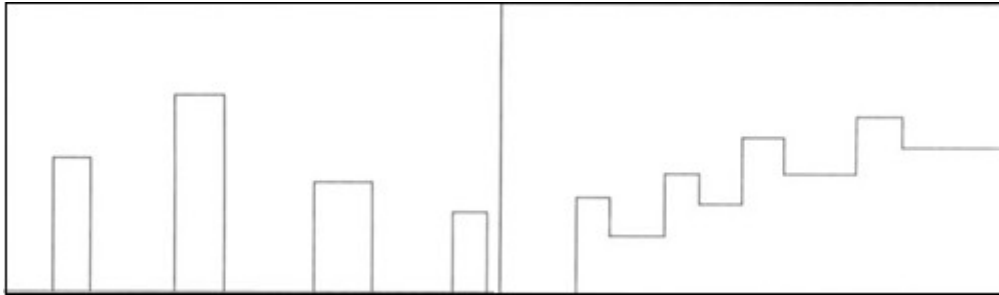
birikimine sebep olur. Plağın merkezinde en belirgin olan makrofajlar, miyelin lamellerinin aksonlardan soyulmasında önemli bir rol oynar. Reaktif astrositler de plakta belirgindir. İmmunhistokimyasal çalışmalarda süregelen immün reaktivitenin göstergesi olarak aktif plaklarda sitokinlerin arttığı gösterilmiştir.

Biyopsi ve otopsi materyallerindeki çalışmalarda MS lezyonunun heterojen özelliği dikkati çekmiştir. Bazı lezyonlar, tanımlanabilen prekürsör hücrelerden köken alan ve aktif oligodendrogliaların yer aldığı remiyelinizasyona ait bulgular içeren, daha belirgin olarak inflamatuvar (tip I ve II) lezyonlardır. En sık gözlenen patolojik tip, kompleman ve IgG depolanması ve inflamatuvar infiltratların olduğu tip II'dir. Diğer hastalarda ise oligodendrositlerin yaygın destrüksiyonu, çok az yerine koyma ve viral ya da toksik hücre apoptoz ve nekrozunu yakından andıran tip III ve IV gözlenir (1).

2.5. Hastalığın Seyri

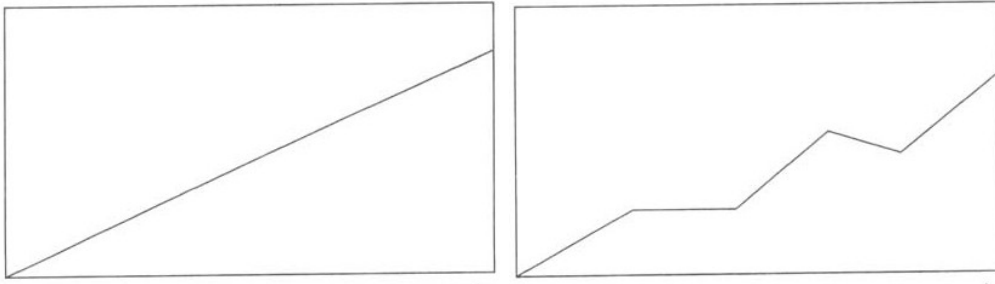
Relaps ve Remisyonlarla giden (RR) MS: Ataklarla seyreder. Tamamen iyileşme veya sekel ve rezidü defisit ile iyileşmelerle karakterizedir. Hastalık ve relapslar arasındaki periyot hastalık progresyonunun olmaması ile karakterizedir (şekil 1) (1,10).

Şekil 1



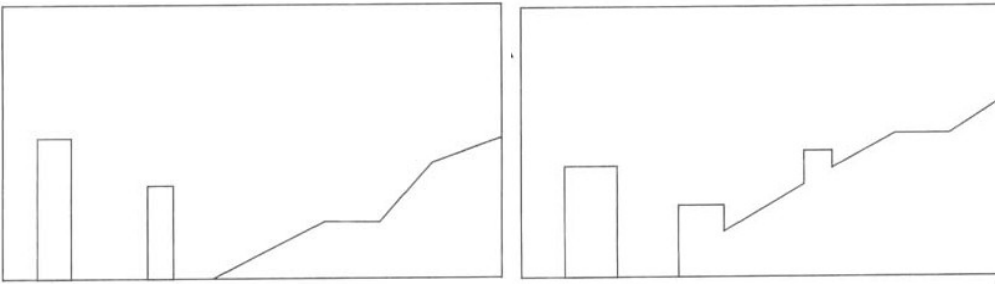
Primer Progresif (PP) MS: Hastalığın başlangıcından itibaren plato veya remisyon göstermeksizin disabilitede progresyon veya zaman zaman plato ve geçici küçük ilerlemeler ile karakterizedir (şekil 2) (1,10). █

Şekil 2



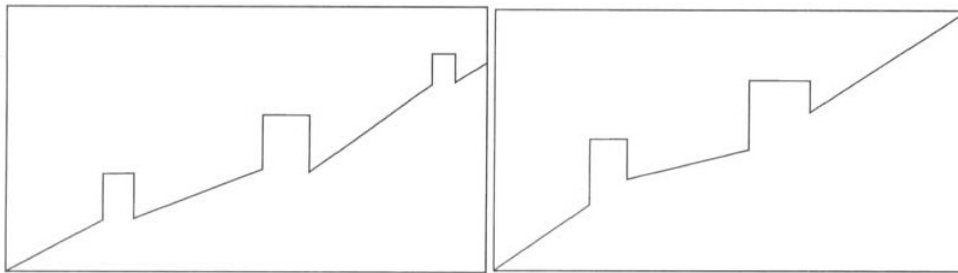
Sekonder Progresif (SP) MS: Başlangıçta RRMS şeklinde başlayıp değişen oranlarda progresyon ile karakterizedir. Ayrıca, zaman zaman relaps ve küçük remisyonlar da ilerleyebilir (şekil 3) (1, 10).

Şekil 3



Progresif- relapsing (PR) MS: başlangıcından itibaren progresyon gösteren ancak tam iyileşmenin olduğu veya tam iyileşmenin olmadığı akut ataklar eşlik eder (şekil 4) (1, 10).

Şekil 4



2.6. Klinik Özellikler:

MS'un klinik bulguları çok çeşitlidir. Bununla beraber, bazı bulgular karakteristiktir ve sıklıkla hastalığın başlangıcında görülür. Diğer bulgular ise hastalığın sonraki aşamalarında daha sık izlenir.

Duysal belirtiler en sık karşılaşılan ilk belirtilerdir. Hastaların % 52-70'inde ortaya çıkar. Duyu kaybı, pareteziler, dizesteziler ve hiperesteziler sıktır. Bunlar herhangi bir dağılımda olabilir, bir ya da iki ekstremitede, extremitelerin bir bölgesine sınırlı, gözde, yüzde ya da dağınık olarak bulunabilir (7,27,28). Sık karşılaşılan bir tablo, ayakta ya da elde karıncalanma hissinin başlaması ve önce ipsilateral ve sonra da kontrilateral yükselmesidir.

Lhermitte bulgusu (genellikle boyun fleksiyonundan sonra ortaya çıkan, ekstremitelere veya sırta doğru yayılan ani başlangıçlı elektriklenme hissi) izlenebilir. Brown-Sequard sendromu tipi duyu bozukluğu görülebilir. MS hastalarının büyük çoğunluğu kalıcı duyu kusuru gösterirler. Genellikle alt ekstremitede distalinde vibrasyon ve pozisyon duyusu azalmıştır.

Motor belirtiler ikinci sıklıkta izlenen başlangıç belirtileridir ve en sık bir veya her iki alt ekstremitede izlenirler. Kas zaafı, refleks artışı ve spastisite görülür. Motor belirti ve bulgular, akut ya da süregelen ve ilerleyici olarak görülebilir. Genellikle diğer belirtilerle birlikte. Paraparezi, quadriparezi, hemiparezi veya bir ekstremitede güçsüzlük sık karşılaşılan belirtilerdir. Kas atrofisi genellikle kullanmamaya bağlı olarak gelişir.

Optik nöropati, üçüncü sıklıkta izlenen başlangıç belirtileridir (% 17). Hastaların % 50'den fazlası yaşamının bir döneminde bir optik nöropati atağı geçirebilir (27,28). En sık karşılaşılan belirti, bir gözde birkaç gün içerisinde gelişen görme azalmasıdır. Özellikle göz hareketleri sırasında oluşan göz çevresindeki ağrıya, fotofobi eşlik edebilir. Afferent pupil defekti, görme keskinliğinin azalması, renk algılamasında bozulma ve görme alanı testinde sıklıkla tipik olarak santral veya parasantral bir skotom vardır. Gözdibi muayenesi genellikle normaldir (retrobulber nörit), fakat bazen optik sinir başında şişmeyle beraber hemoraji veya eksudalar görülebilir (papillit). Kalıcı görme bulanıklığı, değişen renk algısı, Uthoff fenomeni (görme bulanıklığı güçlü bir egzersizi takiben veya pasif olarak ısıya maruz kalma ile ortaya çıkar ve vücut ısısı normale dönünce veya dinlenmeyi takiben düzelir) görülebilir. Bazen hastalarda optik nöropati öyküsü olmaksızın, gözdibi muayenesinde ve uyandırılmış potansiyel incelemelerinde, sıklıkla optik sinir tutulumuna ait bulgu olabilir.

Serebellar belirtiler, hastalığın başlangıcında sık görülmezler fakat hastalık ilerledikçe yaklaşık % 50 oranında ortaya çıkarlar. Sık görülen belirtiler, yürüme ataksisi, dismetri, disdiadokokinezi ve intensiyonel tremordur.

Beyin sapı bulgularından en sık görüleni bakış ile ortaya çıkan horizontal nistagmusdur. MS'nin en karakteristik bulgularından biri de internükleer oftalmoplejidir (İNO). Tek taraflı veya bilateral olabilir. Bunlara ek olarak horizontal ve vertikal bakış parezileri görülebilir. Bazen 9. ve 10. sinir tutulumu ve buna bağlı yutma güçlüğü ve nazone konuşma olur, genellikle

geç dönemde görülür. Fasial güçsüzlük, miyokimi, blefarospazm olabilir. Akut tek yanlı işitme kaybı oldukça nadir bir belirtidir.

Genitoüriner sistem belirtileri, sık idrara çıkma, yetişememe, idrar yapmaya başlamada güçlük ve tam boşaltamama gibi şikayetlerdir ve sıklıkla izlenir. Konstipasyon veya gaita inkontinansı daha az görülür. Yaklaşık olarak hastaların 2/3'ü azalmış libido bildirirler. Doğrudan nörolojik etkilenmenin yanında, duyu kaybı, fiziksel sınırlılıklar, depresyon, yorgunluk ek olarak hastalardaki seksüel güçlüklerle katkıda bulunur (7).

Kognitif bozukluklar MS hastalarının % 40-70'inde bulunur. Yaş, hastalığın süresi, fizik özürllülük, kognitif işlev bozukluğu hakkında önceden fikir vermez. MS'de MRI'da görülen total lezyon yükü, kortikal atrofi, genişlemiş ventriküller ve korpus kallosumun incilmesi kognitif bozulmanın derecesi ile bağlantılı olabilir (7). Psikiyatrik belirtiler, MS hastalarında genel popülasyona göre daha siktir. Anksiyete ve depresyon sık görülen belirtilerdendir. Bu semptomların hiçbiri fizik ve kognitif özürllülük ya da MRI'da görülen lezyon yükü ile ilgili değildir.

Paroksizmal belirtiler MS için niteleyicidir. Belirtiler tipik olarak süre bakımından kısadır (saniyelerden 2 dakikaya kadar), ve sık olarak oluşur, bazen günde onlarca kez tekrarlayabilir. En sık görülen paroksizmal belirti trigeminal nevraljidir, % 5 oranında görülebilir (27). Lhermitte bulgusu, hemifasial spazmlar ve vücudun diğer yerlerinde görülen nevraljiler de paroksizmal belirtileri oluşturur. Hiperventilasyon, bazı duysal uyarılar ve postürler, bu belirtiler için uyarıcı özellikte olabilir.

Tonik spazmlar, sıklıkla bir taraftaki kol ve bacağı etkilerler, bazen yüz, bir bacak, her iki bacak etkilenir. Bu spazmlar kortikospinal yolak boyunca herhangi bir yerden kaynaklanabilirler. Genellikle akut bir ataktan düzelme fazı sırasında başlarlar, birkaç ay sonra da tekrarlarlar. Yoğun ağrı, aynı tarafta ya da çarpraz duysal belirtiler bunlara eşlik edebilir (28). Epileptik nöbetler MS'li hastaların % 5'inde görülür.

2.7. Tanı Kriterleri:

MS tanısı, klinik bir tanı olup, genellikle öykü ve muayene ile konur. Bununla beraber, hastaların büyük bir kısmına diğer hastalıkları dışlamak ve tanının doğruluğunu sağlamak için, bazı klinik testler yapılır.

MS tanısı için gerekli olan temel klinik prensipler, 1965'de Schumacher tarafından belirtildi (23) (Tablo1). Bu kriterlerin büyük bir kısmı günümüzde halen geçerlidir.

Tablo1: Multipl Sklerozda, Schumacher tanı kriterleri (1965) (26)

10-50 yaşlar arasında başlangıç

Muayenede objektif nörolojik bulguların varlığı

SSS beyaz madde hastalığını gösteren nörolojik semptom ve bulgular

Uzaysal dağılım;

İki veya daha fazla bağımsız anatomik bölgenin tutulumu

Zamansal dağılım:

En az 24 saat süren ve aralarında en az bir ay olan iki veya daha fazla kötüleşme epizodu

En az 6 ay içinde progresyon

Açıklayabilecek başka bir nedenin olmaması

Tanının tercihen nöroloji doktoru tarafından konulması

Daha sonraki yıllarda, görüntüleme tekniklerinde, BOS incelemelerinde ve elektrofizyolojik çalışmalarda ilerlemeler, MS ile ilişkili olan paraklinik testlerin ortaya çıkmasını sağladı. 1983’de tanımlanan Poser tanı kriterleri (24), halen araştırma protokollerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2). Bu kriterlerde hastalık başlangıç yaşı 59’a kadar çıkmıştır. Bu kriterlere göre tanı; klinik veya laboratuvar destekli olarak konulmakta ve kesin veya olası MS tanısı olarak ikiye ayrılmaktadır.

Tablo 2: Multipl Sklerozda Poser tanı kriterleri (1983) (33)

KESİN MS

Klinik olarak kesin MS

A1. İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu

A2. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu

Laboratuvar destekli kesin MS

B1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve BOS bulgusu

B2. Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu

B3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu

OLASI MS

Klinik olarak olası MS

C1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu

C2. Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu

C3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu

Laboratuvar olası MS

D1. İki atak ve BOS bulgusu

- Paraklinik bulgu: MR veya nörofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu,
- BOS bulgusu: İgG indeks artışı veya oligoklonal bant varlığı.
- Atak: en az 24 saat süren yeni bir semptomun olması ve 2 atak arası en az 1 ay olmalı.
- Ataklar farklı lokalizasyonda oluşmalı

2000 yılında tanımlanan McDonald kriterleri (23) ile, MR görüntüleri tanı için önemli hale geldi. BOS ve görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), diğer paraklinik testler olarak belirlendi. Lezyonların mekansal ve zamansal yayılımını belirlemek için MR kriterleri belirlendi. Primer progresif MS tanısı daha açık bir şekilde yapıldı. Kesin PP-MS tanısı için, BOS, MRI ve VEP anormallikleri, ve bununla beraber ya en az bir yıl içinde klinik progresyonun olması, veya zaman içinde MR görüntülemesinde lezyonların dağılımının gösterilmesi gereklidir (Tablo 3).

Mc Donald Tanı Kriterleri, 2005 yılında revize edilmiş olup; spinal kord lezyonlarına açıklık getirerek zamanda yayılımı göstermiştir ve primer progresif tanımını kolaylaştırmıştır (33). Mc Donald Tanı Kriterlerini karşılayan ve klinik tabloya ilişkin daha iyi bir açıklama bulunmuyorsa tanı “kesin MS”dir. Kriterler tamamen karşılanmıyor ancak tablo MS kuşkusu doğuruyorsa “olası MS”dir.

Tablo 3: Multipl Skleroz McDonald tam kriterleri (2005) (26)

İki veya daha fazla atak varlığı; iki veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu

(ek paraklinik teste gerek yok)

İki veya daha fazla atak varlığı; bir lezyonun objektif klinik bulgusunun varlığı

Uzaysal dağılım:

- Pozitif MRI* bulguları
- MRI ile saptanan iki veya daha fazla lezyon beraberinde + BOS bulguları,
- Farklı bir bölgeyi tutan yeni klinik atak

Bir atak varlığı; iki veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusunun varlığı

Zamansal dağılım:

- Pozitif MRI bulguları
- İkinci klinik atağın oluşması

Bir atak varlığı; bir lezyonun objektif klinik bulgularının varlığı

Uzaysal dağılım

- Pozitif MRI bulguları
- MRI bulguları ile saptanan iki veya daha fazla lezyon + BOS bulgularının varlığı

Zamansal dağılım

- Pozitif MRI bulgular
- İkinci klinik atağın oluşması

Multipl sklerozu düşündüren sinsi nörolojik ilerleme (PPMS)

- Bir yıllık hastalık progresyonu (retrospektif veya prospektif olarak saptanmış)
- Aşağıdakilerden iki veya daha fazlası
Pozitif beyin MRI (dokuz T2 lezyonu veya dört ya da daha fazla T2 lezyonu ile pozitif VEP)

Pozitif omurilik MRI (iki fokal T2 lezyonu)

Pozitif BOS

**uzaysal yayılım gösteren pozitif MRI: Dokuz T2 hiperintens lezyon veya gadolinium tutan bir lezyon; ≥ 1 infratentorial lezyon, ≥ 1 jukstakortikal lezyon, ≥ 3 periventriküler lezyon*

**zamansal yayılım gösteren pozitif MRI: yeni bir bölgede ilk klinik olayın başlamasında en az 3 ay sonra kontrast tutan lezyon saptanması; ilk klinik olayın başlamasından en az 30 gün sonra*

gerçekleştirilen referans taramaya göre herhangi bir zamanda ortaya çıkan yeni bir lezyonun saptanması

**pozitif VEP: Latansı uzamış VEP*

**pozitif BOS: kabul edilmiş yöntemlerle serumdaki bu tip bantlardan farklı oligoklonal bantlar saptanması veya artmış IgG indeksi ile gösterilir.*

2.8. Tedavi:

Yıllar içinde pek çok tedavi şekli öne sürülmüştür ve kuşkusuz hastalığın kendiliğinden düzelme özelliği dolayısıyla da pek çoğunun etkili olduğu düşünülmüştür. MS tedavisi, bu hastalıkla ilgili bilinen immun regülasyon anormallikleri nedeni ile immunmodulasyon ve immünsüpresyona odaklanmıştır.

2.8.1 Akut atak tedavisi:

MS'in alevlenmesi, nörolojik disfonksiyonun alternatif etyolojilere bağlanmaksızın spontan ortaya çıkması olarak tanımlanır (29). MS belirtilerinin alevlenmesine karşı ilk yapılacak; infeksiyon ve/veya vücut ısısında yükselme (örneğin Uhthoff fenomeni) gibi provoke edici faktörler olup olmadığının belirlenmesidir (29,30). Gerçek alevlenmeler, en az 24 saat süreli ve sıklıkla yeni gelişen semptomların varlığını içerir. Tipik olarak, demyelinizasyona ikincil geliştiği düşünülür. Bu nedenledir ki; inflamatuvar sürece ve immun sisteme etkileri nedeni ile kortikosteroidler tedavide kullanılırlar. Geleneksel olarak MS alevlenmelerinde kortikosteroidler (KS) ve adrenokortikosteroid (ACTH) gibi anti-inflamatuvar tedavilerden faydalanılır (29). Günümüzde, kortikosteroidlerin kullanımı, akut MS ataklarında standart olarak tavsiye edilen tedavidir; ancak klinik pratiğimizde farklılıklar göstermektedir (31). Tedavide başlıca amaç, atakların ciddiyetini hafifletmek ve potansiyel kalıcı defisitleri azaltmaktır.

KS ve ACTH, mononükleer mekanizma ile kan-beyin bariyerini tamir etme yetisindedirler. Matriks metalloproteinazların seviyesini düşürücü, nöronal disfonksiyondan koruyucu antiödem etkisi ile işe yararlar (29).

Atak tedavisi olarak kullanılan intravenöz ajanlar metilprednizolon veya deksametazondur. Sıklıkla, intravenöz olarak metilprednizolon 1g/gün dozunda 3 veya daha uzun gün süreli (sıklıkla 3-5 gün; duruma göre daha uzun) uygulanır. Hala büyük bir tartışma

konusu olan intravenöz uygulama sonrası oral steroid ile devam edilmeli mi sorunun cevabı olabilecek yeterli veri bulunmamaktadır.

İntravenöz metilprednizolon yerine MS ataklarında hızlandırılmış iyileşme sağladığı kanıtlanmış diğer ajan ACTH, intramusküler veya subkutan olarak kullanılabilir. Hastaların KS'lere yanıtızsızlığı durumunda veya ACTH'nın dehidroepiandrosteron ve mineralokortikosteroidleri uyarıcı etkisi ile kemik üzerindeki pozitif etkisi istendiğinde ACTH tercih edilebilir.

2.8.2. İmmun modülatuar Tedaviler

▪ İnterferon beta:

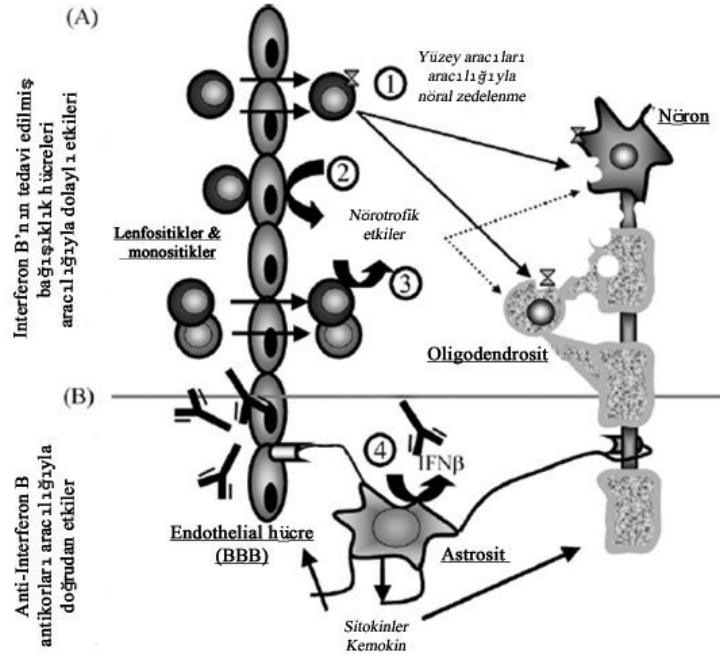
MS hastalarındaki endojen lenfositik interferon üretimindeki defektten yola çıkılarak ekzojen olarak interferonun verilmesinin bu defekti düzeltebileceği görüşü ortaya çıkmıştır. İnterferon beta, hastalığı modifiye eden ve progresyonda azaltıcı etkisi ile 1993 yılından beri kullanılmaktadır.

Hastalığın farklı aşamalarında yapılan çalışmalarla gösterilen, interferonların hastalık modifiye edici etkisinin en fazla olduğu dönemin, hastalığın erken dönemleri olduğu; yani MS'in inflamatuvar evrenin predominant olduğu süreçte daha etkili olduğu gösterilmiştir. Hastalığın predominant olarak inflamatuvar dönemden dejeneratif döneme geçmesi ile etkisi azalmaktadır. Bu da ilacın anti-inflamatuvar etkinliği olarak gösterilebilir.

İnterferonların, immunmodulatuvar etkisi birkaç mekanizma ile olur. T-lenfositlerin proliferasyonunu inhibe eder ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltırlar. Genellikle interferon-beta alevlenmeyi tetikleyen Th1 çoğalmasını engelleyerek; lenfositlerin uygun olan Th2 tipinde olmasını sağlar. Spesifik olarak bu da, major histokompatibilite (MHC) antijenlerin ekspresyonuna, interferon- γ üretiminin azalmasına, intraselüler ve BOS interlökin-10 (IL-10) seviyesinin azalmasına ve interlökin-12 (IL-12) seviyesinin artmasına neden olurlar. İnterferon- β inflamatuvar hücrelerin BOS'tan migrasyonunu azaltır. İndirekt olarak; fonksiyonel endotelial adhezyon moleküllerinin (ICAM ve VCAM) niceliğini azaltır. Kemokinlerin ve matriks-metalloproteinazlarının üretimini down-regule eder. Bunların hepsi T lenfositlerinin, kan-beyin bariyerinden transmigrasyonunu azaltıcı özelliktedir.

İnterferonlara terapötik cevabın çeşitliliği ve interferonların etkisinin farklı olması, hastalık ve genetik heterojenite ile ilgili olarak kabul edilir (32).

Şekil 5: İnterferon-beta'nın ve interferon antikorlarının MSS'de etkisi (40)



1- İnterferon Beta-1b (Betaferon®)

E.coli bakterilerinde üretilen glikozillenmemiş rekombinan human INF β -1b gün aşırı, 8 MIU dozunda subkutan olarak uygulanır.

2- İnterferon Beta-1a (Avonex®):

Genetik olarak insan geni ile yapılandırılan Çin sıçanlarının over hücrelerinde üretilen, glikolize rekombinan peptiddir. Haftada bir defa 6 MIU dozunda IM olarak uygulanmaktadır.

3- İnterferon Beta-1a (Rebif®):

Rebif'te Avonex gibi doğal insan IFN β yapısı ile özdeşdir. Haftada üç defa SC enjeksiyon şeklinde uygulanır. (22 ve 44 μ g şeklinde iki formu mevcuttur.)

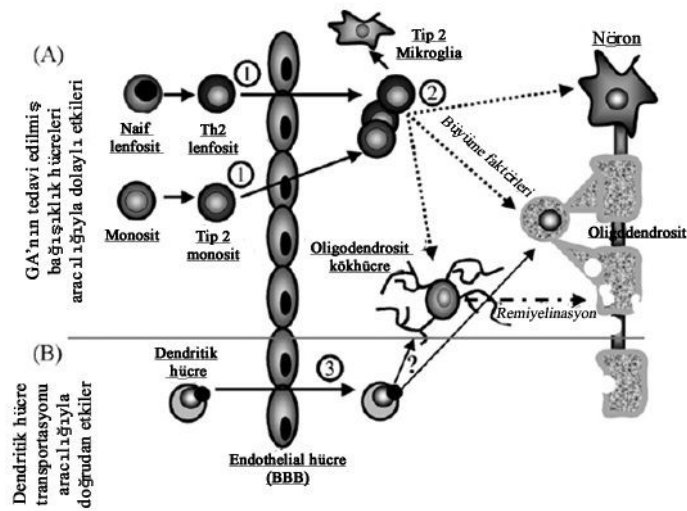
▪ Glatiramer Asetat (Copaxone®):

Glatiramer acetate (GA) dört aminoasitin; alanin, glutamik asit, lizin, tirozin, spesifik molar oranlarda (4.2-1.4-3.4-1.0) karışımından oluşmuş olan sentetik bir kopolimerdir. Günlük 20 mg dozda subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. 1995 yılından beri MS tedavisinde kullanılmakta olan GA ile yapılan çalışmalarda, iki yıllık tedavi sonrasında relaps hızında % 30 oranında azalma izlenmiştir (34). GA'nın, hastalığın ilerleyen dönemlerinde doku kaybını koruyucu etkisi de mevcuttur. Çoğu araştırmada, GA'nın immunmodulator etkinliği T-hücre antijen reaktivitesindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Deneysel otoimmün ensefalomyelit modellerinde ve MS hastalarında GA tedavisinin, GA-reaktif CD4+ T hücrelerin Th2'lerden gelişmesini ilerlettiği gösterilmiştir. Bu Th2 hücrelerinin MSS'de birikici

ve burada anti-inflamatuar sitokinlerin salınımını sağlayan özellikleri vardır. Ayrıca, antijen sunan hücreler (APCs) üzerinde GA tedavisinin immunmodulatuar etkinliği olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.

GA, APC üzerindeki MHC sınıf II moleküllerine bağlanır. T hücrelerindeki, antijen spesifik T-hücre reseptörleri ile GA tanınır. GA'nın MHC sınıf II'e bağlanması ile miyelin basic protein için spesifik olan T hücre aktivasyonu inhibe olur. CD4+ CD25+ regülatuar T hücreleri (Treg), immunolojik toleransın gelişmesinde önemli rol oynar. *In vitro* çalışmalarda, GA'a maruz kalma sonucunda Treg tarafından IL-10 üretiminin artırıldığı gösterilmiştir.

Şekil 6: GA'nın MSS'de etki mekanizması. (40)



GA tedavisi ayrıca, CD8+ GA-reaktif T hücreleri de uyarır. CD8+ yanıtı ile IFN γ salınımı artar. Bunun da olumlu klinik yanıtla ilişki olduğu düşünülür. GA'nın farmakolojik hedefi APCler, T hücreleri veya her ikisi birliktedir. Bunların immun modülasyonu pozitif feedback mekanizma ile birbirinin içine geçmiştir. GA etki mekanizması ile ilgili daha çok çalışmaya gerek duyulmaktadır.

▪ **Natalizumab (Tysabri®; Anti-VLA-4 AB):**

Natalizumab, aktive T hücreler yüzeyinde yer alan $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 4\beta 7$ integrinlerin $\alpha 4$ subünitine bağlanan insan monoklonal antikordur. Bu etkileşim, aktive lenfositlerin endotelial reseptörlerine (vasküler hücresel adhezyon molekülü-VCAM1 ve mukozal adressin- [MAD])

CAM1 bağlanmalarını bloke eder; ki bu basamak T hücrelerinin kan beyin bariyerinden SSS'e geçişi için önemli bir basamaktır. Natalizumab, ayrıca α 4+ lenfositlerin osteopontin ve fibronektine bağlanmasını inhibe ederek; devam eden inflamatuvar reaksiyonu süprese eder. Bu etkileşimin bloke olması sonucu BOS'taki beyaz hücre sayısında (CD4+ ve CD8+ lenfositler, CD19+ B-lenfositlerve CD 138+ plazma hücreleri dahil olmak üzere) çok büyük oranlarda azalma izlenir (35).

RRMS hasta grubunda yapılan iki büyük çalışmanın (AFFIRM, SENTINEL) ön sonuçları doğrultusunda natalizumab MS'in relapsing formunda Kasım 2004'te FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Bundan çok kısa süre sonra, iki çalışma hastasında progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişmiştir. Bu bilginin ışında FDA, PML riski açısından Natalizumab'a "kara kutu" uyarısı getirmiştir (Haziran 2006).

Uluslararası Natalizumab Çalışma Grubu'nun, AFFIRM ve SENTINEL çalışmaları doğrultusunda, klinik ve MR parametrelerinde hastalık aktivitesinde anlamlı yarar elde edilmiştir. MR aktivitesinde % 80-90 oranında; klinik aktivitesinde % 50-70 oranında azalma izlenmektedir.

Natalizumab, 300mg, IV dozunda 28 günde bir kullanılır. Natalizumab'a bağlı alerjik reaksiyonlar ve diğer hipersensitif reaksiyonlar % 2-9 oranında görülür. Natalizumab tedavisi altında % 1 oranında anaflaktoid reaksiyon görülmüştür (37). Temmuz 2008 tarihi itibari ile 31800 hasta, natalizumab ile tedavi edilmekte olup; literatürde natalizumab tedavisi almakta olan RRMS hastalarında, 3 PML vakası bildirilmiştir. Buradan çıkan sonuçla, PML için artmış risk, yılda 1/10000 hastadır (38).

2.8.3. MS'te immünosupresyon tedavisi:

İmmünsüpresifler, MS tedavisinde glukokortikoidler gibi ilk kullanılan ilaçlardı. İmmun sistemin önemli komponentleri üzerinde yarattıkları inhibitör etki nedeni ile immün disfonksiyona neden olurlar. İmmunmodulatuvar etkinlikleri ön planda olan IFNların ve GA'ın tedaviye eklenmeleri ile geri plana çekilmeleri sonrasında tedaviye direnç gelişen hastalarda tekrar immünsüpresanlar gündeme gelmiştir (36).

▪ Mitoksantron:

Mitoksantron, potent immünsüpresif etkileri olan, antrasiklin grubu sitotoksik bir ajandır. 1970'lerde anti-neoplastik ajan olarak üretilmiştir (36). İlk olarak sekonder progresif MS hastalarında 2000 yılında kullanılmaya başlanan mitoksantrone günümüzde RRMS, SPMS veya hızlı kötüleşen PRMS formlarında da kullanılmaktadır. Etkisini topoizomeraz-2 üzerinden gösterir. İmmünsüpresif etkisinin hedefi çoğalan immün hücrelerdir. Kullanımını sınırlayan,

önemli bir yan etkisi mitoksantronun kardiyotoksik olmasıdır. Kümülatif doz bağımlı kardiyotoksitesisi hayat boyu tedavide kullanılmasını engeller. Günümüzde 140 mg/m² kümülatif doza kadar kullanılması önerilmektedir. Hasta farklı kardiyotoksik ajanlar kullanıyorsa ya da mediastinal radyasyona maruz kalmışsa kardiyak yan etki potansiyeli artmaktadır. Tedavi öncesi kardiyak output ölçümleri, ekokardiografik değerlendirme önerilmekte ve 100 mg/m² üzerindeki dozlarda, her dozdan sonra ölçümler tekrarlanmalıdır. Diğer yan etkileri arasında alopesi, menstrüel düzensizlik, amenore ve lökopeni sayılabilir (36).

▪ **Azatioprin:**

Sitotoksik ve immunsupresan etikili 6-merkaptopurin ve tiyoinozine hızla metabolize olan purin analogudur. 2-3mg/kg (oral) dozunda kullanılır. Günlük 2.5mg/kg dozu ile sekonder progresif hasta grubunda yapılan çalışmada progresyonu azalttığı gösterilmiştir. Azotiopurin etkisini hem hücrel hem de humoral immunitiyi baskılayarak gerçekleştirir (36).

▪ **Siklofosfamid:**

Nitrojen mustrad grubu alkilleyici ajandır. 400-1000mg/kg dozunda çeşitli sıklıklarda (IV ya da oral) kullanılır. Aktif metabolitleri, hepatik sitokrom p450 üzerinden DNA zincir kopmalarına neden olur. Ciddi MS formlarında immun tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. Sekonder progresif MS'lerde yapılan Kanada çalışmasının sonuçları, etkisinin olmadığı yolundadır. Kontrollü, ancak kör olmayan çalışmanın sonucu; bazı kronik MS hastalarında siklofosfamidin etkili olduğu şeklindedir (36).

▪ **Methotrexat:**

Timidin biyosentezinde, dihidrofolat reduktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezi üzerine etki eder. Haftalık 7.5mg (oral) dozunda kullanılır. Progresif MS hastalarında yapılan plasebo kontrollü çalışma ile, EDSS değeri üzerinden, kötüleşmede azalma izlenmiştir (36).

▪ **Siklosporin:**

Siklosporin (SS) tolypocladium infiatum gams adlı fungustan elde edilen 11 aminoasitli siklik bir polipeptittir. İmmünosupresif etkisi bir sitoplazmik protein olan siklofiline bağlanması sonucu oluşan heterodimerik yapı sonucu ortaya çıkar. Antijenik uyarıya erken hücrel cevabı baskılar. T lenfositler üzerinde çok selektif inhibitör etki yapar. Siklosporin ayrıca TGF-beta ekspresyonunun artırır. Böylece IL üretimini azaltır. IL-2 ile stümüle edilen T hücre proliferasyonu inhibe eder. Yapılan çalışmalar, ilacın klinik yararının tolerabilitesindeki güçlüğün ve toksitesinin önüne geçemediğini göstermektedir.

▪ **Mikofenolat mofetil:**

Aktif metaboliti mikofenolik asit olan bir ön ilaçtır. Oral 2g/gün dozunda kullanılır. Progresif MS’te kullanımı tolere edilmiş ve kısmı faydalı bulunmuştur. İFNβ 1-a ile kombinasyon çalışmalarında ise yalnız İFNβ 1-a kullanımına kıyasla kombinasyon tedavisi dah etkin bulunmuştur (36).

▪ **Kladribin:**

Selektif lenfotoksik özelliği olan adenosin- deaminaz rezistan nukleozid analogudur. 0.875mg/kg/siklus (oral) dozunda her ay 5 gün; yılda 2-4 siklus olacak şekilde kullanılması önerilir (RR-MS hastalarında devam etmekte olan faz III çalışmaya göre). Subkutan ve oral kullanımı bulunmaktadır. Kronik progresif ve RR-MS hastalarında SC kullanımında, sadece klinik olarak değil MR parametrelerinde de olumlu sonuçlar elde edilmiştir (36).

▪ **İntravenöz İmmunglobulin:**

RRMS hastalarında intravenöz immunglobulin (IVIg) tedavisi ile yapılan çalışmalarda yüz güldürücü sonuçlar alınmakla birlikte henüz ikna edici sonuçlara ulaşılmamıştır. SPMS hastalarında ise aylık 1 g/kg IVIg tedavisi verilerek yapılan Avrupa çalışmasında hastaların klinik ve MRI bulgularında değişiklik tesbit edilmemiştir (23).

2.8.4. MS’te gelecek vaadeden tedaviler:

▪ **Fingolomid (FTY720):**

FTY720, inflamasyon sırasında plateletlerden salınan pleiotropik mediyatör olan sfingozin-1 fosfat (S1P)’ın sentetik analogudur. S1P, serumda yüksek seviyede izlenirken; lenf nodlarında ve timusta düşük seviyelerde izlenir (35). FTY720, sfingozin kinaz 2 ile S-enantiomeri olan FTY720- fosfata metabolize olur. Aktif metabolit FTY720-fosfat, sfingozin reseptörleri (S1P₁, S1P₂, S1P₄ ve S1P₅) üzerine güçlü agonist etkinliği vardır. S1P reseptörlerine bağlanma, lenfositlerin lenfoid organlardan ayrılabilme özelliğini kaybetmelerine öncülük eder. S1P₁ özellikle, lenfositlerin, timus ve periferik lenfoid organlardan resirkulasyonuna etki eder. Önceki çalışmalar, CD4+ hücrelerin migrasyonunun S1P₁’e bağlı olduğunu göstermiştir. FTY720, dentritik hücre fonksiyonlarını, S1P₃ etkisi ile endositozu ve dentritik hücre migrasyonunu süprese ederek modüle eder. Plasebo kontrollü faz II çalışmasında 1.25- 5mg/gün dozunda oral olarak kullanılmıştır. 6 aylık sonuçlarda, kontrast tutan lezyon sayı ve boyutunda her iki doz plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma izlenmiştir.

Fingolomid’e bağlı üst solunum yolu infeksiyonları, başağrısı, diyare ve bulantı izlenebilir. Plasebo ile karşılaştırıldığında 10 kat daha fazla alanin aminotransferazlarda üst

sınırın 3 katından fazla yükselme izlenmiştir. Sadece bir adet Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu bildirilmiştir (35).

▪ **Alemtuzumab (CAMPATH-1H; ANTI-CD52 AB):**

Alemtuzumab, T ve B lenfositlerin, NK hücreler, monosit ve makrofajların yüzeyinde bulunan glokoprotien CD52'e bağlanan IgG1κ insan antijenidir. B hücreli kronik lenfositik lösemi tedavisinde FDA onayı almıştır. SPMS ve RRMS gruplarında yapılmış iki ayrı çalışma bulunmaktadır. Alemtuzumab, 20mg/ gün dozunda 5 gün süre ile; 1. ve 3. günlerde solumedrol (1g- IV) ile premedikasyon yapılarak kullanılır. RRMS hasta grubunda, 18 aylık süre boyunca, yeni kontrast tutan lezyonda %90 azalma izlenmiştir. Ancak, hastalığın inflamatuvar komponentine daha fazla etki yapması nedeni ile SPMS grubundaki çalışmada progresyon hızı tedavi öncesi döneme kıyasla azalmıştır. CAMMS223 çalışması, RRMS hastalarında, IFNβ 1-a ile yüksek veya düşük doz alemtuzumab'ı karşılaştırmıştır. IFN kullanan hastalarla karşılaştırıldığında alemtuzumab kullananlarda, relaps hızında % 75 ve toplam dizabilitede % 65 oranında azalma izlenmiştir; her ikisi de istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavi süresince hastalarda yan etki olarak B hücre bağımlı otoimmunteye bağlı olarak immun trombositopenik purpura (% 2.8) izlenmiştir. Ayrıca % 11-30 oranında otoimmun tiroid hastalığı görülmüştür. İmmun trobositopenik purpuraya bağlı gelişebilecek mortalite ve morbidite nedeni ile sık tam kan sayımı gerekmektedir (35).

▪ **Daclizumab (Zenapax; anti- CD25 antikoru):**

Daclizumab, IL2'nin reseptörlerine bağlanmasını bloke eden insan IgG1 antikordur. CHOICE çalışması, RRMS hastalarında IFNβ ve daclizumab ile yapılan randomize, çift- kör, faz II çalışmadır. 2mg/kg dozunda her 2 haftada bir SC olarak uygulanır. Add- on terapide, plasebo ile karşılaştırıldığında 24 haftalık süre boyunca kontrast tutan lezyon ve yeni lezyon sayısında azalma izlenmiştir (35).

▪ **Rituximab (Mabthera®; anti CD20 antikoru):**

Rituximab, sıçan/insan uyumlu CD20'e karşı IgG1κ antikordur. CD20, B hücrelerinde Ca⁺² kanalı fonksiyonu gösterir ve hücre siklusunu regüle eder. CD20-eksprese B hücreler, rituximab'ın bağlanması ile yok edilir. RRMS hastalarında, rituximab ile yapılan add-on tedavi ile faz II çalışma mevcuttur (35). 375mg/ m² haftalık X 4 dozuyla BOS'ta B lenfosit sayısında %90, BOS'ta T hücre sayısında %55 oranında azalma izlenmiştir. BOS IgG konsantrasyonu, BOS IgG sentez hızı ve oligoklonal band sayısı tedaviden etkilenmemiştir. Tedaviye bağlı, miyelin oligodendrosit glikoproteinine ve miyelin basic proteine karşı serum antikor (IgM ve

IgG) seviyelerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Çalışma sonucunda, MR'da kontrast tutan lezyon ile bilgi bildirilmemiştir. 2007'de (Annual Meeting of AAN, Boston, MA 2007;S12.003) RRMS hastalarında, faz II randomize plasebo kontrollü çalışmanın sonuçları bildirildi. Rituximab tedavisi (1000mg IV x 2) ile kontrast tutan lezyonlarda azalma, RRMS'teki immunmodulatör rol ile doğrulanmıştır (35).

- **Fumarik asit (BG00012):**

Fumarik asit, psöriasis tedavisinde kullanılan immunmodulatuardır. Oral fumarik asit derivesi, BG00012, ile RRMS hasta grubunda faz III çalışması bulunmaktadır. Fumarik asit, nöroprotektif etki sergileyerek proinflatuar adhezyon molekülü ve sitokin ekspresyonunu inhibe eder. 24 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü, BG00012 (120, 360 ve 720mg/g) ile plasebo karşılaştıran faz II çalışmada yüksek doz ilaç alan grupta, kontrast tutan lezyonda anlamlı azalma izlenmiştir.

Sık yan etkileri arasında başağrısı, nazofarenjit, bulantı, flushing yer alır. RRMS'lerdeki fumarik asit kullanımı ile ilgili geniş, faz III çalışmasının sonucu beklenmektedir (39).

- **Teriflunomide:**

Teriflunomide, dihidro- orotat dehidrojenaz inhibitörüdür. MS'in relapsing formundaki faz II çalışmasında tolere edilmiş ve MR lezyonlarında etkin azalma izlenmiştir (39).

- **HMG- CoA redüktaz inhibitörü- statin:**

Hidroksi-metilglutaril coenzim A redüktaz inhibitörleri, olası antiinflatuar etkinliği ve hastalık üzerine nöroprotektif etkinliği ile potansiyel terapötik ajan olarak MS'te kullanılır. 30 RRMS hastası ile yapılan çalışmada oral simvastatin kullanımı ile kontrast tutan lezyon sayı ve volümünde % 41-44 oranında azalma izlenmiştir (39).

2.8.5. Semptomatik Tedavi:

- **Spastisite :**

Spastisite istemli hareketleri yavaşlatır, yürüyüş dengesini bozar ve fleksör ile ekstansör hareketlerin yapılmasında ağrı hissedilmesine sebep olur. Kısmi kontrol genellikle sağlanabilse de tamamen toparlanma nadirdir. Baklofen γ - amino butirik asit agonistidir ve spazmın çözülmesinde etkindir ve hareketlerde performansın artışı sağlar. Günlük doz 20-120 mg

arasında kullanılır. Daha yüksek doz kullanımı sersemlik ve aşırı tonus kaybına bağlı kas güçsüzlüğü yapar. Baklofen pompası ile intratekal olarak verilmesi hastalara daha konforlu bir tedavi sağlayabilmektedir. Baklofen ile birlikte Tizanidine (Sirdalud®) kullanılması spastisiteyi çözmede etkinliğin arttırıldığını göstermiştir. Tizanidine günde 2 mg ile başlanıp daha sonra 4 mg tedaviye geçilmelidir. Benzodiazepinler uyku hali ve bağımlılık yapmalarına rağmen spastisite tedavisinde kullanılabilir. Dantrolen Na (Dantrium®) kas içindeki eksitasyon-kontraksiyon çiftine etki etse de karaciğer yetmezliği yaptığından nadir kullanılmaktadır. Seçilmiş vakalarda Botulinium Toksin tip A (Botox®) efektif olarak kullanılmaktadır (1).

▪ **Tremor :**

MS'te tedavisi en zor olan ve hastayı en çok engelleyen semptom tremordür. Apendiküler tremor genellikle hareket anında ortaya çıkar ve günlük hayatı sınırlayan bir semptomdur. Ağırılık takılmış el bileklikleri ile ilaç kullanmadan tedavi yapılabilir. Günde 800-1200 mg Isoniazid veya 100 mg Piridoksin ile etkin çözümler izlenmiştir. Antikonvulzan ilaçlar ile tedavi literatürde yayınlamıştır (1). Primidon (Mysolin®) günde 125-250 mg kullanılması önerilmiştir. Karbamezapin (Tegretol®) günde 800 mg, Gabapentin (Neurontin®) 3600 mg, Klonazepam (Klonopin®) günde 0.5-2.0 mg kullanıldığında semptomların azaldığı izlenmiştir. Antikonvulzan ilaçların yan etkileri özellikle ataksi, davranış bozukluğu, konfüzyon ve solunum depresyonu unutulmamalıdır. Diğer bir seçenekte Propranolol (Dideral®) tedavisidir. Günde 2 veya 3 kere 40 mg verilerek tedavi yapılabilir. Kardiyak, dolaşım ve solunum sistem etkileri düzenli izlenmelidir. MS hastalarında Ondansetron (Zofran®) tedavisinin etkin olduğunu görülmüştür. Cerrahi olara derin beyin stimülasyonu ve talamotomi kullanılabilecek yöntemlerdir (1).

▪ **Mesane Disfonksiyonu :**

MS hastalarının hayatlarının belli bir döneminde mesane disfonksiyonu yaşama ihtimalleri % 50-80'dir. Disfonksiyonun ağırlığı semptomun süresi ile değil ama bulunan nörolojik durumla direkt ilişkilidir. Tedavisi farklı olduğundan mesane spastisitesi ve hipotoniden ayırımı iyi yapılmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonu, prostat ve mesane kanseri nörolojik disfonksiyonları taklit edebilir ve ayırımı yapılmalıdır. Mesane disfonksiyonunun başlangıç tedavisi sıvı ayarlanması, miksiyon zamanlanmasıdır. Oksibutin (Uropan®) üriner sistem tıkanıklığının olmadığı hastalarda ilk kullanılacak medikal tedavidir. Günde 3 kere 2.5-5.0 mg kullanılabilir. Antikolinerjiklerin yan etkilerine dikkat edilmelidir. Imipramin (Tofranil®), trisiklik antidepresan günde 50-300 mg tedavide yardımcıdır ve genelde idrar kaçırma da kullanılır. Oluşan depresyonu da engelleyeceğinden çift etkisi vardır. Desmopressin

(Minirin®) çıkış bozukluğu olmayan hiperrefleksik mesane tedavisinde etkindir. Tavsiye edilen doz 20-40 mg'dır. Baş ağrısı, baş dönmesi ve sıcak basması yan etkileridir. Medikal tedavi ile sonuç alınamaması durumunda kalıcı sonda kullanılması kaçınılmazdır (1).

▪ **Depresyon:**

Depresyon genel popülasyonda % 1.3 – 3.7 oranında görülürken MS hastalarında bu oran % 14-57 arasında bildirilmiştir. Nörolojik hastalıkların doğası depresyona meyil sağlamaktadır. IFN-β'nın yan etkisi gibi uzun süreli ilaç kullanan hastalar da depresyonu kolay hissetmektedir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, depresyonlu MS hastalarının tedavisinde etkindir. Fluoksetin veya diğer trisiklik antidepresanlar ile tedavi yapılabilir. Antikolinergik yan etkilere dikkat edilmelidir fakat mesane spastisitesi veya kronik ağrısı olan hastalarda ikincil etkileri sebebi ile kullanılabilir (1).

▪ **Seksüel Disfonksiyon:**

MS hastalarının % 45-74'ünde seksüel disfonksiyon bulunmaktadır. Bu semptomlar depresyonla, bağırsak bozukluğu, yorgunluk, spastisite ve pelvik bölge güçsüzlüğü ile bağlantılıdır. Erkeklerde erektil disfonksiyon, özellikle spinal tutulumu olanlarda daha yoğun olmak üzere çok sık görülmektedir. Semptomlar kullanılan ilaçlara ikincil olarak da gelişebilir. Sildenafil (Viagra®) ile geleneksel tedavi yapılabilir. Seksüel birliktelikten 1 saat önce 25-100 mg olarak kullanılabilir. Bunun dışında intrakavernöz papaverin (Papaverin®), prostaglandin E ve Phentolamin diğer tedavi seçenekleridir (1).

▪ **Kognitif Bozukluk:**

Kognitif bozukluk, MS hastalarında gün geçtikçe problem yaratan bir semptom olarak görülmektedir. Demans ile korpus kallozum atrofisinin ilişkilendirilmesi gösterilmiştir (1). Tedavide belirgin bir medikal yöntem bulunmamıştır. Depresyonun tedavisi, hastanın desteklenmesi ve günlük işlerinde yardımcı olunması bozukluğun düzeltilmesine yardımcı olmaktadır.

▪ **Paroksizmal Semptomlar:**

Hareketle veya duyuşal stimulanla oluşan birçok paroksizmal semptom MS hastalarında görülmektedir. Bu semptomlar trigeminal nevralji, ağrı, parestezi, güçsüzlük, tonik nöbetler, disartri, ataksi, kaşınma, diplopi, akinezi, hemifasial spazm ve distonidir. Antikonvulzan ilaçlar özellikle Karbamezapin (Tegretol®) ve Valproat (Depakin®) bu semptomların tedavisinde

kullanılabilir. Benzodiazepinlerin etkisi efektif olarak izlenmiştir. Paroksizmal semptomlarda diğer kullanılan ilaçlar ise Baklofen (Lioresal®), Asetazolamid (Diazomid®), Ibuprofen (İbufen®) ve Bromokriptin (Parlodel®)'dir (1).

2.9 Yorgunluk ve MS:

2.9.1. Tanım:

Yorgunluk mental ya da fiziksel aktivite azlığını ifade eden bir durumdur. Enfeksiyon hastalıkları, tümörler, sistemik hastalıklar, depresyon ve motor sistem bozuklukları gibi pek çok hastalıkta yorgunluk sık görülen şikayettir. Yorgunluk bir taraftan güçsüzlükle, diğer taraftan depresyon ile kolayca karışabilen oldukça subjektif ve nonspesifik bir semptomdur. MS gibi bazı hastalıklarda yorgunluk, motor bozukluklar ya da mood bozuklukları ile ilişkili olabilir (13).

Multipl Skleroz ile ilişkili yorgunluk; literatürde depresyon ya da kuvvetsizlik ile ilişkisi olmaksızın enerjide subjektif azalma hissi, günlük efor derecesi ile orantısız enerji kaybı ya da anormal fiziksel yorgunluk duyusu, tükenmişlik hissi olarak tanımlanmıştır (13-15). Yorgunluk subjektif ve nonspesifik bir semptom olduğundan değerlendirilmesi ve tanımındaki güçlükler nedeniyle 1998'de nörolog, psikolog, fizyoterapist ve MS hemşirelerinden oluşan MS konseyi patolojik yorgunluk tanımı için ortak bir bildiri yayınladı (16). Buna göre, yorgunluk *"olağan ve arzu edilen aktivitelere zorluk oluşturan, birey ya da bakıcısı tarafından gözlemlenen subjektif (öznel) bir fiziksel ve/veya zihinsel enerji azlığıdır"*.

Panelde, bütün MS'li bireylerin zaman içinde bir miktar yorgunluk yaşadıkları belirtilmiş ve hastalık alevlenmeleriyle, viral enfeksiyonlar ya da üriner enfeksiyonlar gibi güncel hastalıklarla ya da havadaki keskin değişikliklerle bu akut yorgunluk ataklarının sıklıkla ilişkilendirildiği ifade edilmiştir. Böyle atakların kronik inatçı yorgunluktan daha farklı bir değerlendirme ve yönetim gerektirdiği ifade edilerek, konsey kronik ve akut yorgunluğu da birbirinden ayırmıştır (16).

Konseye göre kronik inatçı yorgunluk şöyle tanımlanmıştır;

- Altı haftadan daha uzun bir süre için günlerin % 50'sinde varolan yorgunluk,
- Hayat kalitesini ya da fonksiyonel aktiviteleri sınırlandıran yorgunluk.

Akut yorgunluk;

- Geçen 6 hafta içinde yorgunluk hissinde yeni ya da önemli bir artış,
- Hayat kalitesini ya da fonksiyonel aktiviteleri sınırlandıran yorgunluk.

MS tanısı almış olan bireylerde patolojik yorgunluk önemli bir problem haline gelebilir ve hastalık süreci boyunca yorgunluk yakınması olabilir.

2.9.2. MS'te yorgunluk Epidemiyolojisi:

1980'lerin başlarından önce MS'te yorgunluk tanımlanmamış olup, tartışılan bir konu değildi (11). 1984 yılında 656 MS hastasında yapılan semptomlara yönelik çalışmada, yorgunluk hastaların % 78'inde izlenmiştir. 1997 yılında İngiltere MS Cemiyeti'nin yapmış olduğu çalışmada olguların %86'sında yorgunluk semptomu bildirilmiştir.

Yapılan tüm çalışmalara bakıldığında MS'li bireylerin % 75-87'sinin yorgunluktan yakındığı, bunların da 2/3'ünün hastalıklarının en kötü üç semptomundan biri olarak yorgunluğu gösterdikleri saptanmıştır (17-19). Ancak bu yüksek prevalansın, MS hastalarında oluşan motor problemler, ağrılı sendromlar ve mood bozukluklarının sık sık tekrarlanması ile etkilenebileceği de belirtilmiş (20). Fisk ve ark. nın yaptığı 85 hastalık çalışmada % 40 oranında MS hastalarının her gün yorgunluk hissi tarif ettikleri bildirilmiştir (21).

Yorgunluk ile hasta yaşı, cinsiyeti, EDSS değeri ve MR'daki hastalık aktivitesi ile ilişki bulunmamıştır (11). Yorgunluk, hastanın hem genel ve hem de mental sağlığı ile ilişkilendirilmiştir. MS hastaların en sık iş görmezlik nedenlerinden biridir. Uyku bozukluğu da yorgunluk ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, anksiyete ve depresyonun da yorgunluk için % 80 pozitif prediktif değeri olduğu görülmüştür (11). Bazı çalışmalarda, yorgunluk ile depresyon ve uyku bozukluğunun ilişkili olduğu saptanmıştır (58).

2.9.3. MS'te Yorgunluğun patofizyolojisi:

Yorgunluğun patofizyolojik mekanizmasında üç ayrı kategoride ele alınabilir: 1) MS'in otoimmün yapısı ve bozulmuş immün yanıt ile ilişkisi; 2) MSS demiyelinizasyonu ve aksonal yıkıma bağlı nöronal fonksiyon kaybı; ve 3) nöroendokrin "feedback"te değişiklikler (11). Bu farklı mekanizmalar birbirleri ile ilişkilidir; hiç biri tek başına MS'teki yorgunluğun nedeni değildir.

İmmün Disregülasyon ve Yorgunluk:

Kronik Yorgunluk Sendromunda (KYS), azalmış sellüler immunitedeki değişiklikler ilişkilidir. Aktive T-lenfositler, IL-1 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinler artmıştır. Güçsüzlük döneminde, bu sitokinlerin biriktiği ön görülür.

MS hastalarındaki yorgunluk ile proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerdeki değişiklik ilişkilidir. KYS'unda yapılan çalışmalarda da IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler ve çeşitli CD reseptörü olan T hücreler ilişkilendirilmiştir.

Yorgunluğun meydana gelmesindeki immün sistem disregülasyonun rolü immünmodülatörün hangi sınıf olduğu ile ilişkilendirilmiştir (11). İnterferonların (IFN) neden olduğu grip-benzeri bulgular içinde yorgunluk, ateş, üşüme yer alır. IFN'lara bağlı yorgunluk

gelişim mekanizması net değildir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada IFN uygulanması, inflamatuvar sitokinlerde (TNF- α , IL-1, IL-6) artış ile ilişkilendirilmiştir (43). Karşıt görüş olarak bir başka sağlıklı gönüllü çalışmasında, IFN uygulanması ile yorgunluk önemli bir yan etki olmasına rağmen sitokin seviyeleri düşük bulunmuştur (44).

Interferon beta kullanan hastalarda % 41-76 yorgunluk veya grip-benzeri semptomlar kompleksi bildirilmiştir. Glatiramer asetat (GA) ile yapılan çalışmada ise % 19 oranında bu tarz şikayetler bulunmuştur. GA'nın, IFN betadan farklı etki mekanizmasının olması, farklı yan etki oluşmasının da açıklamasıdır (11).

Ciddi yorgunluğu olan hastalarda, hastalık modifiye edici tedavilerin seçiminde, yan etki profilleri göz önünde bulundurulmalıdır. Hatta, tedavi kesimi için yorgunluk ve “yorgunluk-depresyon birlikteliği” anlamlı şekilde yol gösteren bir semptomdur.

MSS'e bağlı Mekanizma:

MS'e bağlı yorgunluk ile ilişkilendirilmiş bazı anatomik lokalizasyonlar vardır. Bunlar arasında premotor korteks, limbik sistem, bazal ganglionlar ve beyin sapı yer alır. Bu alanların hipofonksiyonu sonucu gelişen motor yetenekteki azalma yorgunluğa neden olur. Bu bölgelerin disfonksiyonu immun hasar, demiyelinizasyona bağlı nöronal disfonksiyon, akson hasarı ve kronik MSS inflamasyonuna bağlıdır.

MS'teki yorgunluğun demiyelinizasyonla ilişkisi net değildir. Kas grubunun innervasyonunun kaybı, kompensatuvar santral motor yürütücü çabanın artmasına gerektirir. Bunun sonucunda da motor fonksiyon için daha fazla enerji kaybı olur.

MS hastalarındaki yorgunlukta sıcak ile olan ilişki diğer hastalıklardakinden farklı bir özelliktir (11).

Yorgunluk ve depresyon arasındaki ilişki, yorgunluğun serebral mekanizmasında önemli bir yere sahiptir. MS'e bağlı yorgunluk ve depresyonda fiziksel zaaftan bağımsız, spesifik nöronal yollardaki disfonksiyon rol oynar.

Nöroendokrin/ Nörotransmitter Disregülasyon Mekanizması:

Endokrin bozukluklar, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi, yorgunluğun gelişmesi parsiyel de olsa rol oynar. Bu konuda bir çok çalışma, vücudun stres regülatörü hipotalamik-pituitar-adrenal (HPA) aksın rolü üzerine odaklanmıştır. Yorgunluk patofizyolojisindeki HPA aksının rolü, KYS'de ve fibromiyaljide de bulunmuştur (11). Azalmış adrenal bez aktivasyonu, dolaşımdaki düşük stres hormonu olan kortizol, KYS'de altta yatan fizyolojik değişikliklerdir. MS'teki yorgunlukta da HPA aksı benzer şekilde etki eder. MS'te HPA aktivasyonu aktif inflamasyona sekonder geliştiğine ilişkin çalışma sonuçları bulunmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan IFN beta uygulaması ile ilgili çalışmada, proinflamatuvar sitokinlerde,

kortizol, prolaktin ve büyüme hormon seviyelerinde artış izlenmiştir. MS hastalarındaki IFN kullanımına bağlı olan yorgunlukta altta yatan HPA aks, IFN beta ve sitokinler arasındaki ilişkidir (43).

Yorgunluğun gelişmesinde, HPA aksındaki disregülasyon nedensel rol oynayabilir. Yorgunlukta, endokrin bozukluklar primer veya sekonder nedendir. Örneğin, uyku veya egzersizdeki değişikliklere ikincil kortizol seviyesinde azalma izlenebilir (11).

Dopamin, serotonin ve histamin gibi nörotransmitterlerin yolları ve hipotalamus, yorgunluk patogeneziye katkıda bulunur. Serotonerjik yolun kesilmesi, dikkate etki eder. Bu da kognitif yorgunluğa öncülük eder. Hipotalamusun etkisi ile uyanıklık azalır; bundan dolayı da yorgunluk artar. MS'teki yorgunluğu modafinilin azalttığı ileri sürülmektedir. Etkisini nondopaminerjik mekanizma ile hipotalamus üzerinden gösterir. Bu da yorgunluktaki hipotalamik mekanizmayı indirekt olarak destekler. Proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) glutaminerjik transmisyonu ile HPA aks disfonksiyonu, astroglialarda metabolizma bozuklukları, noradrenalin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin azalmış seviyesi yorgunluğun gelişmesine katkıda bulunur (61).

2.9.4. Yorgunluk ile depresyon ve uyku bozukluklarının ilişkisi:

MS'teki yorgunluğun nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Bazı araştırmacılar, depresyon ve uyku bozukluğunun MS'teki yorgunluk ile anlamlı ilişkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Depresyon veya uyku bozukluğu olsun yorgunluk olsun, her biri hastalığın primer semptomu olabileceği gibi ciddi motor problemlere bağlı sekonder olarak da gelişebilir (şekil 7) (58).

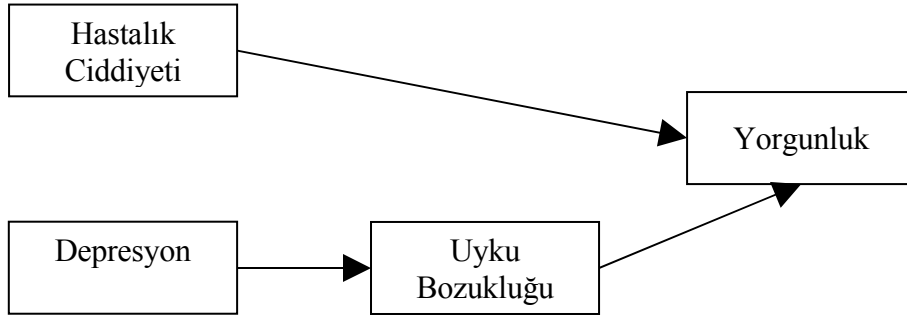
MS'te depresyon, temporal lob lezyonlarla; ayrıca frontal lob, parietal lob ve periventriküler bölgedeki lezyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Depresyonun prediktif diğer nedenleri arasında sosyal stres yer alır. Diğer bir deyişle, MS'teki depresyon biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin etkileşimi sonucu oluşur.

MS'te uyku bozukluğu ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda MS hastalarında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında 3 kat daha fazla uyku problemi yaşadıkları saptanmıştır. Ferini- Strambi ve arkadaşları, MS'teki uyku bozuklukları ile periyodik bacak hareketlerinin (PLM) ilişkili olduğunu bulmuşlardır. PLM, serebellumdaki lezyon yükünün fazlalığı ile ilişkilendirilmiştir. Frontal supraventriküler lezyonlar ve sağ insular lezyonlarda uyku bozukluğu izlenmiştir. Bunların dışında, mesane problemleri, kas katılığı ve kas krampları, altta yatan depresyon uyku bozukluğunun sekonder nedenleridir. Yorgunluğu olan MS hastaları, yorgunluğu olmayan MS hastalarıyla ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, yorgunluğu olan MS'lilerde uyku bozukluğu daha fazla izlenmektedir.

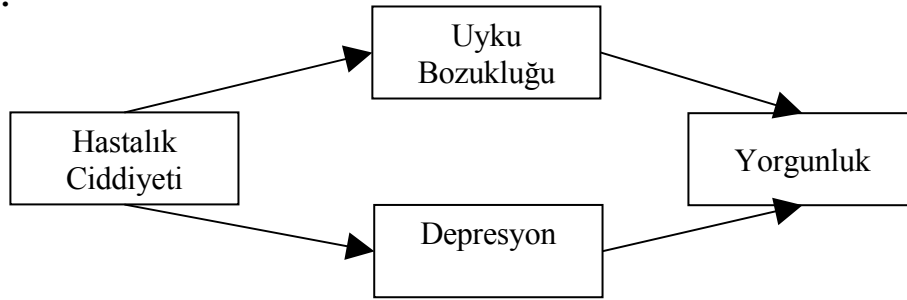
Hastalığın aktivitesi veya dizabilite de MS'teki yorgunluk ile ilişkilendirilmiştir. Ciddi dizabilitesi olan hastalarda, PPMS ve SPMS grupta özellikle daha ileri yaşta olanlarda yorgunluk ihtimali daha yüksek bulunmuştur (59). EDSS göz önünde tutulduğunda, yorgunluk serebellar, sfinkterik, pramidal ve duysal semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, MS'teki yorgunluk spesifik klinik özelliklerle ilişkilidir.

Şekil 7: Yorgunluğun hastalık ciddiyeti, depresyon ve uyku bozukluğu ile ilişkisi

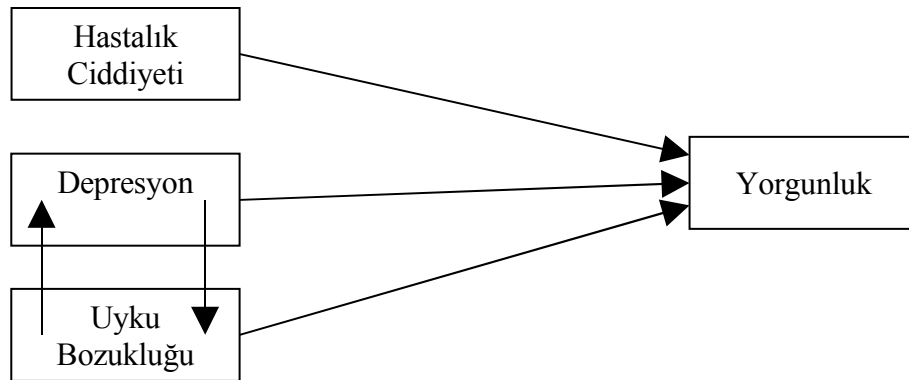
Model a:



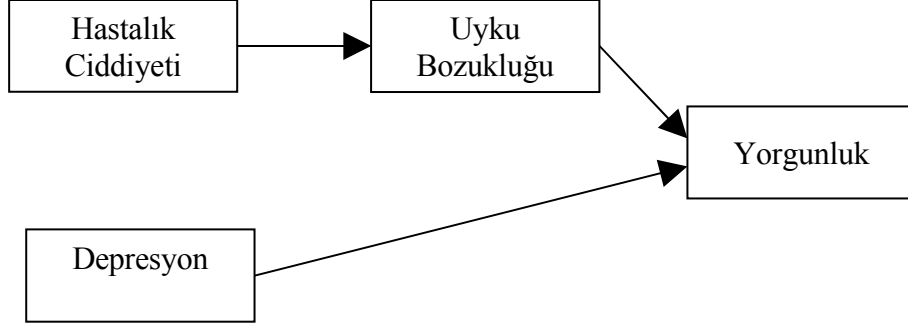
Model b:



Model c:



Model d:



2.9.5. Yorgunluk Ölçekleri:

Yorgunluğu ölçeklendirmede ve tanımlamada farklı skalalar ve teknikler geliştirilmiştir. MS'teki patolojik olan yorgunluk sağlıklılarıdaki yorgunlukla ve başka hastalıklara sahip kişilerle tecrübe edilmiştir (11). MS ve diğer popülasyonlarda çalışılan bazı yorgunluk ölçeklerinden aşağıda bahsedilmiştir.

- “Fatigue Symptom Checklist”: (Kogi-1970), (Haylock-1979) Sağlıklı kişilerde ve kanserli hastalarda kullanılmış evet/ hayır şeklinde skorlanan 30 maddeden oluşan testtir.
- “Piper Fatigue Scale”: (Piper-1989) Kanserli hastalarda yapılmış; 0-10 arasında skorlanan ve 5 tane de açık uçlu sorusu olan bir testtir.
- “Fatigue Severity Scale”: (Krupp-1989) MS , Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalarında ve sağlıklı kişilerde yapılan; 1-7 puan arasında skorlanan 9 sorudan oluşur.
- “Single- Item Visual Analog Scale (VAS) of Fatigue”: (Krupp-1989) MS ve SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerde yapılan; 0 (not fatigue at all)- 100 (Fatigue as bad as can be) arasında değerlendirilen skaladır.
- “Visual Analog Scale for Fatigue (VAS- F)”: (Lee-1991) Uyku bozukluğu olanlarda ve sağlıklı bireylerde, 18 maddeden oluşan VAS’ a göre 0- 100 arasında değerlendirilen skaladır.
- “Fatigue Assessment Instrument (FAI)”: (Schwartz-1993) Lyme Hastalığı, Kronik Yorgunluk Sendromu, SLE, MS , distimi tanımlı hastalarda ve sağlıklı bireylerde 29 sorudan oluşan 1-7 arasında skorlanan eskiye yönelik 2 haftayı değerlendiren testtir.
- “Fatigue Scale (FS)”: (Chalder-1993) primer bakım hastalarında fizik ve mental yorgunluğu değerlendiren 14 sorudan oluşan, evet/ hayır cevaplarından oluşan testtir.

- “Checklist of Individual Strength (CIS)”: (Vercoulen-1994), kronik yorgunluk sendromu olan kişilerde 24 sorudan oluşan 7 puanlı skaladır.
- “Fatigue Impact Scale (FIS)”: (Fisk-1994) MS hastalarında 40 maddeden oluşan 0- 4 arasında skorlanan bir testtir. 1998 yılında Multipl Skleroz Council tarafından modifiye edilmiştir (MFIS). MFIS, 21 maddeden oluşur.
- “Multidimensional Assessment of Fatigue (MFI)”: (Belza-1995) Romatoid artrit hastalarında 15 sorudan oluşan 1-10 arasında skorlanan; yorgunluğun derecesini, ciddiyetini ve günlük yaşam aktivitelerine etkisini ölçer.
- “Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)”: (Smets-1995), öğrenci, doktor, kanser ve kronik yorgunluk sendromu olan kişilerde; genel yorgunluk, fizik ve mental yorgunluğu, azalmış motivasyonu değerlendiren 1-7 arasında skorlanan 20 maddeden oluşan testtir.
- “Multicomponent Fatigue Scale (MFS)”: (Paul-1998). MS ve Miyastenia Gravis hasta gruplarında değerlendirilmiştir. Mental ve fiziksel yorgunluğu değerlendirir. 0-5 arasında skorlanan 15 maddeden oluşan testtir.
- “Multidimensional Fatigue Symptom Inventory (MFSI)”: (Stein-1998). Kanserli hasta popülasyonunda değerlendirilmiştir. Yorgunluğu genel, somatik, afektif, davranışsal ve kognitif olarak alt gruplar şeklinde değerlendirir. 0-4 arasında skorlanan 83 maddeden oluşan testtir.
- “Fatigue Descriptive Scale (FDS)”: (Iriate-1999). MS hastalarda değerlendirilmiştir. 0-3 skor arasında değerlendirilen 5 maddeden oluşmaktadır.
- “Fatigue Symptom Inventory (FSI)”: (Hann-2000). Kanserli hasta popülasyonunda 0-10 arasında skorlanan 13 maddeden oluşan; geçmiş 1 haftayı değerlendiren testtir.
- “Rochester Fatigue Diary (RFD)”: (Schwid-2002). MS hasta grubunda değerlendirmiştir. VAS’a göre değerlendirilen 12 maddeden oluşmaktadır. Her madde 24 saat boyunca 12 kez tekrarlanır; geçmiş 2 saati değerlendirir (11).

2.9.6. Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS- Fatigue Severity Scale):

Bizim çalışmamızda yorgunluk ölçeği olarak FSS kullanılmıştır. FSS, yorgunluk semptomlarının ciddiyetini derecelendiren dokuz adet farklı durumu ifade eden kısa sorulardan oluşur. Her şık, geçen bir haftaki durumu tam yansıtan, bu durumlara katılıp yada katılmamayı değerlendiren 1’den 7’ye kadar olan sayılardan biri işaretlenir. İşaretlenen sayılar toplanır. Toplam skor, 36 veya daha fazla ise durum yorgunluk olarak kabul edilir.

FSS, Armutlu ve ark. tarafından sağlıklı kontrollerle MS hastaları karşılaştırılarak Türk validasyonu yapılmıştır (12).

2.9.7. Yorgunluk tedavisi:

Yorgunluk, MS'de özürülülüğe neden olan ve sık karşılaşılan bir semptomdur. Yorgunluğun tanısı, depresyonun ve diğer organik nedenlerin (anemi, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ve hipotiroidizm) dışlanması ile konulmalıdır. Oluşum mekanizması tam bilinmemekle birlikte tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir (61). Hem farmakolojik hem de non-farmakolojik tedaviler denenmektedir. Ancak yorgunluğun tedavisi komplekstir. Fizik aktivite, rehabilitasyon yorgunluğu artırabilir. Amantadin, Modafinil ve Pemolin tedavide denenmiş farmakolojik ajanlardır. MS'teki yorgunluk tedavisinde Amantadin ile ilgili tolerabilitesi de dahil olmak üzere çok fazla veri bulunmamaktadır (63). Plasebo ile kıyaslandığında MS'lilerde yorgunluk üzerine Modafinil'in etkisi anlamlı bulunmamıştır (64).

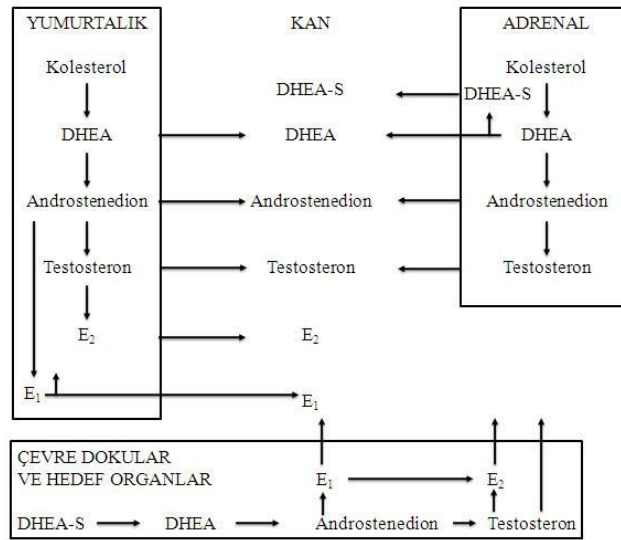
2.10 Seks Steroidleri:

2.10.1 Tanım:

Doğurganlık çağındaki kadınlarda, kandaki östrojen ve androjenlerin en önemli kaynağı overlerdir (42). Overlerden salgılanan hormonlar, pregnenolon, 17 α -hidroksipregnenolon, progesteron, 17 α -hidroksiprogesteron, dehidroepiandrosteron, androstenedion, testosteron, estron, 17 β -estradioldur. Overler, üç bölgeden oluşmaktadır. Germinal epitelin ve foliküllerin bulunduğu dıştaki korteks; stromayı içeren santral medulla ve overleri mezovariyuma bağlayan bölgenin etrafındaki hilum. Overlerin steroidojenik hücreleri granuloza hücreleridir. Bunlar, ovarian stromayı oluşturan; oosit ve teka hücreleri ile çevrili avasküler hücre tabakasıdır. Her iki hücre tabakası, birbirlerinden bazal lamina ile ayrılmıştır (41).

Androjenler, adrenal prekürsörlerin katkısı ile tamamlanır. Biyoaktif androjenler ve östrojenler, periferik organlarda ve hedef dokuda transforme olur. Fertil kadında, plazma testosteron seviyesinin % 50'si over kaynaklıdır. Bunun % 25'i overlerden direkt sekrete edilir ve % 25'i başta androstenedion olmak üzere prekürsörlerden periferde transforme edilir. Kalan %50 ise adrenal korteksten kaynaklanır (42).

Şekil 8: Seks steroidlerinin sentez basamakları



Testosteron'un sentezi esas olarak androstenedion ve dehidroepiandrosteron (DHEA)'un prekürsörü DHEA sülfat (DHEAS)'ın periferik çevrimi sayesinde. Testislerden günlük salgılanan miktara karşılık (5000-7000 µmg); kadınlarda, testosteron üretimi 300 µmg/gün dür. Testosteron, spesifik etkisini androjen reseptörleri (AR) kullanarak gösterir. Hedef dokuda 5αredüktaz aktivitesine bağlı Dihidrotestosteron (DHT) prekürsörü vazifesini görür. DHT, androjen reseptörlerine artmış afinitesi vardır. Ayrıca, testosteron ve androstenedion aromataz enzim aktivitesine bağlı olarak estradiol ve estronun prekürsörü vazifesi görür. Bu, hem overlerde hem de hedef dokuda (beyin, kemik, kan damarları vs.) ve periferik dokuda (yağ dokusu, kas ve karaciğer) gerçekleşir ve östrojen olarak dolaşıma verilir. Ancak, intrasellüler testosteronun üretiminin en büyük kısmı dolaşıma ulaşmaz (42).

2.10.2 Seks Steroidlerinin Fizyolojik Özellikleri:

Overian kaynaklı steroidlerin üretimi ovulatuvar siklusa göre nitel ve nicel olarak değişiklik gösterir (41). Hipotalamustan, gonadotropin-releasing hormon (GnRH)'un pulsatil salınımı hipofizden folikülstimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) salınımını uyarır. FSH, preovulatuvar dönemde foliküllerin gelişmesini kontrol eder. LH, ovulasyondan ve corpus luteum (CL) oluşmasında etkilidir. LH, folikülleri oluşturacak teka hücresi içinde kolesterolden androjenlerin sentezi için gereklidir. FSH, granuloza hücrelerinde androjenik prekürsörlerin estradiole aromatazasyonunu regüle eder. Gelişmekte olan foliküllerden estradiol ile inhibin B ve inhibin A sekrete edilir. FSH ve LH normal menstürel siklusu dinamik bir şekilde regüle eder.

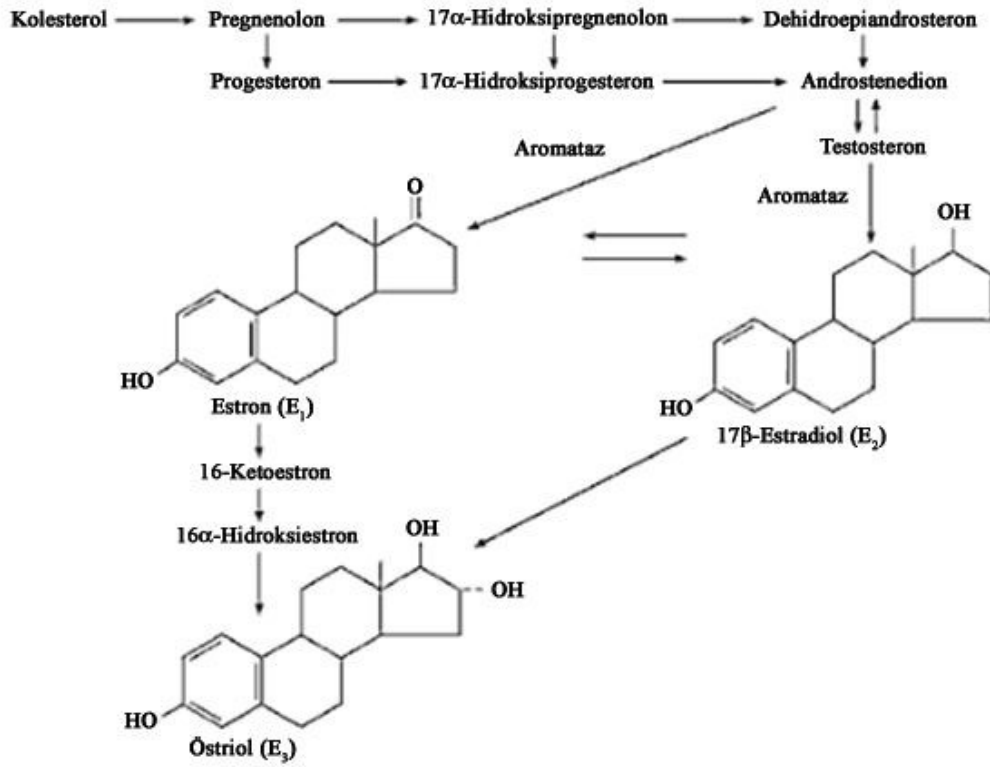
Menstürel siklus boyunca gonadal steroidler, dinamik olarak GnRH'nın pulsasyonunun niceliği ve hızı ile kontrol edilir. GnRH sekresyonu, estradiol'u azaltır. Estradiol yokluğunda, Progesteron GnRH'nın pulsatil salınımını azaltır. FSH'nın selektif sekresyonu ile estradiol ve progesteron, reproduktif sistemin negative feedback regülasyonuna katılır. Artmış estradiol ile ilişkili foliküler fazdaki, dominant folikülün büyümesi ve pozitif feedback'e ve LH pikine yanıtıdır (46). Luteal fazda artan steroidejenik aktivite ile östrojen üreten organ dominant olarak progesteron üretir hale gelir (41).

Östrojen biyosentezinde, C19 androjenlerin kolesterolden sentezi teka hücre kompartmanının Luteinizan hormon (LH) ile uyarılması sonucu oluşur. C19 androjenler, avasküle olan granuloza tabakasına yayılır. Folikül stimulan hormon (FSH) etkisi ile C19 androjenler, aromatize olarak östrojenleri sentezler. Luteal fazda, luteinize granuloza hücre tabaka vaskülerize hale gelir. Folliküler fazda avasküler olan granuloza tabakasına, kolesterol girişi sağlanır. Steroidojenik enzimlerin artmış çalışması sonucu, progesteron sentezi artar (41).

2.10.3 Seks Steroidlerinin Sentez ve Metabolizması:

Östrojenler (17 β estradiol, estron, estriol) esas olarak overian foliküldeki teka ve granuloza hücrelerinde, korpus luteum ve plasentada sentezlenir. Biyosentez yolları androjenleri de içerir. Dolaşımda, androstenedion'dan aromatisasyonla da sentezlenir. Aromataz, androstenedion'u estrona dönüştüren bir katalaz enzimidir. Ayrıca testosteronu katalize ederek estradiole dönüştürür.

Şekil 9: Seks hormonlarının sentez ve metabolizması



Teka interna hücreleri, fazla miktarda LH reseptörü içerir. LH, siklik adenozin 3'-5'-monofosfat (cAMP) üzerinden, kolesterolden androstenedion dönüşümünü artırarak etki eder. Dolaşıma katılan androstenedionun bir kısmı da estradiole dönüşür. Teka interna hücreleri, granuloza hücrelerine androjen sunar. Böylece granuloza hücreleri androjenlerden, estradiol sentezler. Bu hücrelerin de fazla miktarda FSH reseptörü vardır. FSH da cAMP ile estradiol sentezi için gereken aromataz aktivitesini artırır. Olgun granuloza hücreleri LH reseptörü içerir. LH etkisi ile estradiol sekresyonu olur. Major olarak sekrete edilen östrojen, 17β-estradioldür. Dolaşımda estron ile eşit miktardadır. Estron, karaciğerde estriole metabolize edilir. Östrojenler içinde estradiol en potent olanı; estriol en az potent olanıdır.

Östrojen sekresyonunda iki pik vardır: 1) ovulasyondan hemen önce; 2) midluteal faz süresince. Estradiol sentezi, erken foliküler fazda 36μg/g (133 nmol/g), ovulasyonda hemen önce 380μg/g, midluteal fazda ise 250μg/g olarak üretilir. Erkeklerde ise günlük estradiol üretimi 50μg/g (184 nmol/g)'dır.

Tablo 4: Kadınlarda, farklı menstürel siklus evrelerinde 24 saatlik seks steroidlerinin üretim miktarı

Seks steroidleri	Erken foliküler	Preovulatuvar	Midluteal
Progesteron (mg)	1.0	4.0	25.0
17-hidroksiprogesteron (mg)	0.5	4.0	4.0

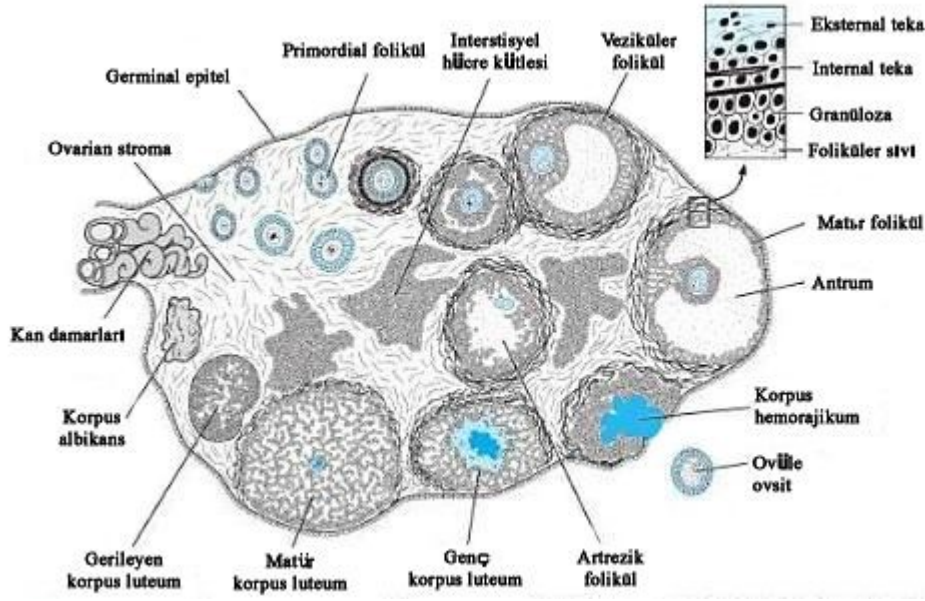
Dehidroepiandrosteron (mg)	7.0	7.0	7.0
Androstenodion (mg)	2.6	4.7	3.4
Testosteron (µg)	144.0	171.0	126.0
Estron (µg)	50.0	350.0	250.0
Estradiol (µg)	36.0	380.0	250.0

Progesteron, esas olarak korpus luteumdan ve plasentadan sentezlenen C21 steroiddir. Foliküler faz boyunca plazma progesteron seviyesi 0.9 ng/ml (3nmol/l)'dir. Luteal fazda, korpus luteumda 20 kat artmış şekilde sekrete edilir. Progesteron piki ile seviyesi 18ng/ml olur. LH etkisi ile adenil siklaz aktive olur ve progesteron sentezi artar.

Overlerin sekresyonu, anterior hipofizden salınan gonadotropinlerin etkisine bağlıdır. FSH ve LH siklik sekresyon ile ovarian hormonların sekresyonunu regüle ederler. FSH'ın yarılanma ömrü 170 dakika, LH'ninki ise 60 dakikadır. Ovarian foliküllerin erken matürasyonu, FSH'a bağlıdır. FSH ve LH birlikte folikül matürasyonunun finalini yapar. LH'ın artmış sekresyonu ile ovulasyon gerçekleşir ve korpus luteum oluşur. LH'ın etkisi ile korpus luteumdan progesteron ve östrojen sentezi uyarılır. FSH ve LH'nin sekresyonu da hipotalamik GnRH (gonadotropin- releasing hormon) ile kontrol edilir.

Korpus luteumun regrese olması (luteolizis) ile 3-4 gün içinde mens başlar. Luteolizisin başlaması ile östrojen ve progesteron seviyeleri düşer. Yeni folikül gelişmeye başlar. FSH ve LH'ın etkisi ile tek dominant folikül matüre olur. Siklusun ortasında, folikülden östrojen sentezi artar. Bu artış ile hipofiz GnRH'a yanıtı artar ve LH patlaması tetiklenir. Bu, ovulasyona neden olarak korpus luteumun gelişmesine neden olur. Östrojen üretiminde azalma olur; ancak östrojen ve progesteron birlikte yükselir. Artmış seviyeleri, FSH ve LH'ın sentezini inhibe eder. Luteolizisin tekrar olması ile yeni siklus başlar (47).

Şekil 10: Overlerde menstürel değişiklikler (47).



2.10.4 Seks steroidleri ve Beyin:

AR'ler, kadınlarda ve erkeklerde beyinde fazla miktarlarda saptanmıştır. Çeşitli hipotalamik nükleuslarda, erkeklerde fazla olmak üzere her iki cinste AR oldukça fazla seviyede gösterilmiştir. Yüksek konsantrasyonlardaki AR Broca diagonal band (horizontal dal) ve mammillar komplekste saptanmıştır. Diğer hipotalamik nükleuslardan suprakiazmatik, medial preoptik nükleuslarda, terminal striada, ventromedian ve paraventriküler nüleuslar (sadece erkeklerde)'da da AR gösterilmiştir. Beyinde östrojen ve androjen reseptörlerinin varlığı beyin cinsel fonksiyona etkisidir.

İlk kez 1989'da belirli fare cinslerinde, dentat girusun erkeklerde daha fazla olmak üzere granuloza hücresi içerdiği gösterildi. Ardından, dentat girus hilusundaki bir çok sinapın yosunsu lifler şeklinde olduğu gösterildi.

Hipokampal formasyo, kognitif fonksiyonlarda ve duygu durum regülasyonunda önemli bir rolü vardır. Bu limbik yapılar, hormonların etki ettiği kritik hedeflerdir. Seks steroidleri, kognisyon ve duygu durum regülasyonu gibi yüksek beyin fonksiyonlarına da katılırlar (45).

2. 11. Seks steroidleri, yorgunluk ve MS:

Nöroendokrin çalışmalarda, yorgunluk semptomunun 1/3'ü hipokortizolizm ile ilişkilendirilmiştir. Hipokortizolizm ise primer olarak adrenal kaynaklardan çok merkezi sinir

sistemi kaynaklıdır. Bundan yola çıkılarak DHEA (dehidroepiandesteron) ve DHEAS (dehidroepiandesteron sülfat)'ın yorgunlukla ilişkisi üzerine yapılmış çalışmalarda normal ya da düşük seviyeleri saptanmıştır. DHEA'nın duyu durum ve enerji üzerine etkisi tam açıklanamamıştır. Ancak, DHEA seviyeleri depresyon ile ilişkili bulunmuş ve DHEA replasmanı ile depresyon skorlarında gerileme izlenmiştir (66). Addison Hastaları'nda yapılan çalışmalarda, persistan yorgunlukta DHEA replasman tedavisinin duyu durum ve yorgunluk üzerine olumlu etkileri olmuştur (67).

MS hastalarında kronik kortikosteroid tedavi kullanılması, immun ve endokrin sistemlerin homeostazisinin değişmesinin hipotalamik-hipofizer-adrenal (HPA) aks üzerine anormal aktivitesi yorgunluk ile ilişkilendirilebilir. DHEA sentezinin, merkezi sinir sisteminde glial hücrelerde olması nedeni ile glial hücrelerde meydana gelen hasar MS hastalarında saptanan düşük DHEA seviyelerini açıklayabilir (56). Bunun yorgunluk ile ilişkilendirilmesi; endokrin hormonların, yorgunluk semptomunun biyolojik belirteci olarak kullanılması ile ilgili yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir ki, düşük serum DHEAS yorgunluğu olan MS hastalarında anlamlı bir belirteçtir.

Premenapozal, kronik yorgunluğu olan hastalarda, plazma estradiol seviyeleri %25 düşük bulunmuştur. Hormon replasman tedavisi alanlarda, yorgunluk şikayetinin iyileşmesi nedeni ile yorgunluk hipo-östrojenik durum olarak düşünülmüştür. Bir başka çalışmada foliküler faz boyunca östrojen, progesteron ve LH seviyeleri arasında anlamlılık bulunmamıştır (65). Foliküler fazda depresyonu olan hastalarda estradiol seviyeleri %30 düşük bulunmuştur. Depresyonu olan kadınlarda LH yarılanma ömrü foliküler ve luteal fazda kısa bulunmuştur.

IFN beta tedavisi kullanan ve kullanmayan MS hastalarında HPA aks hormonlarının sitokinlerle kıyaslandığı çalışmada, kortizol, DHEA ve progesteron seviyeleri tedavi öncesi ve sonrasında farklılık göstermiştir. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı değildir (68).

MS'teki yorgunlukta, hormonlar ile ilgili yapılmış çalışmalar çoğunlukla HPA aks ve kortizol seviyeleri üzerinedir. HPA aksının hipoaktivitesi (52) ve düşük kortizol (68) seviyeleri yorgunluk ile ilişkilendirilmiştir.

MS'teki yorgunluğun patogenezinde sadece nöroendokrin sistemin olmaması; yorgunluğa eşlik eden depresyonun ve uyku bozukluklarının olması (58); bu durumlarda da endokrin değişikliklerin görülmesi (65); ayrıca kullanılan immunmodulatuvar tedavilerin (İMT) inflamatuvar mekanizmalar üzerinden (11) ya da İMT'lerin kullanım şekillerinin veya yan etkilerinin de yorgunluğu oluşturması ve yorgunluğun hastaların yaş, cinsiyet, hastalık şiddeti gibi hastalığın demografik özelliklerinden de etkilenebiliyor olması gibi nedenler yorgunluğu tek mekanizma ile ilişkilendirmeyi engeller.

Yorgunluk ile gonad kaynaklı seks steroidleri üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmamaktadır (56,65,67,69). DHEA'nun santral aktivitesinin ve hayvan deneylerinde hipokampal artmış konsantrasyonun gösterilmesi nedeniyle, DHEA dikkat çeken nörosteroid haline gelmiştir (67). DHEA ve DHEAS'ın mekanizması tam açıklanamayan antiglukokortikoid etkinliğinin, bilişsel fonksiyonlarda ve duygu durum üzerine olumlu etkisi vardır. Yüksek glukokortikoid seviyeleri, bilişsel fonksiyonlar ve duygu durum bozukluğu ile ilişkilidir. Ayrıca hipokampusun bilişsel fonksiyonlarla ve duygu durum ile ilişkili olması ve bu lokalizasyonda DHEA aktivitesinin olması ile ilişkilendirilebilir. Bu fonksiyonlardaki değişiklik de yorgunluğun olası mekanizmalarından biri ile açıklanabilir (Şekil 7).

DHEA, periferik östrojenin prekürsörüdür. Hormon sentez basamaklarında, prekürsörden itibaren herhangi bir basamaktaki değişiklik sonraki tüm ürünleri etkileyebileceği için. DHEA'nın düşük olması sentez basamaklarında mı bir sorun olduğunu akla getirebilir. Ayrıca, gonadların çalışmasını regüle eden hipofiz kaynaklı hormonların da (FSH, LH) bu süreçte katkısı olabilir. Bu noktadan yola çıkarak çalışmamızda amacımız, DHEAS gibi ortak öncül maddeden sentezlenen diğer seks steroidlerinin de yorgunluk ile ilişkisinin olup olmadığını saptamak; saptanan anormal bulgular karşısında yorgunluğun tedavisinde yol gösterebilecek verilere ulaşmak.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (MÜTF) Etik Kurulu'nun onayı (B. 30.2.MAR.0.01.02/AEK/01) alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan imzalı olur ve bilgilendirme formu alınmıştır.

3.1. Hastalar:

Çalışma MÜTF Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı "Multipl Skleroz" polikliniğine Ekim 2008 – Ocak 2009 tarihleri arasında başvuran "2005 yenilenmiş- Mc Donald Tanı Kriterleri"ne göre kesin MS tanısı konarak takip edilen 21 kadın hastada prospektif olarak gerçekleştirildi. İki hastanın 1'i menapozda olması nedeni ile diğer hasta ciddi depresyon atakları geçirmesi nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Hastalar, toplam 11 yorgunluk semptomu olan RRMS hastası ve kontrol grupları olarak da yorgunluk semptomu olmayan toplam 88 RRMS tanılı hasta olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar aralarında yaş, EDSS, kullanılan immunmodulator tedaviler açısından homojen olarak seçildi.

3.1.1 Çalışmaya kabul edilme kriterleri:

- "2005 yenilenmiş- Mc Donald Tanı Kriterleri"ne göre klinik olarak kesin MS tanısı almış olması
- Sınıflandırmaya göre RRMS grubunda olması
- 18-50 yaş arası hastalar
- Son 6 aydır immunomodulator tedavisi almakta olan hastalar

3.1.2 Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- En az 6 aydır immunomodulator tedavisi kullanmamak,
- Son 2 ay içinde MS akut atak nedeni ile pulse steroid tedavisi kullanmak.
- Kolesterol düzeyini düşüren antihiperlipidemik ilaç kullanıyor olmak.
- Kadın hasta grubunda seks steroid hormonu etkilenimi nedeni ile bilinen jinekolojik hastalığı olanlar (Polikistik over sendromu, vs.)

Kliniğimizde "2005- yenilenmiş Mc Donald Tanı Kriterleri"ne göre RRMS tanısı ile takipli, yukarıdaki kriterlere uygun olarak seçilen yaşları 18 ile 47 (median 32) arasında değişen 19 kadın hastanın fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Yapılan nörolojik muayeneleri doğrultusunda hastaların "Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale 'EDSS') " puanı hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen MS hastalarına ait demografik bilgiler tablo 5'de gösterilmiştir.

Yorgunluğu olan ve olmayan RRMS hastalarının tümü immunmodülatuar tedavi kullanmakta olup hastaların ortalama ilaç kullanım süresinin median değeri 18 (6-92) ay idi.

Tablo 5: Hastaların demografik bilgileri

	Yorgunluk olan	Yorgunluk olmayan	P
Hasta sayısı	11	8	
Yaş	31	33	0.717
median (aralık)	(18-47)	(23-40)	
EDSS	1	0.5	0.062
median (aralık)	(0-2)	(0-2)	
Hastalık süresi	3	8	0.062
median (aralık)/ yıl	(1-8)	(3-9)	
Atak sayısı	2	2	0.840
median (aralık)	(1-5)	(1-6)	
IFN kullanan hastalar %	54.54	87.5	
IMT* kullanım süre	14	42	0.051
mean/ay	(6-84)	(9-92)	

*IMT: immunmodülatuar tedavi

Son 6 aydır immunmodülatuar tedaviyi kullanmakta olan hastalara, poliklinik şartlarında Yorgunluk Şiddet Skalası, Beck Depresyon Ölçeği, Epworth Uykululuk Skalası ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi uygulandı. Kullanmakta oldukları ilaçların olası yan etkileri nedeni ile hastalardan, adetlerinin 3.-5. günleri arasında olmak koşulu ile, kolesterol, FSH, LH, estradiol, estriol, progesteron, testosteron, dehidroepiandrostenodion, androstenodion değerleri istendi.

3.2. Testler:

Hastalardan, menstürel siklusun 3.-5. günleri arasında olmak üzere 10cc venöz kan örneği saat 8.00-10.00 arasında tüm gece açlığı takiben önkoldan intravenöz bir kanül aracılığı ile alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri MÜTF Hastanesi Biokimya Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. Hastalara, bazı ölçeklerin son bir hafta veya son bir ayı yansıtmaları

nedeni ile standardizasyon sağlayabilmek için, kan alımı ile aynı gün içinde çalışmada kullanılan ölçekler uygulandı.

3.2.1 Kolesterol ve hormon seviyelerinin ölçümü:

Alınan örneklerden plazmada; spektrofotometrik yöntem kullanılarak total kolesterol, immunokemiluminesans yöntem ile FSH, LH, progesteron, dehidroepiandrosteron (DHEA), androstenedion, östron, östradiol, testosteron düzeyi bakıldı. Referans grubu olarak, hastalarımızın tetkiklerinin yapıldığı MÜTF Hastanesi Biokimya A.B.D. laboratuvarı normal değerleri kullanıldı (tablo 6).

Tablo 6: Marmara Üniversitesi Hastanesi Merkez Klinik Laboratuvarı'nın referans aralığı- kadınlardaki erken foliküler evre değerlerine göre belirtilmiştir:

Biyokimyasal parametre	Referans aralığı	Birim
Kolesterol	80-200	mg/dl
FSH	1.37- 9.9	mIU/mL
LH	2.4- 12.6	mIU/mL
Estradiol	20-160	pg/mL
Estriol	0-0.25	ng/mL
Progesteron	0.2- 1.13	ng/mL
Testesteron	0.06-0.82	ng/mL
DHEA-S	35-430	ug/dL
Androstenedion	0.3-3.3	ng/mL

3.2.1. Uygulanan ölçeklerin yorumu:

▪ Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS):

FSS, yorgunluk semptomlarının ciddiyetini derecelendiren dokuz adet farklı durumu ifade eden kısa sorulardan oluşur. Her şıkta, geçen bir haftaki durumu tam yansıtan, bu durumlara katılıp ya da katılmamayı değerlendiren 1'den 7'ye kadar olan sayılardan biri işaretlenir. İşaretlenen sayılar toplanır. Toplam skor, 36 veya daha fazla ise durum yorgunluk olarak kabul edilir. FSS, Armutlu ve ark. tarafından sağlıklı kontrollerle MS hastaları karşılaştırılarak Türk validasyonu yapılmıştır (12).

▪ Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ):

Depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel belirtileri ölçmektedir. 21 belirti kategorisini içeren kendini değerlendirme ölçeğidir. Alınacak en yüksek puan 63'tür. Toplam puanın yüksekliği depresyonun şiddetini gösterir. 12 puan ve üzerindeki değerler, depresyon olarak kabul edilir. Beck ve arkadaşları (1961) tarafından geliştirilmiş olup, ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Hisli (1988) tarafından yapılmıştır (50,51).

▪ **Epworth Uykululuk Skalası (EUS):**

Gündüz uykululuk durumunu ölçmek için kullanılmıştır. Gündüz yapılan rutin işler sırasında uykuya dalma veya uyuklama ihtimalini değerlendirir. Sekiz farklı durum ve her durum 0 ile 3 arasında bir değer ile derecelendirilir. Sıfır, belirtilen durumda hiçbir şekilde uykuya dalmayacağını veya uyumayacağını, 3 ise belirtilen durumda uykuya dalma veya uyuma ihtimalinin çok yüksek olduğunu ifade eder. İşaretlenen değerler toplanır. Toplamda 10 veya daha fazla puan artmış gündüz aşırı uykululuğu gösterir., İzci ve ark. Epworth Uykululuk Skalasının Türk validasyonunu yapmıştır (48).

▪ **Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ):**

Uyku kalitesi, tanımlanması ve nesnel olarak ölçülmesi zor karmaşık bir klinik yapıyı temsil eder. Bir aylık bir zaman aralığındaki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunu değerlendiren bir öz bildirim ölçeğidir (49). Yedi ayrı bileşenden oluşur: 1) öznel uyku kalitesi, 2) uyku latansi, 3) uyku süresi, 4) uyku etkinliği, 5) uyku bozukluğu, 6) uyku ilacı kullanımı, 7) gündüz işlev bozukluğu. Değerlendirmede tüm bileşenlerin puanları toplanır. Toplam puan 0-5 arasında ise uyku kalitesi “iyi”; 6-21 arasındaki değerlerde ise uyku kalitesi “kötü” olarak yorumlanır. Ağargün ve ark. tarafından Türk validasyonu yapılmıştır (49).

3.3. İstatistiksel Analiz:

Verilerin değerlendirilmesinde “Statistical Package for Social Sciences for Windows” (SPSS) programının 15.00 versiyonu kullanıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde non parametrik verilerin karşılaştırılmasında Ki- kare testi, nicel değişkenlerin medianlarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Testlerin değerlendirilmesinde “p” değerinin 0.05’den küçük olması ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ki- kare testi kullanılarak yorgunluk ile depresyon, gündüz uykululuk ve uyku kalitesinin ilişkisi karşılaştırıldı.

Mann Whitney U Testi kullanılarak, kan parametrelerinin nicel değişkenlerinin median değerleri karşılaştırıldı.

4. BULGULAR:

Marmara Üniversitesi Multipl Skleroz polikliniğinde RRMS tanısı ile takip edilen ve çalışmamıza katılan 19 hasta, “Yorgunluk Şiddet Skalası” değerlerine göre iki grup halinde toplandı. Bu skalaya göre değeri ≥ 36 olan hastalar yorgunluk olan grupta; < 36 olan hastalar ise yorgunluğu olmayan grupta kabul edildi.

4.1. Yorgunluk ile kolesterol ve seks hormonlarının karşılaştırılması:

Yorgunluğu olan RRMS hastaları ile yorgunluğu olmayan RRMS hastalarında bağımsız grupların ortalama değerlerinin karşılaştırılması yapıldı.

Yorgunluğu olan RRMS hastalarında ortalama estradiol seviyesinin (95.57 ± 57.70) daha yüksek olduğu görüldü. Bu yükseklik diğer grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.020$).

Kolesterol, FSH, LH, progesteron, testosteron, DHEAS ve androstenedion seviyeleri ile yorgunluk arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Yorgunluğu olan RRMS hastalarının ve yorgunluğu olmayan RRMS hastalarının, kolesterol ve seks hormonlarının ortalama ve standart sapma değerleri tablo 7’de verildi.

Estradiol seviyeleri, çalışmaya katılan tüm hastalarda ölçülebilen değerin altında saptanması nedeni ile karşılaştırılan verilere dahil edilmedi.

Tablo 7: Hasta gruplarının ortalama kolesterol ve seks hormon seviyelerinin karşılaştırılması

	Yorgunluk Olan	Yorgunluk Olmayan			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
Kolesterol	180.09	29.797	177.13	43.52	0.778
FSH	4.80	1.88	9.39	11.85	0.177
LH	7.10	4.08	8.74	8.21	0.968
Estradiol	95.57	57.70	46.66	23.56	0.020
Progesteron	3.20	5.91	1.34	3.06	0.109
Testosteron	0.32	0.25	0.31	0.16	0.600
DHEAS	139.68	76.85	188.1	101.18	0.272
Androstenedion	2.04	0.89	1.98	0.84	0.840

4.2. Yorgunluk ile eşlik eden durumların karşılaştırılması:

Çalışmamızda yorgunluk, depresyon ve uyku bozukluğu tanıları belirtilen ölçekler dahilinde konuldu. Depresyon ve uyku bozukluğu, yorgunluğa neden olabileceği gibi

yorgunluktan bağımsız eşlik eden bulgular olarak da karşımıza çıkabilir. Tablo 8’de kullanılan ölçeklerdeki ortalama değerler gösterildi.

Tablo 8: Tanı ölçeklerinin ortalama değerleri

Ölçekler	Yorgunluk Ortalama	Olan SS	Yorgunluk Ortalama	Olmayan SS	p
FSS	49.91	6.76	20	8.70	
BDÖ	12.81	4.57	7.37	8.21	0.051
EUS	5.18	5.07	2.87	2.64	0.395

Yorgunluk ile depresyon karşılaştırıldığında, yorgunluğu olan toplam 11 RRMS hastasının % 45.5’inde depresyon bulunmaktaydı. Yorgunluğu olmayan grupta olguların % 25’inde depresyon eşlik etmekteydi. Depresyonu olan hastaların % 71.4’üne yorgunluk eşlik ediyordu.

BDÖ’e göre ≥ 12 olan değerler depresyon olarak kabul edildi. Yorgunluğu olan RRMS hastalarında BDÖ değeri daha yüksek olarak saptandı. Ancak bu verinin istatistiksel olarak anlamlılığı zayıftı ($p=0.051$) (Tablo 8). Yorgunluk ve depresyon arasında hastalıkla ilgili parametreleri benzer olan iki grupta kuvvetli bir ilişki saptanmadı.

Yorgunluk ile gündüz uykululuk karşılaştırıldığında ise yorgunluğu olan toplam 11 RRMS hastasının %18.2’sinde gündüz aşırı uykululuk vardı. Gündüz aşırı uykululuğu olan 2 hastada yorgunluk da bulunmaktaydı. Ancak örnek sayısının azlığı nedeni ile bu ilişki anlamlılık oluşturmadı.

EUS’e göre ≥ 10 olan değerler gündüz aşırı uykululuğun varlığını gösterir. Yorgunluğu olan RRMS hastalarında EUS değeri yorgunluğu olmayan gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.395$) (Tablo 8).

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi’ne göre hastaların uyku kaliteleri iyi/ kötü olarak değerlendirildi. Uyku kalitesi kötü olan hastaların % 55.6’sında yorgunluk da vardı. Yorgunluğu olan hastaların % 45.5’inin uyku kalitesi kötüydü. Yorgunluğu olan ve olmayan grupta uyku kalitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA:

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, özürllük ve hastalık süresi olarak homojen olan ancak yorgunluğu olan ve olmayan 2 grup oluşturuldu. Bu iki grup arasında depresyon ve uyku bozuklukları arasındaki farklar çalışıldı. Aynı iki grupta seks steroidlerinin yorgunluğa olan etkisi araştırıldı.

Yorgunluğu olan ve olmayan grupta depresyon görülme yüzdesi farklılık gösteriyordu. Yorgunluğu olan grubun % 45.5'inde BDÖ'e göre depresyon varken, yorgunluğu olmayan grupta hastaların sadece % 25'inde depresyon saptandı. BDÖ'deki puanların medianlarının her iki grupta nonparametrik test ile karşılaştırılmasında yorgunluğu olan MS hastalarında depresyona eğilim olduğu ancak istatistiksel anlamlılık taşımadığı görüldü ($p= 0.051$). Bunu örneklem sayımızın azlığına bağlayabiliriz.

Literatürdeki çalışmaların bazılarında, depresyon ve yorgunluğun ilişkili olduğunu öğreniyoruz (58,72). Hastalığa bağlı gelişen sosyal stres ve bilişsel bozukluk da MS'teki depresyonun temel nedenlerindedir. Depresyonun varlığı ile artmış oranda MS'te yorgunluk gözlenebilir. Çalışmalarda yorgunluğun şiddeti ile depresyon arasındaki ilişki çalışılmıştır (58,73). Kaynak ve ark.'nın⁷⁰ yorgunluğu olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı, yorgunluk ve uyku ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarında BDÖ puanları ile "Fatigue Impact Scale" puanları arasında ilişki saptanmıştır. Yorgunluk kompleks bir kavram olarak depresyon, özürllük ve hastalık süresi ile ilişkili olabilmektedir (72,74,78-80). Depresyon ve hastalık ile ilgili diğer parametreler arasında bir bağlantı bulunmayan çalışmalar da vardır (74-77). Bizim çalışma grubumuzda hastalık ilişkili değişkenler benzer olduğu için, depresyonun tek başına yorgunluk üzerine etkisi çalışılmış ancak kuvvetli bir ilişki bulunmamıştır.

Gündüz uykululuğu ve uyku kalitesi, çalışmamızda yorgunluğu olan ve olmayan grup arasında farklılık göstermedi ($p= 0.395$, $p= 1.0$ sırasıyla). MS'te uyku bozukluğu çok fazla çalışılmamış bir konudur. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, MS hastalarında daha fazla uyku problemi olduğu görülür (58,70,71). MS'in birincil etkisi olarak, lezyonlara bağlı gelişen uykuda hareket bozuklukları ve uyku ile ilgili merkezlerin etkilenmesi nedeni ile de uyku bileşenlerinin bozulması görülebilir. Hastalığın semptomlarına ikincil olarak da (kas spazmı, mesane fonksiyon bozuklukları, depresyon gibi) uyku bozuklukları görülebilir. Yapılan çalışmalarda yorgunluğu olan hastalarda uykunun bölünmesi ve buna bağlı olarak da uyku kalitesinin bozulduğu gösterilmiştir. Clark ve ark.'nın⁸² ve Devins ve ark.'ın⁸³ çalışmalarında MS hastalarında uyku bozukluklarının, depresyon ve yorgunluk ile ilişkisi de araştırılmış ve ilişkili bulunmuştur. MS'te yorgunluk ve depresyon da uyku bozukluğuna, özellikle gündüz

aşırı uykululuğa neden olmaktadır. Her üç değişkenin mekanizması birbirleri ile iç içedir (58,70). Çalışmamızda depresyon ile yorgunluğun varlığı arasında saptanmayan ilişki; benzer şekilde uykululuk ve uyku kalitesi arasında da gözlenmemiştir.

Çalışmamızdaki tüm hastalar immunmodülatuvar tedavi (IMT) altındaydı. Literatürde IFN beta kullanan hastalarda % 41-76 yorgunluk veya grip-benzeri semptomlar kompleksi bildirilmiştir (11). Glatiramer asetat (GA) ile yapılan çalışmada ise % 19 oranında bu tarz şikayetler bulunmuştur. GA'nın, IFN betadan farklı etki mekanizmasının olması, farklı yan etki oluşmasının da açıklamasıdır (11,81). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada IFN uygulanması, inflamatuvar sitokinlerde (TNF- α , IL-1, IL-6) artış ile ilişkilendirilmiştir (43). Çalışmaya katılan hastaların IMT süresi ortalama 32.68 ± 30.8 aydı (6-92). Yorgunluğu olan grubun % 46.15'i, olmayan grubun % 87.5'i IFN grubu ilaç kullanmaktaydı. IMT'nin seks hormonları ve yorgunluk üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar açıklık kazanmamıştır. Çalışmamız IMT'ler kullanım süresi dikkate alınarak her iki grupta benzerlik sağlanmış; IMT'nin alt grupları hasta sayısının azlığı nedeniyle çalışılmamıştır.

Çalışmamızın temelini oluşturan seks steroidleri ile yorgunluk arasındaki ilişkiye bakıldığında "estradiol" dışında çalışılan diğer kan parametreleri (kolesterol, FSH, LH, estriol, progesteron, testesteron, DHEAS, androstenedion) yorgunluk ile ilişkili bulunmamıştır. MS'teki yorgunluğun mekanizmasında nöroendokrin disregülasyonun da olması ve mekanizmanın tam olarak aydınlatılamaması araştırmalara konu olmaktadır (11). DHEA sentezinin, SSS'de glial hücrelerde olması nedeni ile glial hücrelerde meydana gelen hasar, MS hastalarında saptanan düşük DHEA seviyesini açıklayabilir (56). DHEA replasman tedavisi ile hastaların duyu durumlarında ve yorgunluklarında iyileşme izlenmesi, endokrin ve immunolojik sistemin yorgunluğun altta yatan nedeni olduğunu destekler bir veridir (57). Bu noktadan yola çıkılarak progresif MS hastalarında, yorgunluk düşük DHEA ve DHEAS seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (56). Çalışmamızda DHEAS seviyeleri normal bulunmuş olup; yorgunluk olmayan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.272$). Bu da hasta grubumuzun relaps ve remisyonlarla giden formda olması nedeni ile glial hasarın daha az olduğunu düşündürebilir. Progresif formda hastalığın seyrine nörodejenerasyonun da eklenmesi DHEA ve DHEAS seviyelerini etkileyebilir. DHEA ve DHEAS'ın yorgunluk mekanizması ile ilgisi nedeniyle ve östrojenin dolaşımdaki kaynağının da DHEA ve androstenedion olması nedeniyle östrojen sentezindeki tüm basamakların yorgunlukla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Esas olarak overlerde olan sentezin ara basamak ürünleri, hatta prekürsör maddesi kanda ölçülebilir. Çalışmamızda bu noktadan yola çıkılarak gonadal hormonların prekürsör maddesi, ara ürünler

ve gonadal hormon sentezini uyaran hormonlar çalışılmıştır. Yorgunluğu olmayan grup ile karşılaştırıldığında yorgunluğu olan grupta estradiol seviyeleri yüksek bulunmuştur ($p=0.020$).

Overlerden major olarak sekrete edilen östrojen estradiol'dur. Overlerin sekresyonu anterior hipofizden salınan gonadotropinlerin (FSH,LH) etkisine bağlıdır. Çalışmamızda yorgunluğu olan ve olmayan iki grupta FSH ve LH düzeyleri farklılık göstermiyordu ($p= 0.177$, $p=0.968$ sırasıyla). Yorgunluğu olan gruptaki hastaların ortalama estradiol düzeyleri ortalama 95.57 ± 57.7 idi. Laboratuvar referanslarına göre normal sınırlar içinde olan bu değerlerin daha fazla örneklem sayılı çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Sentez basamakları göz önüne alındığında, son ürün olan estradiolün artmış olması bir önceki basamakta sentezlenen DHEA'nun da artmış olabileceğini düşündürür. Önceki çalışmalarda DHEA'nun düşük olması yorgunluk ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda grupların DHEA seviyeleri karşılaştırıldığında, belirgin bir fark bulunmaması yorgunluğu olan RRMS hastalarında saptamış olduğumuz estradiol yüksekliğini desteklememektedir.

Sonuç olarak çalışmamız RRMS'de yorgunluğu olan ve olmayan yaş, cinsiyet, özürllük, hastalık süresi açısından homojen olan iki grupta depresyon, uyku bozukluğu, seks steroidlerinin yorgunluğa olan etkisini araştırması nedeni ile orjinallik taşımaktadır. Literatüdeki bir grup çalışma, yorgunluğu olan hastaları kesitsel veya longitudinal olarak çalışmıştır. Kesitsel bir özellik taşıyan çalışmamızda farklı değişkenlerin yorgunluğa olan etkisi araştırıldı. Bu değişkenler içinde depresyon, uyku bozukluğunun yorgunluğu olan ve olmayan MS hastalarında istatistiksel fark oluşturmadığı görüldü.

Çalışmanın planlanması aşamasında ana hedefimiz seks steroidlerinin yorgunluk mekanizmasındaki olası yerlerinin belirlenmesiydi ve yorgunluk tedavisindeki yöntemlerin geliştirilmesi idi. MS'te yorgunluk çok değişkenli ve sık görülen kompleks bir antite olması nedeniyle, ölçümü ve tedavisinde zorlandığımız bir semptomdur. Çalışmamızda yorgunluğu olan hasta grubunda estradiol düzeyleri yorgunluğu olmayan gruba göre yüksekti. Ancak bulunan sonuç diğer ilişkili hormonlardan FSH, LH, DHEA, progesteron, androstenedion, testosteron, estriol gibi basamaktaki diğer hormonlarla uyumlu bulunmadı. Literatürdeki benzer çalışmalarda saptanan DHEA düşüklüğü bizim çalışmamızda saptanmadı. Araştırmamızın sonuçları yorgunluk ile seks steroidleri arasında bir ilişki göstermemiştir. Daha geniş hasta grubuyla benzer şekilde tasarlanmış bir çalışma planlanmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Bradley W, Daroff R , Fenichel G, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management, Fourth Edition, 2004. Part III, 60: 1631- 1664
2. Murray TJ. Multiple Sclerosis: The History of a Disease, 2005
3. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, Pohl D, Banwell B, Weinstock-Guttman B, for the International Pediatric MS Study Group. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis.
4. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. Neurology 68 (Suppl 3) May 2007; 22- 31
5. Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2006;108:333-338.
6. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. Neurology 68 (Suppl 3) May 2007; 13- 21
7. Victor M and Ropper AH. Principles of Neurology, Seventh Edition, 2001. Part IV, 36: 954-979.
8. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008; 7: 268–77
9. Confavreux C, Vukusic S. The Clinical Epidemiology of Multiple Sclerosis. Neuroimag Clin N Am 18 (2008) 589–622
10. Lublin FD, Reingold SC. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis", Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. Neurology (46); 1996: 907- 911
11. Krupp LB. Fatigue in Multiple Sclerosis A Guide to Diagnosis and Management, 2004. Demos Medical Publishing Inc.
12. Armutlu K, Korkmaz N, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, Karabudak R. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. International Journal of Rehabilitation Research 2007, Vol 30 No 1
13. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. J Neurol 2001, Mar 248(3):174-9.
14. Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, Manzur KL, Sanjak M, Petrie MD, McDermott MP, Goodman AD. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. Neurology 1999, Sep 11;53(4):743-50.

15. Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2003;17(4):225-34.
16. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis, Washington DC: Paralyzed Veterans of America, 1998.
17. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988 Apr;45(4):435-7.
18. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984 Mar;65(3):135-8.
19. Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985 Aug;12(3):251-4.
20. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Zeng Q. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1996 Feb;77(2):165-70.
21. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 9-14
22. Drew PD, Chavis JA. Female sex steroids: effects upon microglial cell activation. *Journal of Neuroimmunology* 111 (2000) 77–85
23. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med j* 2005; 81: 302-308.
24. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
25. Continuum. American Academy of Neurology. Volume 10 number 6 December 2004.
26. Türkiye Klinikleri, Nöroloji. Cilt:2. Sayı:3, Aralık 2004- Multipl Skleroz Özel Sayısı.
27. Öge AE (editör). Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004: 508-552.
28. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. London: Martin Dunitz; 2003: 1-14, 31-53.
29. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R, Stüve O. Corticosteroids for Multiple Sclerosis: I. Application for Treating Exacerbations. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2007; Vol. 4, 618- 626
30. Bakar M (çeviri editörü). *Current Therapy in Neurologic Disease*. Elsevier Mosby; 2007: 189-194

31. Multiple Sclerosis- National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Copyright © 2004 Royal College of Physicians of London
32. Bermel RA, Rudick RA. Interferon- β Treatment for Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2007; Vol. 4, 633- 646
33. [Polman CH](#), [Reingold SC](#), [Edan G](#), [Filippi M](#), [Hartung HP](#), [Kappos L](#), [Lublin FD](#), [Metz LM](#), [McFarland HF](#), [O'Connor PW](#), [Sandberg-Wollheim M](#), [Thompson AJ](#), [Weinshenker BG](#), [Wolinsky JS](#). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6
34. Weber MS, Holfeld R, Zamvil SS. Mechanism of Action of Glatiramer Asetate in Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2007; Vol. 4, 647- 653
35. Muraro PA, Bielekova B. Emerging Therapies for Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2007; Vol. 4, 676- 692
36. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Immunosuppressive Agents in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2007; Vol. 4, 654- 660
37. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Assessment: The use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review) Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 71 September 2, 2S008; 766- 773
38. New cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with natalizumab. www.thelancet.com/neurology Vol 8 January 2009
39. DeAngelis T, Lublin F. Multiple sclerosis: new treatment trials and emerging therapeutic targets. *Current Opinion in Neurology* 2008, 21: 261–271
40. Antel JP, Miron VE. Central nervous system effects of current and emerging multiple sclerosis-directed immuno-therapies. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 110 (2008) 951–957
41. Havelock JC, Rainey WE, Carr BR. Ovarian granulosa cell lines. *Molecular and Cellular Endocrinology* 228 (2004) 67–78
42. Palacios S. Androgens and female sexual function. *Maturitas* 57 (2007) 61–65

43. Goebel M, Basse J, Pithan V ve ark. Acute interferon beta -1b administration alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, plasma cytokines and leukocyte distribution in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27:881
44. Rothuizen L, Buclin T, Spertini F ve ark. Influence of interferon b1-a dose frequency on PMC cytokine secretion and biological effect markers. *J Neuroimmunol*. 1999;99:131-141
45. Hajszan T, Milner TA, Leranath C. Sex Steroids and the Dentate Gyrus. *Prog Brain Res*. 2007 ; 163C: 399–816.
46. Hall JE. Neuroendocrine Changes with Reproductive Aging in Women. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2007; Vol 25,number 5, 344- 351
47. DeCherney AH, Goodwin TM. *Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology: Obstetrics & Gynecology*.10. edition. McGraw-Hill Professional, 2007. ISBN 0071439005, 9780071439008. 126- 148 (<http://books.google.com.tr/books?id=jtf5zYYrvxQC>)
48. Izi B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. [**Sleep and Breathing**](#)**Volume 12, Number 2 / May, 2008**.161-168
49. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1996; 7(2): 107- 115
50. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* (1989); 7:3-13.
51. Güleç H, Sayar K, Özkorumak E. Depresyonda Bedensel Belirtiler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16(2):90-96
52. Gottschalk M, Kümpfel T, Flachenecker P, Uhr M, Trenkwalder C, Holsboer F, Weber F. Fatigue and Regulation of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2005;62:277-280
53. El-Etr M, Vukusic S, Gignoux L, Durand-Dubief F, Achiti I, Baulieu EE, Confavreux C. Steroid Hormones in Multiple Sclerosis. *Journal of Neurological Sciences* (2005); 233:49-54
54. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinavis-Tourniaire P, Adeleine P, Confavreux C. The Pregnancy In Multiple Sclerosis Group; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004 Jun;127(Pt 6):1353-60.

55. Wei T, Lightman SL. The neuroendocrine axis in patient with multiple sclerosis. *Brain* (1997);120:1067-1076
56. Téllez N, Comabella M, Julia E, Rio J, Tintoré M, Brieva L, Nos C, Montalban X. Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low level of dehydroepiandrosterone. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 487- 494
57. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in randomized double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85: 4650-56
58. Strober LB, Arnett PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 20 (2005) 631–646
59. [Colosimo C](#), [Millefiorini E](#), [Grasso MG](#), [Vinci F](#), [Fiorelli M](#), [Koudriavtseva T](#), [Pozzilli C](#). Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand.* 1995 Nov;92(5):353-5.
60. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008;79:1308-1311
61. Lapierre Y, Hum S. Treating fatigue. *Int MS J.* 2007 Jun;14(2):64-71
62. Broła W, Ziomek M, Czernicki J. Fatigue syndrome in chronic neurological disorders. *Neurol Neurochir Pol.* 2007 Jul-Aug;41(4):340-9.
63. Pucci E, Branãs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD002818.
64. [Stankoff B](#), [Waubant E](#), [Confavreux C](#), [Edan G](#), [Debouverie M](#), [Rumbach L](#), [Moreau T](#), [Pelletier J](#), [Lubetzki C](#), [Clanet M](#); [French Modafinil Study Group](#). Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 2005 Apr 12;64(7):1139-43
65. Cevik R, Gur A, Acar S, Nas K, Sarac AJ. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones and cortisol in both menstrual phases of women with chronic fatigue syndrome and effect of depressive mood on these hormones. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004, 5:47
66. Cleare AJ. The Neuroendocrinology of Chronic Fatigue Syndrome. *Endocrine Reviews*, April 2003, 24(2):236–252

67. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA ve ark. Improvement in Mood and Fatigue after dehydroepiandrosterone Replacement in Addison's Disease in Randomized, Double Blind Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol.85, No: 12:4650-4656
68. Limone P, Ferro B ve ark. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and cytokine production in multiple sclerosis with or without interferon- β treatment. *Acta Neurol Scand*. 2002;105:372-377
69. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K, McClure LA, Brown MB, Crofford LJ. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol*. 2000 Jun;27(6):1526-30.
70. Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanık Ö, Saip S, Ağaoğlu J, Önder G, Siva A. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2006, 13: 1333-1339
71. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 481-486
72. Günal DI, Güteryüz M, Afşar N, Aktan S. Multiple Sclerosis and relationship to depression and physical disability. *Marmara Medical Journal* 2001, Cilt 14, Sayı 3, Sayfa(lar) 173-175
73. Alarcia R, Ara JR, Martín J, Bertol V, Bestué M. Importance and factors related to chronic fatigue in multiple sclerosis. *Neurologia*. 2005 Mar;20(2):77-84.
74. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol*. 1996 Jul;53(7):642-9.
75. Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horvath Z. Mood disorder and multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1987 Apr;44(4):376-8.
76. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, et al. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:435-7.

77. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The Fatigue Severity Scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–3.
78. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Qi Zeng MS. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:165–70.
79. Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998;45:33–8.
80. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:469–475
81. Metz L M, Patten SB, Archibald CJ, Bakker JI, Harris CJ, Patry DG, Bell RB, Yeung M, Murphy WF, StoianCA, Billesberger K, Tillotson L, Peters S, McGowan D. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1045–1047
82. Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, & Paty D. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1992;49, 641–643.
83. Devins, GM, Edworthy SM, Paul LC, Mandin H, Seland TP, Klein G, et al. (1993). Restless sleep, illness intrusiveness, and depressive symptoms in three chronic illness conditions: Rheumatoid arthritis, end-stage renal failure, and multiple sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research*, 37, 163–170.

EK1:

HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

Marmara Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı- MS Polikliniğince “*Relapsing Remitting Multiple Skleroz hastalarında, yorgunluk ile seks steroidlerinin ilişkisi*” başlıklı çalışmamız yapılmaktadır. Çalışmamızın amacı; MS tanılı ve en az 6 ay süredir hastalık önleyici iğne tedavisi [İnterferon (Avonex®, Betaferon®, Rebif®) veya Glatiramer asetat (Copaxone®)] kullanan hastalarda, yorgunluk ile yumurtalık hormonlarının ilişkisini araştırmaktır. Katılan tüm hastalarımızda standart değeri saptayabilmek için her kadın hastadan adetlerinin 3.- 5. günleri arasında alınacak 10cc kan örneği ile elde edilecek değerler, yorgunluk ile ilgili ölçekler ile karşılaştırılacaktır. Hastaların kan değerleri, hasta dışında başka bir kişiye ileilmeyecektir. Çalışmanın sonucunda ortaya çıkan sonuçlar siz hastalarımıza bildirilecektir. MS’ in sık şikayetlerinden biri olan kronik yorgunluğun mekanizması ve tedavisine yol gösterebilecek olan bu çalışmaya katılımlarınız için teşekkür ederiz.

Marmara Üniversitesi
Nöroloji Anabilim Dalı

EK2:

HASTA ONAM FORMU:

“ Relapsing Remitting Multiple Skleroz hastalarında, yorgunluk ile seks steroidlerinin ilişkisi” başlıklı çalışma ile ilgili anlatılanları anladım. Bu formun bir kopyasını aldım. Çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcı veya vasisinin ismi ve imzası:

Tarih:

Hasta yakınlığı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Şahit ismi ve imzası:

Klinisyen ismi: Dr. Ayça Gül SUN

Adresi: Marmara Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Telefonu: 0216 3271010- 266

İmzası:

EK3:

HASTA TAKİP FORMU:

Adı- soyadı:

Son atak tarihi:

Hastalık süresi:

İmmunmodulator kullanma süresi- ay:

Atak sayısı:

Son EDSS değeri:

Demografik veriler:

- Yaş:

- Meslek:

- Cinsiyet:

- Doğum yeri:

Yaşam tarzı:

- Sigara, alkol ve kahve- kafein kullanımı

- Düşük fiziksel aktivite (immobilizasyon)/ spor yapmıyor: + / -

Özgeçmiş ve soygeçmiş:

- Ailede MS hastalığı:

- Kronik hastalık:

Kullandığı ilaçlar:

- İmmunmodulator tedavi:

- o interferon beta-1a haftada bir IM (Avonex), interferon beta-1a haftada üç SC (Rebif), interferon beta-1b gūnaşırı SC (Betaferon), glatiramer asetat hergūn SC (Copaxone)

- Oral kontraseptif ilaç kullanımı: + / -

- Antidepresan kullanımı; varsa ilaç grubu: + / -

- Uyku bozukluğu için ilaç kullanımı, varsa ilaç grubu: + / -

Kronik yorgunluk ile ilgili sorgulama:

- EDSS:

- FSS:

- BDÖ

- Epworth Uykululuk Testi

- Pittsburgh Uyku Kalitesi

- İmmunmodulator kullanım günü ile ilişkisinin varlığı:

EK4:

**YORGUNLUK ŞİDDET SKALASI
(FATIGUE SEVERITY SCALE- FSS)**

Hastanın adı- soyadı:

Test tarihi:

FSS, yorgunluk semptomlarınızın ciddiyetini derecelendiren dokuz adet farklı durumu ifade eden kısa sorulardan oluşur. Her şıktaki durumu okuyunuz ve karşısında bulunan, geçtiğimiz hafta durumunuzu tam olarak yansıtan, bu duruma katıldığınızı ya da katılmadığınızı değerlendireceğiniz 1’den 7’ye kadar olan sayılardan birini işaretleyiniz.

İşaretleyeceğiniz düşük bir değer (örn:1) bu duruma hiç uymadığınızı, yüksek bir değer ise (örn: 7) oldukça uyduğunuzu ifade etmektedir.

Her soru için sadece bir sayıyı (1 ile 7 arasında) işaretlemeniz gerekmektedir.

Geçen hafta boyunca gördüm ki;

- | | Katılıyorum | ↔ | Katılmıyorum | | | | |
|--|-------------|---|--------------|---|---|---|---|
| 1) Yorulduğum zaman motivasyonum azalmakta:..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 2) Egzersiz beni yoruyor:..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 3) Çok kolay yoruluyorum:..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 4) Yorgunluk fiziksel fonksiyonuma mani oluyor:..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 5) Yorgunluk bana çok sık problem yaratmakta:..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 6) Yorgunluğum sürekli fiziksel fonksiyon yapmamı engellemekte:..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 7) Yorgunluk belli görevlerimi ve sorumluluklarımı yerine getirmeme mani olmakta:
..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 8) Yorgunluk beni engelleyen 3 şikayetimden biri halinde:..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 9) Yorgunluk işimi yapmama, aile ve sosyal hayatıma mani olmakta:
..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

TOPLAM PUAN:

EK5:

EPWORTH UYKULULUK SKALASI

Hastanın adı- soyadı:

Test tarihi:

Aşağıda bahsi geçen durumlarda sadece yorgunluk hissetmeye karşılık ne derecede uykuya dalma ya da uyumaya yakınsınız? Son zamanlarda bu aktivitelerin bazısını yapmamış olsanız da, yapacak olsanız sizi nasıl etkileyeceklerini düşünün.

Aşağıda bahsi geçen her durum için skalayı kullanarak en uygun sayıyı seçin.

- 0 Hiçbir zaman uyuklamadım
- 1 Bazen uyuklarım ve uyurum
- 2 Genellikle uyuklarım ve uyurum
- 3 Sıklıkla uyuklarım veya uyurum

Her soru için sadece bir sayıyı (0 ile 3 arasında) işaretlemeniz gerekmektedir.

Durum:

Uyuklama ihtimali:

- Otururken ve okurken
- Oturmuş televizyon seyrederken
- Topluluk içinde aktif olmadan otururken (sinema)
- Arabada yolcu olarak 1 saat aralıksız seyahat ederken
- Öğleden sonra şartlar uygun olup da uzandığınızda
- Otururken ve birisi ile konuşurken
- Alkolsüz yemek sonrası sakın otururken
- Araba kullanırken trafik tıkanıldığında

TOPLAM PUAN:

EK6:

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Hastanın adı- soyadı:

Test tarihi:

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz . son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi işaretleyiniz.

- a) Kendimi üzgün hissetmiyorum.
 - b) Kendimi üzgün hissediyorum.
 - c) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygulardan kurtaramıyorum.
 - d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum
-
- a) Gelecekte umutsuz değilim.
 - b) Gelecek konusunda umutsuzum.
 - c) Gelecekte beklediğim hiçbirşey yok.
 - d) Benim için gelecek olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek.
-
- a) Kendimi başarısız görüyorum.
 - b) Herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
 - c) Geriye dönüp baktığımda, pek çok başarısızlığımın olduğunu görüyorum.
 - d) Kendimi bir insan olarak tümüyle başarısız görüyorum.
-
- a) Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
 - b) Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
 - c) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.
 - d) Beni doyan hiçbir şey yok. Her şey çok can sıkıcı.
-
- a) Kendimi suçlu hissetmiyorum.
 - b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
 - c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
 - d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
-
- a) Cezalandırılıyormuşum gibi duygular içinde değilim.
 - b) Sanki, bazı şeyler için cezalandırılabilirmişim gibi duygular içindeyim.
 - c) Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.
 - d) Bazı şeyler için cezalandırılıyorum.
-
- a) Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.
 - b) Kendimi hayal kırıklığına uğrattım.
 - c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
 - d) Kendimden nefret ediyorum.

- a) Kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.
b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
c) Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
- a) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
b) Bazen, kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şeyi yapamam.
c) Kendimi öldürebilmeyi çok isterdim.
d) Eğer fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.
- a) Herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
b) Eskisine göre şimdilerde daha çok ağlıyorum.
c) Şimdilerde her an ağlıyorum.
d) Eskiden ağlayabilirdim. Şimdilerde istesem de ağlayamıyorum.
- a) Eskisine göre daha sinirli veya tedirgin sayılmam.
b) Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.
c) Çoğu zaman sinirli ve tedirginim.
d) Şimdilerde her an için tedirgin ve sinirliyim.
- a) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
b) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
- a) Eskisi gibi rahat ve kolay kararlar verebiliyorum.
b) Eskisine kıyasla, şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum.
c) Eskisine göre, karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
d) Artık hiç karar veremiyorum.
- a) Eskisinden daha kötü bir dış görünüşüm olduğunu sanmıyorum.
b) Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmişim gibi düşünüyorum ve üzülüyorum.
c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum.
d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
- a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum.
c) Ne iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
d) Hiç çalışmıyorum.
- a) Eskisi kadar rahat ve kolay uyuyabiliyorum.
b) Şimdilerde eskisi kadar kolay ve rahat uyuyamıyorum.
c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta güçlük çekiyorum.
d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- a) Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
b) Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.
c) Şimdilerde neredeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum.
d) Artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum.

- a) İştahım eskisinden pek farklı değil.
- b) İştahım eskisi kadar iyi değil.
- c) Őimdilerde iřtahım epey kōtū.
- d) Artık hiē iştahım yok.

- a) Son zamanlarda pek kilo kaybettięimi sanmıyorum.
- b) Son zamanlarda istemedięim halde iki buēuk kilodan fazla kaybettim.
- c) Son zamanlarda beř kilodan fazla kaybettim.
- d) Son zamanlarda yedi buēuk kilodan fazla kaybettim.

- a) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
- b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sıkıntılarım var.
- c) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği iēin başka Őeyleri dūřunmek zor geliyor.
- d) Bu tūr sıkıntılar beni oylesine endiřelendiriyor ki, artık bařka Őeyleri dūřünemiyorum.

- a) Son zamanlarda cinsel yařantımda dikkatimi ēeken bir Şey yok.
- b) Eskisine gōre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
- c) Şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim.

EK7:

PITTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

Hastanın adı- soyadı:

Test tarihi:

Açıklamalar: Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki mutad uyku alışkanlığınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve geceleri çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

- 1. Geçen ay, geceleri genellikle ne zaman yattınız?**
- 2. Geçen ay, geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman aldı (dakika olarak)?**
- 3. Geçen ay, sabahları genellikle ne zaman kalktınız?**
- 4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? saat**

Aşağıdaki soruların her biri için en uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

- 5. Geçen ay, aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?**
 - a) 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.**

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az
haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla
 - b) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.**

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az
haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla
 - c) Banyo yapmak için kalkmak zorunda kaldınız.**

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az
haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla
 - d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.**

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az
haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla

e) Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız.

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az
haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla

f) Aşırı derecede üşüdünüz.

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az
haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla

g) Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz.

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az
haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla

h) Kötü rüyalar gördünüz.

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az
haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla

i) Ağrı duydunuz.

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az
haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla

j) Diğer neden(ler). Lütfen belirtiniz.

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az
haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla

6. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

çok iyi oldukça iyi oldukça kötü çok kötü

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

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az
haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla

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

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az
haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla

9. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derece problem oluşturdu?

hiç problem oluşturmadı	yalnızca çok az problem oluşturdu
bir dereceye kadar problem oluşturdu	çok büyük bir problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

bir yatak partneri/ oda arkadaşı yok diğer odada bir yatak partneri / oda arkadaşı var
partner aynı odada fakat aynı yatakta değil partner aynı yatakta

Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa, ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun.

a) Gürültülü horlama

geçen ay boyunca hiç haftada birden az
haftada bir veya iki kez haftada üç veya daha fazla

b) Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar

geçen ay boyunca hiç haftada birden az
haftada bir veya iki kez haftada üç veya daha fazla

c) Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama

geçen ay boyunca hiç haftada birden az
haftada bir veya iki kez haftada üç veya daha fazla

d) Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık

geçen ay boyunca hiç haftada birden az
haftada bir veya iki kez haftada üç veya daha fazla

e) Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız; lütfen belirtiniz:

geçen ay boyunca hiç haftada birden az
haftada bir veya iki kez haftada üç veya daha fazla

