



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞINDA UYKU HASTALIKLARI
PREVALANSI, UYKU KALİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aydanur Anatürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞINDA UYKU HASTALIKLARI
PREVALANSI, UYKU KALİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aydanur Anatürk

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serkan Özben

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MULTİPL SKLEROZ.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyoloji	3
2.1.5. Patoloji ve İmmünoloji.....	5
2.1.6. Klinik Özellikler.....	7
2.1.7. Hastalığın Klinik Tipleri.....	12
2.1.8. Tanı.....	14
2.1.9. Tanıya Yardımcı Testler.....	15
2.1.10. Tedavi	17
2.2. UYKU BOZUKLUKLARI	21
2.2.1. İnsomni	22
2.2.2. Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları	23
2.2.3. Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları	25
2.2.4. Sirkadiyen Ritm Uyku-Uyanıklık Bozuklukları.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. ÇALIŞMA TÜRÜ VE TASARIMI.....	26
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	27
3.3. ÇALIŞMADAN HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ	27
3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEK VE ANKETLER.....	27
3.4.1. Genişletilmiş özürlülük durumu ölçeği (EDSS)	27
3.4.2. Yorgunluk Şiddet Ölçeği.....	28
3.4.3. Multiple skleroz yaşam kalitesi ölçeği	28

3.4.4. Epworth uykuluk ölçeği	28
3.4.5. Beck depresyon ve anksiyete ölçeği.....	28
3.4.6. Berlin uyku anketi	29
3.4.7. Pittsburgh uyku kalitesi indeksi.....	29
3.4.8. Huzursuz Bacak Sendromu Hastalık Şiddet Skalası	29
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ.....	30
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	51
KAYNAKLAR.....	52

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden çokça faydalandığım, bana her konuda destek veren ve tezimin hazırlanmasında katkıları olan değerli tez hocam Prof. Dr. Serkan Özben'e; kliniğimizde asistan eğitimini her şeyin önünde tutan, engin bilgi ve tecrübelerini her zaman şefkat, özveri ve sabır ile aktaran, hayatım boyunca örnek olarak alacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Yasemin Biçer Gömceli, Doç. Dr. Aylin Yaman'a; eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden çokça faydalandığım ve örnek aldığım değerli hocalarım, ablalarım Doç. Dr. Fatma Genç, Doç. Dr. Ruhsen Öcal, Doç. Dr. Eylem Özaydın Göksu, Dr. Öğr. Üyesi Fikriye Tüter Yılmaz'a; asistanlık sürecimin bir döneminde birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve üzerimde büyük emekleri olan Dr. Elif Sarıönder Gencer, Dr. Özden Yener Çakmak, Doç. Dr. Fatma Kurtuluş, ve Doç. Dr. Abidin Erdal'a ve beraber çalışma fırsatı bulduğum değerli uzman abi ve ablalarım; bu zorlu eğitim sürecinde yol arkadaşlarım olan çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve 5 yıl boyunca birlikte büyüdüğüm nöroloji aileme teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, bulduğum noktada olmamda en çok emeği olan, desteklerini ve sevgilerini her zaman kalbimde hissettiğim sevgili ailem annem Muazzez, babam Nizamettin ve kardeşlerim Fatih ve Ayşenur'a ve bana her zaman destek olan sevgisi ve anlayışı ile arkamda duran yol arkadaşım sevgili eşim Gökberk'e teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

BOS: Beyin omurilik sıvısı

EDSS: Expanded Disability Status Scale

ESS: Epworth Sleepiness Scale (Epworth Uykululuk Ölçeği)

FSS: Fatigue Severity Scale, (Yorgunluk Şiddet Ölçeği)

HBS: Huzursuz bacak sendromu

ICSD-3: International Classification of Sleep Disorders-3rd edition (Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması, 3. Versiyonu)

IVMP: İntravenöz metilprednizolon

KİS: Klinik izole sendrom

MHC: Major Histocompatibility Complex

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Multiple skleroz

MSQOL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument

OKB: Oligoklonal bant

OKT: Optik koherens tomografi

ON: Optik nörit

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PEHB: Periyodik ekstremite hareket bozukluğu

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

PPMS: Primer Progresif Multiple Skleroz

RİS: Radyolojik izole sendrom

RRMS: Relapsing Remitting Multiple Skleroz

SPMS: Sekonder Progresif Multiple Skleroz

USB: Uykuda solunum bozukluğu

SSS: Santral sinir sistemi

VEP: Visual Evoked Potentials

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2017 revize McDonald kriterleri	14
Tablo 2. Birinci Basamak İlaçlar: Uygulama, yan etkiler, monitorizasyon	18
Tablo 3. İkinci Basamak İlaçlar: Uygulama, yan etkiler, monitorizasyon	19
Tablo 4. ICSD-3 Uyku Bozuklukları Sınıflaması.....	21
Tablo 5. Hasta ve kontrol demografik ve klinik özellikleri	31
Tablo 6. MS’li hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılımı.....	32
Tablo 7. MS’li hasta grubunda cinsiyete göre demografik ve klinik özellikler	33
Tablo 8. MS’li hasta grubunda depresyon şiddetine göre demografik ve klinik özellikler	34
Tablo 9. MS’li hasta grubunda anksiyete şiddetine göre demografik ve klinik özellikler	35
Tablo 10. MS’li hasta grubunda HBS varlığına göre demografik ve klinik özellikler.....	37
Tablo 11. MS’li hasta grubunda insomnia varlığına göre demografik ve klinik özellikler	38
Tablo 12. MS’li hasta grubunda kullanılan ilaca göre klinik özellikler.....	39
Tablo 13. MS’li hasta grubunda mesane disfonksiyon varlığına göre demografik ve klinik özellikler	40
Tablo 14. MS’li hasta grubunda EDSS skoru ve hastalık süresi ile diğer parametreler arasındaki korelasyon.....	41
Tablo 15. MS+HBS’li hasta grubunda HBS şiddeti ile diğer parametreler arasındaki korelasyon	42

ÖZET

Amaç: Multipl skleroz (MS) hastalarında sağlıklı popülasyona kıyasla uyku anormalliklerinin sıklığının belirlenmesi; uyku kalitesi, yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete, yorgunluk gibi sekonder engellilik oluşturabilecek parametrelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu anormalliklerin hastaların engellilik düzeyleri, hastalık süresi ve kullanılan MS tedavilerine göre farklılık olup olmadığını değerlendirmek ve bu uyku anormalliklerinin hastaların yaşam kalitesini nasıl etkilediğine ilişkin yönleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroimmünoloji Polikliniği'nde takipli, 2017 McDonald kriterlerine göre Relapsing-Remitting MS tanısı almış 18-65 yaş arası 105 hasta ve gönüllü 105 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 210 kişi çalışmamıza dahil edildi. Katılımcıların demografik verileri (yaş, cinsiyet, medeni durumu) ve hasta grubunun hastalık süresi, MS tedavisinde kullanmakta oldukları ilaçlar ve kullanılan diğer ilaçlar kaydedildi. Hastaların EDSS (Expanded Disability Status Scale, genişletilmiş özürllülük durumu ölçeği) düzeyleri muayene esnasında belirlendi. Hasta ve sağlıklı gönüllülere insomnia ve huzursuz bacak sendromu (HBS) semptomları sorgulandı. Huzursuz bacak sendromu olan hastaların HBS şiddet skalası değerlendirildi. Hasta grubunda mesane disfonksiyonu semptomları sorgulandı. Her iki gruba da Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Epworth Uykululuk Ölçeği, Berlin Uyku Anketi, Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği, MS Yaşam Kalitesi Ölçeği-54 (MSQOL-54; Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (FSS; Fatigue Severity Scale) uygulandı.

Bulgular: MS hasta grubunda insomnia (%32) ve HBS (%22), sağlıklı kontrollere kıyasla daha sık izlendi. Hasta grubunda gündüz uykululuğunda artış ve hastaların uyku ve yaşam kalitelerinin, depresyon, anksiyete, yorgunluk skorlarının daha kötü olduğu izlendi. Depresyon, anksiyete ve FSS skorları kadın hastalarda erkeklere göre daha yüksek, MSQOL-54 fiziksel, bilişsel alt boyut skorları daha düşüktü. Hastalık

süresi ve EDSS skoru ile FSS, PUKİ ve Berlin Uyku Anketi skoru arasında anlamlı pozitif yönde, EDSS skoru ile MSQOL-54 fiziksel alt boyut skoru ve MSQOL-54 toplam skoru ile negatif yönde zayıf bir korelasyon izlendi. Depresyon ve anksiyete semptomları yoğun olan hastalarda HBS ve insomni daha sık görüldü. Ayrıca bu hastalarda FSS, PUKİ skorları daha yüksek, MSQOL-54 fiziksel ve bilişsel alt boyut skorları daha düşüktü. HBS olan hastaların FSS, PUKİ skorları daha düşük, MSQOL-54 fiziksel ve bilişsel skorları daha düşüktü. HBS olan hastalarda mesane disfonksiyonu daha sık görüldü.

Sonuç: MS hastalarında uyku anormallikleri, depresyon, anksiyete, yorgunluk gibi semptomların sık görüldüğü bilinmektedir fakat bu parametrelerin birbirleriyle ilişkisi ve hastaların yaşam kalitesi üzerine etkisi yeteri kadar aydınlatılmamıştır. Eski tanı kriterlerinin kullanıldığı önceki çalışmalarda, HBS'nin MS hastalarında sık görüldüğü bildirilmiştir. Güncel tanı kriterlerini kullanarak yaptığımız çalışmamız bu sebeplerle değerlidir. MS hastalarında hastalığın uyku bozuklukları üzerine etkisini araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. MS hastalarına yönelik daha stratejik tedavilerin geliştirilebilmesi için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: multiple skleroz; uyku bozuklukları; huzursuz bacak sendromu; insomnia; uyku kalitesi; anksiyete; depresyon; yaşam kalitesi

ABSTRACT

Objective: Determining the frequency of sleep abnormalities in Multiple sclerosis (MS) patients compared to the healthy population; It was aimed to evaluate the parameters that may cause secondary disability such as sleep quality, quality of life, depression, anxiety, and fatigue. In addition, it was aimed to evaluate whether these abnormalities differ according to patients' disability levels, disease duration, and MS treatments used, and to evaluate the aspects of how these sleep abnormalities affect patients' quality of life.

Materials and Methods: A total of 210 patients, 105 patients aged 18-65 years, followed up in the Neuroimmunology Polyclinic of Antalya Training and Research Hospital and diagnosed with Relapsing Remitting MS according to the 2017 McDonald criteria, and 105 healthy volunteers, were included in our study. The demographic data of the participants (age, gender, marital status) and the duration of the disease of the patient group, the drugs they used in the treatment of MS and other drugs used were recorded. EDSS (Expanded Disability Status Scale) levels of the patients were determined during the examination. Insomnia and restless legs syndrome (RLS) symptoms were questioned to patient and healthy volunteers. RLS severity scale of patients with restless legs syndrome was evaluated. Bladder dysfunction symptoms were questioned in the patient group. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale, Berlin Sleep Questionnaire, Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory, MS Quality of Life Scale-54 (MSQOL-54), Fatigue Severity Scale were applied to both groups.

Results: Insomnia (32%) and RLS (22%) were observed more frequently in the MS patient group compared to healthy controls. In the patient group, it was observed that daytime sleepiness increased and the patients' sleep and quality of life, depression, anxiety, and fatigue scores were worse. Depression, anxiety, and FSS scores were higher in female patients than men, and MSQOL-54 physical and mental subscale

scores were lower. There was a significant positive correlation between disease duration and EDSS score and FSS, PSQI and Berlin Sleep Questionnaire scores, and a weak and negative correlation between EDSS score and MSQOL-54 physical subscale score and MSQOL-54 total score. RLS and insomnia were more common in patients with intense depression and anxiety symptoms. In addition, these patients had higher FSS and PSQI scores, and lower MSQOL-54 physical and mental subscale scores. Patients with RLS had lower FSS, PSQI scores, and lower MSQOL-54 physical and mental scores. Bladder dysfunction was more common in patients with RLS.

Conclusion: It is known that symptoms such as sleep abnormalities, depression, anxiety, and fatigue are common in MS patients, but the relationship between these parameters and their effect on the quality of life of the patients has not been sufficiently clarified. In previous studies using old diagnostic criteria, it has been reported that RLS is common in MS patients. For these reasons, our study using current diagnostic criteria is valuable. There is a need for more studies investigating the effect of the disease on sleep disorders in MS patients. More studies are needed to develop more strategic treatments for MS patients.

Key words: multiple sclerosis; sleeping disorders; restless legs syndrome; insomnia; sleep quality; anxiety; depression; life quality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sisteminin demiyelinizan, nörodejeneratif bir hastalığı olarak tanımlanan Multipl skleroz genç erişkinlerde travmatik olmayan yeti yitiminin önde gelen nedenlerinden biri olarak bilinmektedir [1]. Dünya genelinde yapılan prevalans çalışmalarında 100.000 kişide 50-300 prevalansı ile yaklaşık 2,3 milyon kişinin bu hastalık ile yaşadığı tahmin edilmektedir [2]. Genetik, çevresel ve immünolojik çeşitli faktörlerin hastalığın oluşumuna katkıda bulunduğu öne sürülmekle birlikte hastalığın kesin etyolojisi ve nedenleri hala yeterince aydınlatılmamıştır [3].

MS hastaları yürüyüş bozuklukları, görme anormallikleri, idrar ve gaita inkontinansı, ekstremitelerde uyuşma/karınalanma, ağrı, spastisite, duyuşsal semptomlar, cinsel işlev bozukluğu ve konuşma bozuklukları gibi geniş bir semptom spektrumuna sahiptirler. Ayrıca hastalığın kliniğinde çoğu zaman geri planda kalan yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel gerileme gibi belirti ve bulgular da izlenir. Fiziksel ve mental yorgunluk, hastaların yarısından fazlasını etkiler ve MS'in en yıkıcı semptomlardan biri olarak kabul edilir. Tüm bu semptomlar hastaların yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir [3]. İnsomni ve huzursuz bacak sendromu (HBS) MS'te en yaygın izlenen uyku yakınmalarını temsil eder ve yine yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkisi ve yorgunluk gibi ciddi semptomları vardır [1]. Depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bulgular da genel popülasyona göre MS'te daha sık görülür ve daha düşük yaşam kalitesi, bilişsel işlev bozukluğu ve yüksek intihar riski ile ilişkilidir [4].

Özellikle kısıtlı poliklinik sürelerinde klinisyenlerin hastalığın potansiyel destrüktif primer sorunlarına ağırlık vermesi, sekonder özürlülük oluşturan bu tabloların gözardı edilip tanınmamasına yol açmaktadır. MS hastalarında uyku anormallikleri, depresyon, anksiyete, yorgunluk gibi semptomların sık görüldüğü bilinmektedir fakat bu parametrelerin birbirleriyle ilişkisi ve hastaların yaşam kalitesi üzerine etkisi henüz yeterince araştırılmamıştır. Çalışmamız, önceki çalışmalardan farklı olarak kısmen daha geniş hasta ve kontrol grubuyla bu semptomların birbiriyle ilişkisini ve güncel tanı kriterleriyle MS hastalığında sık görülen uyku bozukluklarının prevalansını değerlendirmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

2.1.1. Tanım

Dünya genelinde en yaygın görülen nörolojik hastalıklardan biri olan Multipl skleroz (MS) birçok ülkede genç erişkinlerde travmatik olmayan nörolojik sakatlığın önde gelen nedenlerinden birini oluşturur [5]. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artan MS insidansı ve prevalansına rağmen hastalığı kesin etyolojisi ve nedenleri hala belirsizliğini korumaktadır [6]. Santral sinir sisteminin (SSS) beyaz cevherinde fokal demiyelinizan plakların oluşumu ile karakterize, inflamatuvar demiyelinizan bir hastalık olarak kabul edilen MS hastalığının patolojik spektrumunun çok daha geniş olduğu bilinmektedir [7].

2.1.2. Tarihçe

Multipl sklerozu düşündüren en erken tanım, vatican arşivlerinden edinilen bilgiye göre on dördüncü yüzyıla dayanmaktadır. Hollanda'da yaşamış olan St. Lidwina isimli bir gencin on altı yaşında, tekrarlayan denge kaybı, güçsüzlük, görme bozukluğu atakları yaşadığı belirtilmiş ve bağlı olduğu kilise rahibi tarafından hastalığının tanrıdan geldiğine ikna edilerek başkaları için acı çekmeyi bir görev olarak kabul ettiği belirtilmiştir. Yaklaşık 300 yıl sonra İngiltere Kralı III. George'un gayrimeşru torunu Augustus d'Este, geçici görme bozukluğuyla başlayan ardından yürüme bozukluğu ve ekstremitte kuvvetsizliği ataklarıyla devam eden şikayetlerini tariflemiş ve hastalık sürecini 26 yıl boyunca tuttuğu günlüğünde kaydetmiştir ancak o dönem klinik tablo tam anlamıyla tanımlanamamıştır. Hastalığın ilk modern klinik tanımı Charles-Prosper Ollivier d'Angers tarafından 1824'de yapılmış, ilk patolojik tanımı ise 1838'de İskoçya'da Robert Carswell tarafından yapılmıştır ancak Carswell,

sinir sisteminde yaygın olarak izlenen bu lezyonların klinik tanımını yapamamıştır. 1849'da Alman patolog Friedrich Von Frerichs, multipl sklerozun klinik ve patolojik tanımları sentezleyerek Hirnsklerose (beyin sklerozu) adını verdiği bir hastalık tanımlamıştır. 1868 yılında Fransız nörolog Jean Martin Charcot ise tüm bu veriler eşliğinde topladığı 33 vaka ile MS'in klinik ve patolojik tanımını "Sclerose en plaque" olarak yapmış ve hastalığın tanımlanmasına büyük katkı sağlamıştır [8].

2.1.3. Epidemiyoloji

MS, kadınlarda daha sık görülen ve genellikle 20-40 yaş arası genç erişkin bireyleri etkileyen bir hastalıktır [9] ve dünya genelinde 2 milyondan fazla kişinin bu hastalık ile yaşadığı bilinmektedir [5]. MS prevalansı, ülkeler arasında büyük farklar göstermekle birlikte 100.000 kişide 33'tür. Coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösteren hastalık prevalansı en yüksek Kuzey Amerika ve Avrupa'da (sırasıyla 140/100.000 ve 108/100.000 ile), en düşük ise Asya ve Sahra altı Afrika ülkelerindedir (sırasıyla 2,2/100.000 ve 2,1/100.000) [10]. Hastalık genellikle 15-45 yaşları arasında klinik olarak belirgin hale gelse de tüm vakaların %2-7,5'inde 15 yaşında önce, yine tüm vakaların %0,2-0,7'sinde bebeklik ve erken çocukluk döneminde başlangıç gözlenmiştir [11, 12]. Ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarına baktığımızda Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada MS prevalansı 43,2/100.000 olarak bulunmuştur [13].

2.1.4. Etyoloji

a. Genetik etkenler: Etyolojide hem genetik alt yapının hem de çevresel maruziyetlerin suçlandığı MS'in etyopatogenezi oldukça karmaşıktır [14]. Hastaların etnik köken ve aile öyküleri ile hastalık gelişimi arasındaki ilişki göz önüne alındığında genetik duyarlılığın MS gelişmesinde oldukça önemli olduğu görülmektedir [15]. Etkilenen bir akrabası olan bireylerde, yaşam boyu hastalık riskinin, etkilenen akraba ile birey arasında paylaşılan genetik bilgi miktarı ile orantılı olarak kabaca arttığı dikkat çekmektedir. Genetik olarak %12,5 benzerlik taşıyan

üçüncü derece akrabaların %1'den daha az, %25 genetik benzerlik taşıyan teyzeler, amcalar gibi ikinci derece akrabaların yaklaşık %1-2 MS geliştirme riski olduğu görülmüştür. Kardeşler, ebeveynler veya MS'li bireyin çocukları gibi %50 genetik benzerlik taşıyan birinci derece akrabaların yaklaşık %2-5, genetik olarak %100 benzer monozigotik ikizlerin ise yaklaşık %25-30 MS geliştirme riski olduğu görülmüştür. Bu bilgiler ışığında MS patogeneğinde sadece çevresel olayların değil genetik duyarlılığın da kritik öneme sahip olduğu anlaşılmaktadır [16]. MHC (Major Histocompatibility Complex) bölgesi içindeki antijen sunan molekülleri kodlayan genler, MS için genetik riskin en büyük payını oluşturmaktadır [15]. Yapılan çalışmalarda DRB1*15 ve DQB1*06:02 genlerinin MS riskini artırdığı, DRB1*01, DRB1*09, DRB1*11, DRB1*12 ve DRB1*16 genlerinin MS açısından koruyucu olduğu gösterilmiştir [17].

b. Epstein-Barr Virüsü: Birçok hastalığın etyolojisinde rol alan viral ajanların MS ile ilişkisini araştırmak adına pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan araştırmalar arasında MS gelişiminde risk faktörü olarak tutarlı kanıtlara sahip tek viral ajan Epstein-Barr virüsüdür [10].

c. Ultraviole Işıma Maruziyet ve D vitamini: Yüksek enlemlerde yaşayanlarda MS hastalığının daha sık görüldüğü, güneş ışığı ve D vitamini eksikliğinin bu ülkelerde MS riskini artırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir [18, 19]. Güneş ışını aynı zamanda deride D vitamini sentezlenmesinde rol oynadığından bu iki faktörün MS geliştirme olasılığı üzerindeki bağımsız etkilerini incelemek güçtür [14]. D vitamini takviyesinin MS hastalarında relaps riskini azalttığını gösteren kısıtlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte bu konuda daha fazla bilgi edinilinceye kadar MS hastalarına vitamin eksikliğini düzeltecek ılımlı bir fizyolojik dozda D vitamini takviyesi önerilmektedir [19].

d. Sigara: Sigara içmenin MS için bir risk faktörü olduğu artık bilinmektedir [14] ve 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada doza bağımlı olarak riskin arttığı gösterilmiştir [20]. MS'in hem gelişimini hem de ilerlemesini hızlandırdığı saptanan sigaranın ayrıca hastalığın Relapsing-Remitting Multiple Skleroz (RRMS)'den Sekonder Progresif Multiple Skleroz (SPMS)'ye

ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tanı konulduktan sonra sigarayı bırakmaları konusunda hastalar teşvik edilmelidir [21].

e. Hormonlar: Gebelik'te nispeten az olan atak riskinin gebelik sonrası artış göstermesinin progesteron ve östrojen düzeylerindeki hormonal dalgalanmalar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle MS atak riskinin en az olduğu üçüncü trimesterde progesteron düzeyleri artar ve gebelik sonrası hızla düşer [22, 23]. Ayrıca, kadınlarda yaygın östrojen formu olan östradiol hormonunun MS açısından zararlı olduğu, gebe kadınlardaki yaygın östrojen formu olan östriol hormonunun ise koruyucu etki yapabileceği ileri sürülmüştür [24].

f. Diğer nedenler: MS geliştirme riski ile ilişkili birçok çevresel faktör olduğu bildirilmiştir ancak bunlardan yalnızca birkaçı için yeterince güçlü kanıt vardır [14]. Birkaç kohort ve vaka kontrol çalışmasında, obezite ve MS riski arasında ilişki gösterilmiş ve adolesan dönemde obezitenin engellenmesiyle MS gelişme riskinin azaltılabileceği bildirilmiştir [25, 26]. Vardiyalı çalışmanın MS riski üzerindeki etkisini inceleyen birkaç çalışmada genç yaşta vardiyalı çalışma ile MS gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir [27]. Bazı çalışmalarda organik çözücülere maruz kalmanın MS riski ile ilişkili olabileceği söylenmiştir [27]. Bağımsız iki toplum temelli vaka kontrol çalışmasında günlük 900 ml'yi aşan kahve tüketimiyle MS riskinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir ancak literatürde kahve tüketimi ve MS riski ile ilişkili herhangi bir tavsiyeyi destekleyecek kadar yeterli kanıt bulunmamaktadır [28].

2.1.5. Patoloji ve İmmunoloji

MS'in karakteristik özelliği SSS'de oligodentrosit hasarıyla birlikte demiyelinizan plakların varlığıdır. Öncelikle, perivenüler alanda başlayan inflamasyon sonucu oluşan infiltratlarda, CD8-T hücrelerinin baskın olduğu T lenfositler, daha az oranda B hücreleri ve plazma hücreleri bulunur. İnflamasyonun sonucunda oligodentrosit hasarı ve demiyelinizasyon gelişir. Benzer perivenöz ve demiyelinizan lezyonlar, sadece beyaz maddede değil, serebral ve serebellar korteks, beyin sapı çekirdekleri ve omuriliğin gri maddesi dahil olmak üzere gri maddede de oluşur [29].

Hasar sonucu tamamen kaybolan miyelinlere rağmen aksonlar, hastalığın erken evrelerinde nispeten korunur; ancak hastalık ilerledikçe geri dönüşsüz aksonal hasar gelişir [6]. Hastalığın ilerleyici aşamasında beyin ve omuriliği etkileyen, yaygın nörodejeneratif değişiklikler sonucunda, beyin dokusu kaybı ve atrofi görülür [29].

Aktif lezyon; Akut MS ve RRMS gibi erken hastalık evrelerinde sık görülün bu lezyonlarda merkezde aktive makrofajlar, çevresinde migroglialar yoğun olarak görülür. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu, miyelin kaybı ve parankimal ödem tipiktir. Nihayetinde oligodendrosit apoptozu ve yıkımı görülür.

İnaktif lezyon; Aktif plaklardan farklı olarak hiposellülerdir ve gliosis görülür. Keskin sınırlı olan bu lezyonlarda yoğun bir fibril skar dokusu, demiyelinizan aksonlar arasındaki boşluğu doldurur. İnaktif lezyonlarda da kronik demiyelinizan aksonların devam eden ölümünü gösteren düşük derecede akut aksonal hasar vardır [29].

Aktif MS plakları heterojenite gösterir ve 4 farklı paternde görülür; sınırları belirgin olan Patern 1’de lezyon merkezinde venüller bulunur, T hücreleri ve makrofajlar çoğunluktadır ve miyelin kaybı görülür. RRMS hastaları genelde bu paterne sahiptir. Hastalarda en çok rastlanan aktif plak paterni olan Patern 2’de, Patern 1’de gözlemlenen bütün immunopatolojik bulgulara ek olarak antikor ve kompleman aracılı inflamasyon görülür. Patern 3’te, inflamasyon alanında T hücreleri, makrofajlar ve aktive mikroglialar izlenir. Miyelin kaybında özellikle miyelin ilişkili glikoprotein (myelin associated glycoprotein;MAG) ve oligodendrosit kaybı izlenir. Apoptozise ait bulgular görülür. Lezyon sınırları belirgin değildir. PPMS hastalarında gözlenen patern 4’te ise inflamasyon yanı sıra özellikle oligodendrosit kaybı mevcuttur ancak bu grupta apoptozis bulguları görülmez [30].

SSS’de gelişen hasar için 2 teoriden bahsedilir. İlkinde otoimmün hasarın öncelikle SSS’de başladığı ve oluşan hasar sonucu ortaya çıkan otoantijenlerin alt birimlerinin periferik immün yanıtı harekete geçirdiği öne sürülmektedir. Diğer teoride ise viral antijenle benzerlik sebebiyle otoantijenin periferde uyarıldığı ve KBB (kan beyin bariyeri) hasarı ile birlikte miyelin kılıfa karşı yanıt geliştiren immün sistem hücrelerinin SSS’ye geçerek inflamasyonu başlattığı düşünülmektedir [31].

Demyelinizan plaklarda bol miktarda CD4+ ve CD8+ T lenfositler, makrofajlar, mikrogial hücre aktivasyonu, daha az oranda B lenfositler ve diğer immun hücreler bulunmaktadır [32]. CD4+ T hücre alt tiplerinden olan CD4+ T helper 17 (Th17) hücrelerinin MS'in demiyelinizan lezyonlarında yoğun olarak bulunduğu gösterilmesi ve Th17 hücreleri ile ilişkili yolakların hastalık patogenezi ile anlamlı bulunmasıyla birlikte bu hücrelerin MS'in patogenezinde önemli bir rol üstlendiği anlaşılmış, ardından interlökin-17 (IL-17) aracılığıyla mikrogia ve makrofaj aktivasyonuna neden olarak inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir [33, 34]. MS'te aksonal hasarın CD8+ T hücreleri ile ilişkili olduğu, düşünülmekte [35], immun homeostazı sağlayan regülatör T hücreleri (Treg)'nin ise fonksiyonlarında kayıp olduğu bilinmektedir [36].

Anti-CD20 antikorları ile yapılan tedavilerde başarılı sonuçlar elde edilmesiyle birlikte hastalık immunogenezinde B hücrelerinin de rolü olduğu anlaşılmıştır. MS'li bireylerde SSS'de anormal oranda artmış antikorların, artmış immunglobulin sentezi ve BOS'ta (beyin omurilik sıvısı) OKB (oligoklonal bant) varlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir [36].

MS'in erken döneminde inflamasyonun daha baskın olduğu, progresif dönemde ise inflamasyondan bağımsız nörodejeneratif sürecin baskın olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ve bu dönemde, antiinflamatuvar tedavilerin etkisinin kısıtlı olduğu vurgulanmaktadır. Erken dönemde gelişen yeni atakların ağırlık ve sıklığı, hastalığın progresif döneme geçiş süresini de olumsuz etkilemektedir [37].

2.1.6. Klinik Özellikler

MS'te gelişen semptom ve bulgular hastalar arasında değişkenlik göstermekle birlikte klinik tablo, SSS'de tutulum bölgesine göre akut nörolojik kötüleşme ve iyileşmeler ya da nörolojik bulguların yavaş ilerlemesi şeklinde olabilir. MS'in oldukça geniş olan klinik spektrumunda en sık görülen belirtiler; duyuşsal anormallikler, ekstremitte kuvvetsizliği, görme bozukluğu, ataksi, nistagmus, mesane işlev bozukluğu, yorgunluk, vertigo, bilişsel etkilenme vb. olarak sayılabilir ve bu belirtiler mono veya polisemptomatik olabilir. [38]. Hastaların çoğunda günler içinde artarak ortaya çıkan belirti ve bulgular, yaklaşık 2-6 hafta sürer ve sonrasında düzelir. Sıklıkla tam düzelme görülen hastaların bazılarında atak sekeli kalabilir [39].

MS belirtileri hastalığın seyri sırasında dalgalanma gösterebilir. Hastada yoğun egzersiz, araya giren enfeksiyonlar sonucu gelişen ateş vb. durumlarda vücut ısısının artışı ile geçirilmiş atak belirtileri tekrarlayabilir veya mevcut belirtiler kötüleşebilir. Demiyelinize aksonların ileti hızı normal miyelinli aksonlara göre daha yavaştır, ısıya duyarlı olan aksonal iletim, ısı artışı ile daha da yavaşlar. Uhthoff fenomeni olarak adlandırılan bu durum atak ile karıştırılmamalıdır.[40].

a. Duyusal Belirtiler: MS seyri sırasında birçok hastada hem negatif (hipoestezi) hem pozitif (hiperestezi, dizestezi, parestezi) bulgu olarak görülebilen duysal belirtiler MS'in en sık belirtilerindendir [38]. Hermann Oppenheim'ın "useless hand" kullanılmayan el sendromu olarak tarif ettiği tablo MS için oldukça özgül bir belirtidir. Bu tabloda servikal spinal kordun posterior kolonunda veya ilgili arka kök girişindeki demiyelinizan plak nedeniyle izole proprioseptif duyu kaybı mevcuttur ancak dokunma duyusu korunmuştur, motor ve serebellar muayene normaldir [41]. Lhermitte bulgusu, servikal posterior kolonda bulunan demiyelinizan plağın aksonu komprese etmesine bağlı olarak başın fleksiyona getirilmesi ile ortaya çıkan medulla spinaliste yukarıdan aşağıya ve kollara yayılan ani, kısa süreli elektriklenme hissidir. Hastaların 1/3'ünde görülen bu tablo anatomik olarak medulla spinalis arka kordon tutulumunu düşündürür ve diğer servikal patolojilerde de izlenebildiğinden MS için patognomik değildir [42].

b. Ağrı ve paroksizmal semptomlar: Ağrı MS'in karakteristik belirtileri arasında bahsedilmese de hastaların %65'i hastalık seyri sırasında akut veya kronik ağrı tarif ederler [43]. MS hastalarında ekstremitte ağrısı, trigeminal nevralji, Lhermitte bulgusu, ağrılı tonik spazmlar, sırt ağrısı ve baş ağrısı dahil olmak üzere farklı ağrı türleri görülebilmekle birlikte hastalar daha sıklıkla alt ekstremitelerdeki dizestetik ağrılardan yakınırırlar. Trigeminal nevralji de MS'de nispeten daha sık görülür ve %11-31'i bilateraldir [44]. Bir çalışmada trigeminal nevralji olgularının %14'ünde MS'in başvuru semptomu trigeminal nevralji olarak görülmüştür [45]. Ani başlayan, kısa süreli, stereotipik ataklar şeklinde görülen paroksizmal belirtiler, MS hastalarında hastalık seyri sırasında %1,6-17 arasında rapor edilmiştir ve bunların %24'ünde hastalığın ilk belirtilerini oluşturmuştur. MS seyri sırasında tanınması her ne kadar

kolay olsa da, MS'in ilk belirtisi olarak ortaya çıktıklarında tanıyı önemli ölçüde zorlamaktadırlar. Paroksizmal semptomlar; motor semptomlar (paroksizmal diskinezi, myokimi, hemifasial spazm, paroksizmal güçsüzlük), duyuusal semptomlar (Lhermitte bulgusu, paroksizmal kaşıntı, paroksizmal pelvik ağrı, trigeminal nevralji) ve beyin sapı veya serebellum ile ilgili bozukluklar (otonomik disfonksiyon, diplopi, görsel uyarılmış bulantı ve kusma, vertigo, dizartri ve ataksi) olarak sıralanabilir [46].

c. Motor bulgular: Hastalarda paraparezi, hemiparezi, monoparezi veya quadriparezi olarak görülebilen motor bulgular, kortikobulbar ve kortikospinal yollar dahil olmak üzere çeşitli yolların tutulumundan kaynaklanır. Alt ekstremitte tutulumu olmaksızın bilateral üst ekstremitte güçsüzlüğünün olması MS kliniğinde son derece nadir olduğundan bu tabloda alternatif bir tanı düşünülmelidir. Canlı refleksler ve ekstansör plantar yanıtlar gibi diğer piramidal bulgular ortaya çıkabilir. İlk başvuruda spastisite bulunmayabilir, ancak ilerleyen zamanlarda hastaların %70-80'inde ortaya çıkmaktadır [47].

d. Görsel bulgular: Akut demiyelinizan optik nöropati, %20 hastada MS'in başlangıç belirtisidir ve hastaların yarısından fazlası hayatı boyunca en az bir defa optik nörit (ON) atağı geçirmektedir [48]. Genellikle tek taraflı, göz hareketleri ile artan ağrıyla karakterize bu tabloda özellikle renkli görmede bozulma izlenir ve çeşitli derecelerde skotomlar görülebilir [49]. Muayenede relatif afferent pupil defekti gözlenir. Medial longitudinal fasikülü tutan bir plak varlığında internükleer oftalmopleji (INO) gelişebilir [48]. Ayrıca MS seyri sırasında bilateral INO, abduzens sinir paralizisi, vertikal bakış kusuru, skew deviasyon, nistagmus, vestibulo-oküler refleksin etkilenmesi, dorsal orta beyin sendromu gibi çeşitli oküler bozukluklar da görülebilir [50].

e. Yorgunluk: Hastalarının neredeyse %80'ini etkileyen yorgunluk MS'in en yaygın izlenen semptomlarından biridir ve hastaların %55'i bunu yaşadıkları en kötü semptomlardan biri olarak ifade etmektedir. MS'teki yorgunluk, belirgin bir neden olmadan gelişen ve MS'e özgü olan primer yorgunluk ve MS ile ilişkili diğer durumlara bağlı gelişen sekonder yorgunluk olarak ikiye ayrılabilir. Patofizyolojisi

oldukça karmaşık olan ve henüz tam olarak anlaşılamayan MS'in primer yorgunluğunda, patofizyolojideki en önemli rol santral anormalliklere bağlı gibi görünse de patofizyolojide hem santral hem periferik (örn. kas yorgunluğu) mekanizmalar rol oynamaktadır.. Yapılan birçok nörofizyolojik çalışmanın sonucunda MS'te santral yorgunluğun fizyopatolojisinin, talamus, bazal ganglionlar ve frontal korteksi içeren, lezyonlardan etkilenebilen ve/veya inflamasyonla işlevleri değişebilen karmaşık devrelerin işlev bozukluğuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kronik yorgunluk sendromu olan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmadan yola çıkılarak yorgunluğun patogenezinde oksidatif stresin rolü olabileceği belirtilmiştir. Yine bazı çalışmalarda hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın düzensizliği, yüksek ACTH, düşük serum dehidroepiandrosteronun yorgunluğun patogeneziyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Sekonder yorgunlukla ilgili olarak, fiziksel veya zihinsel güç ve kapasiteyi etkileyen ilaçlar, ruh hali ve uyku bozuklukları dahil olmak üzere diğer birçok faktör, MS'teki yorgunluğun fizyopatolojisini etkileyebilir. Uyku bozuklukları, sekonder yorgunluğun önde gelen bir nedeni olarak kabul edilse de, yorgunluktan muzdarip MS hastalarında bunların yaygınlığı, doğası ve önemi geniş ölçüde yeterince temsil edilmemektedir. Yetersiz uyku ve yorgunluk arasındaki kesin ilişki hala araştırılmaktadır. İnflamatuvar mediyatörlerin hücrel sirkadiyen saat ağlarında yer alan genlerin ekspresyonu üzerindeki etkilerine ilişkin artan bilgi, MS'te hem uyku bozuklukları hem de gündüz uykululuğu için bir açıklama sağlayabilir. Ayrıca, bir görevin gerçekleştirildiği ortam koşullarının da göz önünde bulundurulması gerekir: Oda ve vücut ısısı, dehidrasyon ve mekandaki bireyin konfor düzeyi, yorgunluk üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Sıcak ortamlar MS'li hastaların fiziksel yeteneklerini etkilediği için bu faktörler MS ile ilgilidir [51].

f. Bilişsel etkilenme: MS seyri sırasında %40-70 oranında bilişsel etkilenme izlenebilmektedir. Daha sık olarak bilgi işleme hızında yavaşlama, yürütücü işlev kaybı ve bellek sorunları ortaya çıkar [52]. Hastaların lezyon yükü ve atrofi derecesi ile kognitif etkilenme ilişkilidir ve progresif formlarda RRMS formuna göre daha sık izlenir [53].

g. Duygulanım Bozuklukları: Depresyon ve anksiyete genel popölasyona göre MS'te daha sık olarak izlenir ve daha düşük yaşam kalitesi, bilişsel işlev bozukluğu ve yüksek intihar riski ile ilişkilidir [4]. MS'te depresyonun yıllık prevalansı %20 oranında görülürken yaşam boyu prevalans oranı %50'ye yaklaşmaktadır. Lezyon yeri ve depresyon gelişimi arasında yakın bir ilişki olduğuna dair güçlü kanıtlar olmasa da, depresyonun daha çok sol ön temporal/parietal bölgede gelişen nöropatolojilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir [54]. Depresyondan daha nadir görülmekle birlikte bipolar bozukluk, anormal gülme ağlama atakları ve öfori de MS hastalarında görülebilir [55].

h. Mesane, barsak ve cinsel işlev bozuklukları: Mesane problemleri MS başlangıcında çok sık görülmese de hastalık seyrinde (%78) oldukça sık görülen bir problemdir. Detrusor-sfinkter fonksiyonunun nörolojik kontrolünde meydana gelen sorunlar nedeniyle oluşan detrusor aşırı aktivitesi, detrusör hipokontraktilitesi ve/veya detrusör-sfinkter dissinerjisi nedeniyle alt üriner sistem disfonksiyonları gelişir [56]. Barsak problemlerinin tahmini prevalansı değişmekle birlikte genel olarak barsak semptomlarının %46-68 ve kabızlığın ise %43 oranında görüldüğü söylenebilir. Fekal inkontinans barsak sorunları arasında en rahatsız edici sorundur. Rektal duyu kaybı sonucunda veya ilaçlarla tetiklenebilir [57]. Erkeklerin %91'inin erektil disfonksiyondan etkilendiği, kadınların %56-72'sinin cinsel sorunlar yaşadığı bildirilmiştir. Yaşanan sorunlar sadece MS'te meydana gelen otonomik disfonksiyon ile açıklanamaz, çok faktörlüdür ve yorgunluk, libido kaybı, düşük ruh hali, spastisite, mesane kontrol kaybı ve normal duyu kaybı ile ilgili sorunları içerebilir [57].

i. Epilepsi: MS seyri sırasında epileptik nöbet görülme prevalansı %2,3 olarak bulunmuştur. Nöbetlerin kortikal/jukstakortikal demiyelinizan lezyonlara sekonder geliştiği tahmin edilmektedir [58].

j. Uyku bozuklukları: Uyku bozuklukları genel popölasyonda yaygın görülür, ancak MS hastalarında daha sık olabilir [59]. MS hastalarında uyku bozukluklarının prevalansı %47-62 arasında değişmektedir [60]. Uyku bozukluğunun patofizyolojisi net olarak anlaşılamamıştır [3]. Sirkadiyen ritim bozuklukları ve artan proinflatuar

sitokin seviyeleri, MS hastalarında uyku homeostazını etkileyen potansiyel oyuncular olarak kabul edilmiştir. İmmünoterapide olduğu gibi ilaca bağlı yan etkiler ve lezyon yükü gibi diğer faktörler, normal uyku düzeninin bozulmasına katkıda bulunabilir [61]. Bir çalışmada, MS'li kişilerin yaklaşık üçte birinin uyku için haftada 2-3 kez ilaç kullandığı bulunmuştur ki bu genel popülasyona kıyasla oldukça yüksektir [62].

Kötü uyku kalitesinin MS hastalarında yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir ve genel hastalık yüküne daha da katkıda bulunabilir. Uyku anormalliklerinin doğası çok faktörlü etiyolojilere sahiptir ve önemli ölçüde hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Düşük kaliteli uykunun hastaların yaşamındaki kaçınılmaz etkisi olarak gündüz uyku hali, bilişte bozulma, duygudurum dalgalanmaları ve hastanın ailesi, arkadaşları ve bakıcıları ile olan ilişkisini etkileyen davranışsal sorunlar gibi çeşitli semptomlar sayılabilir. Yeterli ve onarıcı uyku eksikliği hastalarda zihinsel ve fiziksel yorgunluğun gelişimine neden olarak yaşam kalitesini etkiler. Uyku ve yorgunluk gelişimi arasındaki bu bağlantının, MS ile ilişkili tüm semptomların karışımı olan genel sakatlığın gelişmesine kötü bir arka plan sağladığı öne sürülmüştür, ancak bu konudaki araştırmalarda tutarlı bulgular kısıtlıdır [3].

2.1.7 Hastalığın klinik tipleri

2013 yılında Lublin ve arkadaşları tarafından MS klinik tipleri üç başlık altında tanımlanarak revize edilmiştir; klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (kötüleşen) MS. Bu revizyonda özellikle hastalık aktivitesi (atak gelişimi, MRG'de lezyon aktivitesi) veya hastalığın ilerlemesi/özürlülüğün giderek artması alt tipleri belirlemede önem kazanmıştır. Daha önceleri tanımlanan progresif relapsing terimi artık kullanılmamaktadır, bu hastalar progresif-aktif hastalar grubu içinde ele alınmaktadır. KİS terimi MS fenotipleri arasında yerinin alırken radyolojik izole sendrom (RİS), hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak değerlendirilmemiştir [63].

a. Radyolojik İzole Sendrom: 2009 yılında Okuda ve arkadaşları tarafından insidental olarak MRG'de (manyetik rezonans görüntüleme) MS benzeri lezyonları olan ancak klinik bulgu ve semptomu olmayan hastalar radyolojik izole sendrom olarak tanımlamıştır [64]. Asemptomatik omurilik lezyonları, gadolinyum tutan

lezyonlar veya pozitif BOS bulguları, nihai bir MS tanısı olasılığını artırır. MS'i düşündüren bariz klinik belirti veya semptomları olmayan bir RİS hastası prospektif olarak izlenmelidir. Prospektif RİS kohortlarından daha fazla bilgi elde edilene kadar, RİS ayrı bir MS fenotipi olarak düşünülmemelidir [63].

b. Klinik İzole Sendrom: KİS, zamanda yayılım kriterlerini henüz karşılamamış ancak MS olabilecek inflamatuvar demiyelinizan özellikler gösteren bir hastalığın ilk klinik sunumu olarak kabul edilmektedir [63].

c. Relapsing Remitting Multiple Skleroz: Akut atakları izleyen tam veya tama yakın düzelme dönemleri olan %80-85 oranıyla en sık izlenen MS formudur. Genç kadınlarda daha sık görülmekle birlikte atak sıklığı ortalama 2 yılda birdir. Klinik olarak tam düzelen ya da sekel bırakan atakların olduğu ve/veya MRG'de T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesi olarak tanımlanan aktif RRMS ve non-aktif RRMS olarak ikiye ayrılabilir [63].

d. Progresif Seyreden MS: Hastalık seyri sırasında özür lülüğün eklendiği MS formudur. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık bir erken dönem sonrasında atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu ancak özür lülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici bir dönem gözlenebilir, başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da devamlı bir özür lülük artışı gözlenebilir veya iyileşme görülmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir.

1-Aktif, progresif, 2-Aktif, non-progresif 3-Non-aktif, progresif 4-Non-aktif, non-progresif (stabil hastalık) olarak 4 alt gruptan bahsedilir.

Aktif hastalık; klinik olarak tamamen düzelen veya sekel bırakan atakların olduğu ve/veya MRG'de T1 incelemelerde kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyonların gelişmesi olarak tariflenmektedir.

Klinik progresyon; iyileşme olmadan, belirli bir süre boyunca (1 yıl) sürekli artan, nesnel olarak belgelenen nörolojik fonksiyon bozukluğu/yetersizliği olarak tanımlanmaktadır.

Benign MS; seyrek olan ve ciddi sekel bırakmayan ataklar ile karakterize, MRG'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır.

Hastalık başlangıcından 15 yıl sonra EDSS skorları ≤ 3 olan hastalar bu kategoride kabul edilir [63].

2.1.8 Tanı

MS tanısındaki temel prensip, SSS’de bulunan lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özellikteki alternatif hastalıkların dışlanmasıdır. Klinik bulgusu olmayıp sadece MRG bulguları olan radyolojik izole sendrom olarak tanımlanan olgular, MS olarak kabul edilmemekte ancak 1/3’ü 5 yılda MS’e dönüştüğü için RİS olgularına klinik ve radyolojik takip önerilmektedir. MS tanısını kesinleştirecek patognomonik bir klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığı için tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. İlk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiş, daha sonra elde edilen yeni veriler, gelişen teknolojiler nedeni ile “International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis” 2016 ve 2017’de 2 kez toplanarak McDonald 2010 kriterlerini güncellemiş ve 2017 revizyonunu (Tablo1) yayınlamışlardır [65].

Tablo1:2017 revize McDonald kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgu veren lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok ¹
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak ²	Yok ¹
≥ 2 atak	1	SSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ³ ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ⁴ ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ⁵ varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ³ ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ⁴ ile zamanda

Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ⁵ varlığı Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon • Spinal kordda ≥ 2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı
------------------	---	--

1 : Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

2 : Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demiyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

3 : MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2 'sinde ≥ 1 lezyon olması.

4 : MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

5 : BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer. MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

2.1.9 Tanıya Yardımcı Testler

a. Manyetik rezonans görüntüleme: McDonald kriterleri 2017 revizyonunda MS şüphesi olan tüm hastalara beyin MRG çekilmesi önerilmektedir. Spinal MRG mutlak gerekli görülme de spinal kord tutulumu ile başvuranlarda, primer progresif seyir gösterenlerde, MS'in daha nadir görüldüğü popülasyonlarda, beyin MRG ile tanı kriterlerinin tam karşılanmadığı hastalarda önerilmektedir [65]. MRG, MS tanısında hastalığın zaman ve mekanda yayılımını göstermede faydalıdır. Lezyonların özelliklerinin MS için MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in MS) tarafından tanımlanan özelliklere benzemesi yol gösterici olabilir bu sebeple hastalara konvansiyonel MRG sekanslarının (T2-ağırlıklı sekans, T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery [FLAIR] sekans, pre-kontrast ve post-kontrast T1-ağırlıklı sekanslar) çekilmesi önerilmektedir [66].

b. Beyin omurilik sıvısı incelemeleri: MS hastalarında BOS'ta OKB saptanması ve IgG indeks yüksekliği önemli bir parametredir ve intratekal IgG sentezini gösterir. IgG indeksi, BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyleri oranına bölünmesi ile elde edilir. 0,70 üzerindeki değerler artmış oranı gösterir. OKB, intratekal IgG sentezinin kalitatif göstergesidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü IgG indeksinden daha fazladır. OKB, MS'in başlangıcında negatif olup ilerleyen dönemlerde pozitif olabilir. Pozitif saptandıklarında bir daha kaybolmazlar. OKB'nin BOS'ta pozitif, serumda negatif olması (pattern 2), ya da BOS'ta serumdan daha fazla band gözlenmesi (pattern 3) SSS'de immünolojik aktivasyonun olduğunu gösterir. MS olgularının %90'ından fazlasında OKB pozitifliği gözlenir. BOS'un rutin tetkiklerinin MS tanısına katkısı yoktur ama ayırıcı tanı açısından önemlidir. Bu nedenle mutlaka yapılmalıdır. MS hastalarında BOS berrak görünümündedir. BOS basıncı, klor ve şeker düzeyi normaldir. Olguların 2/3'ünde protein düzeyi normaldir, 1/3'ünde (0,5-0,7 g/L) hafif düzeyde yüksek saptanabilir. BOS'ta hücre sayısı 0-20/mm³tür ve genellikle lenfositir. >50/mm³ hücre izlendiğinde ayırıcı tanı tekrar gözden geçirilmelidir [67].

c. Uyandırılmış Potansiyeller: MS tanısında eskisi kadar yaygın kullanılmamakla birlikte, klinik bulgulara yansımayan lezyonları ortaya çıkararak zaman ve mekanda yayılım kriterlerine katkıda bulunurlar. VEP'te (Visual Evoked Potentials) dalga morfolojisinin korunarak p100 latansında uzama izlenmesi bir demiyelinizan sürecin işareti olarak kabul edilmiştir. Amplitüd düşüklüğünün de aksonal hasarın değerlendirilmesinde katkı sağladığı bildirilmiştir. MS'te VEP anormallliği, başlangıçtaki nörolojik belirti ve semptomlardan bağımsız olarak, hastalık süresine ve seyrine göre farklılıklar ile %85'e kadar bildirilmiştir, progresif MS'te %90'a ulaşırken klinik izole sendromda %25-50 arasında değişir. VEP'in ayrıca tedavi izleminde de yeri vardır. Ayrıca üst ve alt ekstremiteler için medyan ve tibial somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel (SEP) incelemeleri, spinal yerleşimli lezyonların tanımlanmasında katkıda bulunabilirler [67, 68].

d. Optik koherans Tomografi: Optik koherens tomografi (OKT), son yıllarda MS hastalarında yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir. OKT, düşük

koherens interferometreyle fundusa gönderilen ışığın retina katmanlarının kalınlığına orantılı olarak değişen hızda geri yansımaları ve cihaz tarafından yansıyan ışığın ölçülmesi prensibine dayanır. OKT ile optik sinir incelemesinin histopatolojik inceleme ile eşdeğer sayılabilecek düzeyde güvenilir bulgular sunduğu gösterilmiştir. Retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığı görme keskinliği, görme alanı, düşük-kontrastlı görme keskinliği, kontrast duyarlılığı, renkli görme, pupil reaksiyonu ile korelasyon gösterir. MS hastalarında ON geçirmiş ve geçirmemiş optik sinirlerde normallerle kıyaslandığında OKT incelemesinde belirgin retina sinir lifi tabakası (RNFL) incelmeleri saptanmakta ve hastalık süresince RNFL incelmeleri devam etmektedir. Çalışmalar yine OKT bulguları ile hastalık süresi, klinik seyir, özürllülük, MRG ve VEP bulguları arasındaki ilişkiyi göstermiştir [67].

2.1.10 Tedavi

MS tedavisi, genellikle MS'e özgü olma eğiliminde olan hastalığı modifiye edici tedaviler, atak tedavileri ve nörolojik işlev bozukluğundan kaynaklanan semptomları tedavi etmek için farklı hastalık alanlarında sıklıkla kullanılan semptomatik tedaviler olarak gruplandırılabilir.

a. Atak tedavileri: MS'in inflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya eskiden var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren kötüleşme dönemi atak olarak tanımlanır. Vücut sıcaklığında artış ile birlikte görülebilen daha önce yaşanmış semptomların tekrar ortaya çıkması veya var olan semptomun kötüleşmesi psödoatak (yalancı atak) olarak tanımlanır ve ataklarda bu durum dışlanmalıdır. Her MS atağı tedavi edilmeyebilir ancak hastalarda fonksiyonel kayıp oluşturabilecek ve yaşam kalitesinin olumsuz etkileyen ataklar tedavi edilmelidir [67].

Yüksek doz steroidler hem genomik ve hem de nongenomik yollarla anti-inflamatuvar etki sağlamaktadır. MS ataklarının tedavisinde intravenöz metilprednizolon (IVMP) ve ACTH, atak sonrası özürllülüğü azaltır ve atak süresini kısaltır. IVMP yaygın olarak günlük 1gr/gün ve 3-10 gün olarak uygulanır. Genellikle 100-250 ml %0,9 NaCl veya %5-10 dekstroz solüsyonu içerisinde en az 60 dakika gidecek şekilde verilir. Tedaviye yanıtızsızlık uygulamanın bitiminden ancak 10 gün

sonra değerlendirilebilir. Plazmaferez, steroid tedavisine yanıt vermeyen ve kalıcı özürllülüğe sahip olacağı öngörülen seçilmiş hastalarda uygulanabilir ancak IV immünoglobulin (Ig) tedavisinin ataklarda yeri yoktur [69].

b. Hastalık modifiye edici tedaviler: MS tedavisinde hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebilen tedaviler, immünomodülatör tedavi (İMT) olarak adlandırılır ve bu tedavilerin hedefi atakları engellemek, ataklar arası süreyi uzatmak, atak şiddetini azaltmaktır [70].

MS tedavisinde kullanılan birinci ve ikinci basamak ilaçlar tablo 2 ve tablo 3'te gösterilmiştir [67, 71-73].

Tablo 2. Birinci Basamak ilaçlar: Uygulama, yan etkiler, monitorizasyon

Ürün	Uygulama	Yaygın yan etkiler	Tedavi öncesi	Tedavi altında
IFN-β 1b (Betaferon)	250 µg SC/gün aşırı	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık Nab	Hemogram, KCFT, TFT, KC viral seroloji	Hemogram, KCFT 1., 3., 6. ayda (ilk yıl) ve ardından 3-6 ay arayla TFT
IFN-β 1a (Rebif)	22/44 µg SC/haftada üç kez		Psikiyatrik bakı Beta-HCG, Enjeksiyon eğitimi, Yan etkiler konusunda bilgilendirme, Kontrasepsiyon önerme	ayda bir veya gerekirse 6 ayda bir Yan etki, tedavi uyumu takibi
IFN-β 1a (Avonex)	30 µg İM/haftada bir kez	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme		
Pegylated IFN-β 1a (Plegridy)	125 µg 2 haftada bir SC	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları		
Glatiramer asetat (Copaxone)	20 mg/SC/her gün veya 40 mg/SC/haftada üç kez	Enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem) Kronik kullanımda lipoatrofi, Enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon, Alerjik deri reaksiyonu, Terlemede artış, Çok nadir KCFT bozukluğu, Lenfopeni görülmez	Hemogram, KCFT, Psikiyatrik bakı, Beta-HCG, Enjeksiyon eğitimi, Yan etkiler konusunda bilgilendirme, Kontrasepsiyon önerme	Hemogram, KCFT 3-6 aylık aralıklarla Yan etki, tedavi uyumu, tedavi yanıtı takibi
Teriflunamid (Aubagio)	14mg/gün p.o.	Baş ağrısı, bulantı, diyare, artralji, saç dökülmesi,	Hemogram, KCFT,	Hemogram, KCFT, tedavi

		hipertansiyon, KCFT bozukluğu, toksik hepatit, lenfopeni, nötropeni, enfeksiyonlara yatkınlık ve tüberküloz reaktivasyonu, periferik nöropati	Beta-HCG	uyumu, yanıtı ve yan etki takibi
Dimetil fumarat (Tecfidera)	Başlangıçta 2x120mg/gün, bir hafta sonra 2x240mg/gün	Ateş basması, karın ağrısı, diyare, bulantı, lenfopeni, KCFT bozukluğu, anafilaksi, PML	Hemogram, KCFT, beta-HCG, beyin MRG	Hemogram, KCFT, Yan etki, tedavi uyumu, tedavi yanıtı takibi

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri, TFT: Tiroid fonksiyon testleri, HCG: Human koryonik gonadotropin, PML: Progresif multifokal lökoensefalopati

Tablo 3. İkinci Basamak ilaçlar: Uygulama, yan etkiler, monitorizasyon

Ürün	Uygulama	Yaygın yan etkiler	Tedavi öncesi	Tedavi altında
Fingolimod	0.5mg/gün p.o	Hipertansiyon, baş ağrısı, diyare, öksürük, bradikardi (ilk dozda), KCFT yüksekliği, lenfopeni, hiperlipidemi, enfeksiyonlara yatkınlık, makula ödemi	Hemogram, KCFT, VZV antikor, EKG, oftalmolojik inceleme, beta HCG, akciğer fonksiyon testleri, beyin MRG	Hemogram, KCFT, Oftalmolojik inceleme, beyin MRG (6 ay-1 yıl aralıklarla), SFT, kan basıncı takibi, olası enfeksiyonların takibi, tedavi uyumu ve yan etki takibi
Kladribin	3.5mg/kg 0,1,12,13. aylarda	Baş ağrısı, nazofarenjit, enfeksiyon gelişimi, lenfopeni	Hemogram, KCFT, beta-HCG	Hemogram, KCFT, Yan etki, tedavi uyumu ve yanıtı takibi, Kontrasepsiyon önerisi
Natalizumab	300mg/ay tek doz i.v.	Bulantı, yorgunluk, baş ağrısı, artralji, hipersensitivite reaksiyonları, KCFT yüksekliği, depresyon, lenfositoz, PML, enfeksiyonlar	Hemogram, KCFT, AC grafisi, HIV ve hepatit serolojisi, anti JCV antikor	Hemogram, KCFT, yıllık nötralizan antikor tayini

Rituksimab	1. ve 15. günlerde 1000mg iv, 6 ayda bir idame 1000mg iv	İnfüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar,	Hemogram, geniş biyokimya, AC grafisi, hepatit serolojisi	Hemogram, KCFT, yan etki, tedavi uyumu takibi
Okrelizumab	1. ve 15. günlerde 300mg, 6 ayda bir 600mg idame	İnfüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar, neoplazm riski	Hemogram, geniş biyokimya, AC grafisi, hepatit serolojisi	Hemogram, KCFT, yan etki, tedavi uyumu takibi
Alemtuzumab	12mg i.v. 5 gün boyunca 1 yıl sonra 12mg i.v. 3 gün boyunca	İnfüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar	Hemogram, geniş biyokimya, AC grafisi, hepatit serolojisi, TSH, TBC taraması, VZV antikor titresi, beta HCG	Hemogram, kreatinin, Tam idrar tahlili, TFT, yan etki, tedavi uyumu takibi
Ofatumumab	4 haftada bir 20 mg SC	Nazofarenjit, enjeksiyonla ilişkili sistemik reaksiyonlar, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları	Hemogram, geniş biyokimya, Ac grafisi, TBC taraması, hepatit serolojisi, beta HCG	Hemogram, KCFT, yan etki, tedavi uyumu takibi, kontrasepsiyon önerisi
Siponimod	1. ve 2. gün 0,25 mg, 3. gün 0,5 mg, 4. gün 0,75 mg, 5. gün 1,25 mg, idamede 1 veya 2 mg/gün p.o.	KCFT bozukluğu, hipertansiyon, periferik ödem, maküler ödem, bradikardi, konvulzyon	Hemogram, geniş biyokimya, VZV antikor titresi, beta HCG, EKG, oftalmolojik inceleme, CYP2C9 genotip inceleme	Hemogram, KCFT, yan etki, tedavi uyumu takibi, kontrasepsiyon önerisi

c. Semptomatik tedaviler: Genel olarak, bu tedaviler MS'e özgü değildir. Mesane disfonksiyonu için antikolinerjikler (kognitif bozukluğu arttırabileceğinden bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirebilir) ve nöropatik ağrı için ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, gabapentin ve türevleri) içerir. MS'te bilişsel bozukluğun tedavisi karmaşıktır ve olası katkıda bulunanlardan kaçınmaya odaklanır. Çeşitli semptomatik tedaviler, özellikle MS için lisanslanmıştır. Bunlar spastisite için sativex ve yürüme güçlükleri için fampridin içerir. Semptomatik tedavilerle ilgili önemli bir husus uykudur. MS hastalığı süresi uzadıkça uyku güçlüğü prevalansı da artmakta ve

yetersiz uyku bildirenlerde anksiyete, depresyon ve yorgunluk daha sık görülmektedir [6].

2.2. UYKU BOZUKLUKLARI

2014 yılında Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması, 3. versiyonu (International Classification of Sleep Disorders-3rd edition, ICSD-3) ile uyku bozuklukları yeniden sınıflandırılmıştır. Tablo 4'te ICSD-3 sınıflamasına göre uyku bozuklukları gösterilmiştir [74].

Bu bölümde MS hastalarında en yaygın izlenen uyku anormalliklerinden bahsedilecektir.

Tablo 4: ICSD-3 Uyku Bozuklukları Sınıflaması

<u>1.İnsomniler</u> a. Kronik insomni b. Kısa süreli insomni c. Diğer insomniler d. İzole semptom ve varyantlar i. Aşırı yatakta kalanlar ii. Kısa uyuyanlar <u>2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları</u> a. Obstrüktif uyku apne sendromu b. Santral uyku apne sendromu c. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları d. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu e. İzole semptom ve varyantlar i. Horlama ii. Katatreni <u>3.Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar</u> a. Narkolepsi tip 1 b. Narkolepsi tip 2 c. İdyopatik hipersomni d. Kleine-Levin sendromu e. Medikal hastalıklara bağlı hipersomni f. İlaç ve madde kullanımına bağlı hipersomni g. Psikiyatrik hastalıklara bağlı hipersomni h. Yetersiz uyku sendromu i. İzole semptom ve varyantlar ii. Uzun uyuyanlar	<u>5.Parasomniler</u> a. Non-REM ilişkili parasomniler i. Arousal bozuklukları ii. Konfüzyonel arousallar iii. Uykuda yürüme iv. Uyku terörü v. Uyku ilişkili yeme bozuklukları b. REM ile ilişkili parasomniler i. REM uykusu davranış bozukluğu ii. Tekrarlayıcı izole uyku paralizi iii. Kabus bozuklukları c. Diğer parasomniler i. Patlayan baş sendromu ii. Uyku ilişkili halüsinasyonlar iii. Uyku enürezisi iv. Medikal durumlara bağlı parasomniler v. İlaç veya madde kullanımına bağlı parasomniler vi. Spesifiye edilemeyen parasomniler <u>6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları</u> a. Huzursuz bacak sendromu b. Periyodik bacak hareketleri c. Uyku ilişkili bacak krampları d. Uyku ilişkili bruksizm e. Uyku ilişkili ritmik hareket bozuklukları f. İnfanların benign uyku myoklonusu g. Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus h. Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili
---	--

4.Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları a. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu b. İleri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu c. Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu d. 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu e. Vardiyalı çalışma f. Jet-lag	hareket bozuklukları i. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları j. Spesifiye edilemeyen uyku ilişkili hareket bozuklukları 7. Diğer uyku hastalıkları Appendix A: Uyku ile ilişkili medikal ve nörolojik hastalıklar -Fatal familyal insomni -Uyku ilişkili epilepsi -Uyku ilişkili baş ağrısı -Uyku ile ilişkili laringospazm -Uyku ile ilişkili gastroözofagial reflü -Uyku ile ilişkili miyokardiyal iskemi Appendix B: ICD-10-CM ile kodlanan madde kullanımına bağlı uyku bozuklukları
---	---

2.2.1. İnsomni

İnsomni, uykuyu başlatma veya sürdürmede güçlük, uyku süresi, kalitesinde bozulma ve bunların sonucunda gün içinde fiziksel ve/veya bilişsel aktivitelerde azalma olarak tanımlanır [3].

Yetişkinlerin üçte birinden fazlası hayatlarının bir noktasında geçici insomni yaşarlar ve bu durum vakaların yaklaşık %40'ında kronik ve kalıcı bir hale dönüşebilir. İnsomni tanısı, hasta haftada en az 3 gece uykudan memnuniyetsizliğini ve diğer gündüz semptomlarını (örneğin, uyku hali, dikkat bozukluğu, duygudurum bozuklukları) bildirdiğinde ve bu tablo 3 aydan fazla sürdüğünde konur. Birkaç uykusuzluk alt tipi tanımlanmış olmasına rağmen (örneğin, idiyopatik, psikofizyolojik ve paradoksal) yaklaşım benzerdir [75].

MS'te uykusuzluğun gerçek prevalansını açıklayan büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar yoktur, ancak genel olarak bunun hastaların yaklaşık %40-50'sini etkileyen yaygın bir sorun olduğu kabul edilmektedir. Bir çalışmada, MS hastalarının %42'sinin uykuyu başlatmakta güçlük çektiği, %53'ünün uzun süreli uyanıklar yaşadığını ve %58'inin zamanın geri kalanında uyanık kaldığını bildirdiği bildirilmiştir [76].

Kronik uykusuzluk hastaların yaşam kalitesi ve genel sağlığını kötü bir şekilde etkilemektedir. Kronik uykusuzluğu olan hastalar sıklıkla, fonksiyonel kapasitelerini

ve fiziksel aktivite düzeylerini önemli ölçüde etkileyen gündüz uykululuk ve yorgunluktan muzdariptir, bu durum zindeliklerini ve genel kardiyovasküler sağlıklarını daha da tehlikeye atmaktadır. Bu sebeple mümkün olduğunca verimli bir şekilde tedavi edilmelidir [3].

İnsomni tedavisinde öncelikle altta yatan nedenin (örneğin uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu) tedavi edilmesi gerekir. Hastalara uyku hijyeni hakkında eğitim verilmelidir. Uyku hijyeni şunları içerir: uyanma zamanlarını düzenli hale getirmek ve sirkadiyen ritimlerin uyku başlangıcını ve süresini etkilediğini açıklamak, yatakta geçirilen süreyi uyku ile sınırlamak, öğleden sonra kafeinden kaçınmak, alkol alımını sınırlamak ve gündüz uykularından kaçınmak. Kalıcı insomni hastalarında bilişsel davranışçı terapi çok yardımcı olabilir. Çalışmalar, insomni için bilişsel davranışçı terapinin farmakolojik tedaviye eşit veya daha iyi etkiye sahip olabileceğini ve etkinin daha uzun sürdüğünü göstermiştir. Farmakolojik tedavi, tedavinin kısa olacağı tahmin edildiğinde (örneğin, stres ortamında uykusuzluk) veya davranışsal tedavilere ek olarak tercih edilir. Ajan seçimi yaparken bazı hususlara dikkat edilmelidir; baskın şikayet türü (uykuya başlamada güçlük/uykuyu sürdürmede güçlük), uykusuzluk semptomlarının sıklığı, beklenen tedavi süresi, hastanın yaşı ve komorbiditeleri gibi. Uykuya başlama güçlüğü olanlarda, kısa etkili ilaçlara iyi yanıt alınabilir ve durum aralıklıysa gerektiğinde kullanılabilir. Gece uykusunun sürdürülmesinde sorun yaşayan hastalarda, eszopiklon veya suvorexant gibi daha uzun etkili ilaçlar tercih edilebilir. Komorbid anksiyetesi veya depresif semptomları olan hastalar, mirtazapin veya trazodon gibi antidepresan tedaviden fayda görebilir [75]. Bazı araştırmalar, uyku gecikmesini iyileştirmenin bir aracı olarak melatonini önemli etkiyle kullanmıştır [77].

2.2.2. Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları

MS hastalarında uyku ile ilişkili en iyi bilinen iki hareket bozukluğu, huzursuz bacak sendromu (HBS) ve periyodik ekstremite hareket bozukluğudur (PEHB). HBS, özellikle gün sonunda hareketsizlik sonrasında başlayan veya kötüleşen ve hareketle düzelen veya kaybolan hoş olmayan duyumların eşlik ettiği, bacakları hareket ettirmeye karşı konulmaz bir dürtü ile karakterize, uyanıklıkla ilişkili bir hastalıktır. Periyodik ekstremite hareket bozukluğu ise uykuda ortaya çıkan ayak ve bacaklarda,

zaman zaman kollarda da olabilen, tekrarlayıcı hareketler ve buna eşlik eden uykuyu sürdürmede zorluk, yorgun uyanma veya gün içinde uykululuk gibi yakınmalar ile şekillenen bir uyku hastalığıdır. MS hastalarında HBS prevalansı yaklaşık %20 olmakla birlikte PEHB için net bir veri yoktur. Bununla birlikte, literatüre dayanarak, HBS hastalarının çoğunluğunun PEHB'den muzdarip olduğu belirtilmelidir [3].

HBS tanısında ICSD-3 kriterleri, Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu'nun kriterlerinden farklıdır, ICSD tanısını koymak için hastalarda HBS semptomlarına sekonder olarak uyku bozukluğu gelişmesi gerekir. Aslında birçok kişi, sorgulandığında seyrek ve/veya daha hafif HBS semptomları varlığı görülecek, ancak kişilerin bununla ilişkili bir şikayeti olmayacaktır. Bu kişilere ICSD-3 HBS teşhisi konmamalıdır [78].

HBS ve PEHB'nin ICSD-3'e göre tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Huzursuz bacaklar sendromu tanı kriterleri:

A. Genellikle rahatsız edici veya hoş olmayan bir duyumun eşlik ettiği veya bu dürtünün onun sonucu olduğu düşünüldüğü bacakları hareket ettirme dürtüsü. Bu belirtiler;

1. Uzanma veya oturma gibi dinlenme veya hareketsizlik dönemlerinde başlar veya kötüleşir
2. Yürüme ve germe gibi hareketlerle en azından hareket devam ettiği sürece kısmen veya tamamen rahatlar
3. Sadece akşam veya gece saatlerinde ortaya çıkar veya bu zamanlarda gündüze göre belirgin olarak daha şiddetlidir

B. Bu durum başka bir tıbbi veya davranışsal durum nedeniyle açıklanamaz (bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık, myalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, habitüel ayak vurma)

C. HBS belirtileri kaygı, stres, uyku bozukluğu veya mental, fiziksel, sosyal, iş, eğitim, davranışsal alanlarda bozukluğa neden olur.

Periyodik ekstremitte hareket bozukluğu tanı kriterleri:

A. Polisomnografide, uykuda periyodik ekstremitte hareketleri (UPEH), AASM Uyku ve İlişkili Olayları Skorlama Kitapçığının son versiyonunda tanımlandığı şekliyle

gösterilmelidir

B. Sıklık, çocuklarda > 5/saat, erişkinlerde > 15/saat'dir

C. UPEH, klinik olarak anlamlı uyku bozukluğu veya mental, fiziksel, sosyal, iş, eğitim, davranış veya diğer bir fonksiyonel alanda bozukluğa neden olur

D. UPEH mevcut başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik hastalık veya mental bozuklukla açıklanmaz (örn. Apneler ile birliktelik gösteren hareketler skorlanmaz)

Bu hareket bozukluklarının patogenezi tam olarak netlik kazanmamıştır ancak mevcut veriler merkezi sinir sisteminde dopaminerjik, opioid ve/veya demir metabolizmasının olası bir işlev bozukluğunu düşündürmektedir [79]. Henüz patogenezi aydınlatılamamış olsa da MS hastalarında servikal spinal kord hasarının derecesi ve hastalık şiddeti ile HBS gelişim riski arasında ilişki gösterilmiştir [80].

2.2.3. Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları

Yapılan son sınıflamaya göre uykuyu etkileyen solunum bozuklukları arasında apne sendromları, hipovekilasyon sendromları, hipoksemi sendromu ve izole semptom ve varyantlar olarak gruplandırılan horlama ve katatreni bulunur [78].

Obstrüktif uyku apnesinde, üst hava yollarının kollabe olması nedeniyle hava akımı tamamen kaybolur. Santral uyku apnesinde ise sorun beyinde solunum kontrol merkezinde olduğu için solunum çabası yoktur, buna bağlı olarak hava akımı gerçekleşmez.

Uykuda solunum bozukluğu ve MS, sinerjik yapıları nedeniyle birbirinden ayrılması çok zor olan birçok örtüşen belirti ve semptomu sahiptir. Uykuda düzensiz solunumun, yorgunluk ve gündüz uykululuğuna neden olarak yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiş ve nörobilişsel işlev bozukluğu, depresyon, düşme riski ve kardiyovasküler mortalite ile de bağlantılı olduğu belgelenmiştir [3]. Toplumda orta yaşlı yetişkinlerde uykuda solunum bozukluğunun tahmini prevalansı erkeklerde %10-50 ve kadınlarda ise %3-20 arasında değişmektedir. MS'li kişilerde uykuda solunum yolu bozukluğu prevalansı çok değişkendir. Polisomnografi ile yapılan çalışmalarda bildirilen prevalans %0-87 arasında değişmektedir. Özellikle beyin sapı ve omurilikte demiyelinizan lezyonları bulunan hastalarda santral uyku apnesi daha çok bildirilmiştir [81].

2.2.4. Sirkadien Ritm Uyku-Uyanıklık Bozuklukları

Sirkadiyen ritim bozukluğu biyolojik saati etkileyen bir durumdur. İnternal sirkadiyen ritim ile doğal uyku döngüsünü etkileyen 24 saatlik dış ortam arasında bir tutarsızlık vardır. Bozukluğun en yaygın alt kategorileri, gecikmiş uyku fazı bozukluğu (ergenlerde yaygın) ve ileri uyku fazı bozukluğunu (yaşlılarda yaygın) içerir [3]. Uyku bozukluğu uykusuzluğa, gündüz aşırı uykululuğa veya her ikisine birden yol açar. Yorgunluk hastaların başlıca şikayetidir [82]. Prevalans konusundan çalışmalar sınırlıdır. MS hastalarının yaklaşık %30'unu etkilediği ve genel popülasyona kıyasla şiddetli yorgunluğu olan MS hastalarında daha sık olduğu görülmüştür [3].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TÜRÜ VE TASARIMI

Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamıza, 01/07/2022-01/03/2023 arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Nöroimmunoloji Polikliniği'nde RRMS tanısı ile takip edilen, 18-65 yaş arası 105 hasta ve gönüllü 105 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 210 kişi dahil edilmiştir.

Katılımcı olmaya uygun olduğu düşünülen hastalar ve sağlıklı gönüllüler araştırma konusunda bilgilendirildi ve yazılı onamları alındıktan sonra katılımcıların demografik verileri (yaş, cinsiyet, medeni durumu) ve hasta grubunun hastalıkla ilişkili özellikleri (hastalık süresi), MS tedavisinde kullanmakta oldukları ilaçlar ve kullanılan diğer ilaçlar kaydedildi. Hastaların EDSS düzeyleri muayene esnasında belirlendi. Hasta ve sağlıklı gönüllülere insomnia ve huzursuz bacak sendromu (HBS) semptomları sorgulandı. Huzursuz bacak sendromu olan hastaların HBS şiddet skalası değerlendirildi. Hasta grubunda mesane disfonksiyonu semptomları sorgulandı. Sonrasında ortalama 30 dakika süren uyku bozuklukları, uyku kalitesi, yaşam kalitesi, yorgunluk, depresyon ve anksiyete düzeylerini ölçen anket ve ölçek soruları yöneltildi.

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25/08/2022 tarihinde 16/13 karar no ile onay alınarak Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

Hasta grubu:

1. 18-65 yaş arası olmak
2. McDonald 2017 tanı kriterlerini karşılamış olmak
3. Okuma yazma biliyor olmak
4. Anket sorularını yanıtlayabilecek düzeyde koopere olabilmek
5. Aydınlatılmış onam formunu imzalamış olmak

Sağlıklı kontrol grubu:

1. 18-65 yaş arası olmak
2. Nörolojik ve psikiyatrik hastalık tanısının bulunmaması

3.3. ÇALIŞMADAN HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ:

Hasta grubu:

1. Atak döneminde olmak veya son 1 ay içerisinde atak geçirmiş olmak
2. Uyku düzenini etkileyebilecek bir işte çalışıyor olmak
3. Progresif seyirli MS olmak (PPMS, SPMS)

Sağlıklı kontrol grubu:

1. Uyku düzenini etkileyebilecek bir işte çalışıyor olmak

3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEK VE ANKETLER

3.4.1. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (Expanded Disability Status Scale-EDSS)

EDSS, MS'li hastalarda sık kullanılan ve engelliliği yansıtmada oldukça etkili bir ölçektir. Bu ölçekte hastaların piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, bağırsak ve

mesane, görsel, serebral ve diğer sistemlerle ilişkili bulguları değerlendirilerek 0-10 arasında skorlanır [83]. Normal nörolojik muayene 0, MS'e bağlı ölüm 10 puan olarak değerlendirilir. EDSS klinik çalışmalarda ve hasta takibinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen; bilişsel işlev, ruh hali, enerji düzeyi, yaşam kalitesinin değerlendirilememesi gibi bazı kısıtlılıkları vardır [84].

3.4.2.Yorgunluk Şiddeti Ölçeği (Fatigue Severity Scale -FSS)

Toplamda 9 sorudan oluşan bu ölçekte her soru için, hastadan her bir ifadeye ne kadar katıldığını gösteren 1'den 7'ye kadar bir sayı seçmesi istenir; burada 1, güçlü bir şekilde katılmadığını ve 7, güçlü bir şekilde katıldığını gösterir. 4 veya daha yüksek bir puan genellikle şiddetli yorgunluğu gösterir [85].

3.4.3. Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument, MSQOL-54)

MSQOL-54, 54 maddeden oluşmaktadır ve Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Idiman ve ark tarafından yapılmıştır. Genel yaşam kalitesini ölçmeye yönelik 36 sorudan oluşan SF-36 yaşam kalitesi ölçeğine Vickrey ve ark. tarafından sağlık sıkıntısı, cinsel işlev, cinsel işlevden memnuniyet, genel yaşam kalitesi, bilişsel işlev, enerji, ağrı ve sosyal işlevi ele alan 18 madde eklenmiştir [86]. Bu ölçekte cevaplar belirli katsayılara göre puanlanır ve sonunda fiziksel ve mental sağlık skoru olarak iki ayrı puan hesaplanır.

3.4.4. Epworth Uykuluk Ölçeği (Epworth Sleepines Scale-ESS)

ESS, uyku bozuklukları çalışmalarında gündüz uykululuğunu derecelendirmek için en yaygın kullanılan araçtır. 8 sorudan oluşan bu ölçekte kişi gündüz uykululuk durumunu uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2, yüksek olasılıklı ise 3 puan olacak şekilde puanlar. ESS skoru bu 8 maddenin puanlarının toplamıdır ve yüksek puanlar gündüz uykululuğunun daha fazla olduğunu gösterir [87].

3.4.5.Beck Depresyon Ve Anksiyete Ölçeği

Beck anksiyete ölçeği, Beck ve ark. tarafından kaygı şiddetini ölçmek için oluşturulan 21 soruluk bir ölçektir [88]. Her madde 0-3 arasında puanlanır (0=hiç, 1=hafif düzeyde, 2=orta düzeyde, 3=ciddi düzeyde). Toplam puan arttıkça anksiyete şiddeti artar; 8– 15 arası olması hafif, 16-25 puan arası olması orta, 26-63 puan arası şiddetli düzeyde anksiyeteyi belirtir. Beck depresyon ölçeği (BDÖ) ise yine Beck ve ark. tarafından 1961 yılında depresif semptomların şiddetini ölçmek için oluşturulmuş 21 maddelik bir ölçektir [89]. Her madde 0-3 arasında puanlanır ve toplam puan 10-16 ise hafif, 17-29 ise orta, 30-63 ise şiddetli depresyonu gösterir. Beck depresyon ve anksiyete ölçeği psikiyatrik komorbidite varlığını değerlendirmek ve bu durumların uyku bozukluklarıyla ilişkisini ortaya koymak için çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.4.6. Berlin Uyku Anketi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) taramaları için düzenlenmiş, 3 kategoride toplam 10 soru içeren bir ankettir. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilir, 2 veya daha fazla kategori pozitif sonuçlanırsa yüksek riskli kabul edilir [90].

3.4.7.Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, 1 aylık bir zaman aralığında uyku kalitesini ve rahatsızlıklarını değerlendiren bir ankettir. 19 ayrı madde 7 ayrı bileşen puanı oluşturur: öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu. Bu yedi bileşen için puanların toplamı, bir genel puan verir. Toplam puan 0-21 arasındadır ve yüksek puanlar kötü uyku kalitesini göstermektedir. Toplam puanın 5 ve üzerinde olması uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir [91].

3.4.8. Huzursuz Bacak Sendromu Hastalık Şiddet Skalası

HBS’de hastanın tedavi ihtiyacının belirlenmesi, tedaviye verilen klinik yanıtın objektif olarak ölçülebilmesi ve epidemiyolojik çalışmaların daha objektif bir biçimde yapılabilmesi için birtakım ölçekler geliştirilmiştir. Uluslararası HBS Çalışma Grubu tarafından 2003 yılında geliştirilen hastalık şiddet skalası altın standart olarak kabul

edilmiştir. Her biri 0-4 arası puanlanan 10 soruluk skalada ilk 5 soru semptomların şiddeti, son 5 soru ise HBS'nin günlük yaşam aktiviteleri üzerine etkisini sorgulamaktadır. Toplamda maksimum 40 puan alınabilirken 1-10 puan arası hafif, 11-20 puan arası orta, 21-30 puan arası şiddetli, 31-40 puan arası ise çok şiddetli hastalık olarak derecelendirilir [92].

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler ortalama, standart sapma (SS) medyan, minimum ve maksimum (min-maks) değerler ile verildi. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare ve Fisher's Exact test ile belirlendi. Bağımsız gruplara göre sürekli değişkenler arasındaki farkın belirlenmesinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U test ve Kruskal-Wallis test, uyduğu durumda Independent t-test ve Tek yönlü ANOVA test kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun parametrik olmayan karşılaştırmalarında anlamlı çıkan durumlar için post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi uygulanırken parametrik karşılaştırmalarda ise post-hoc test olarak Tukey HSD testi yapıldı. MS hastalarının hastalık süresi, EDSS şiddeti ve HBS şiddeti ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon test ile değerlendirildi. Verilerin analizinde IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) kullanıldı. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 5'te çalışmaya alınan kontrol (n=105) ve MS'li hasta grubunun (n=105) demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun yaş (p=0,317), cinsiyet (p=0,443), medeni durum (p=0,634), Berlin uyku anketine göre skor ≥ 2 olan OSAS için yüksek riskli grup (p=0,331) ve Epworth uykululuk ölçeği skor (p=0,226) dağılımları istatistiksel açıdan benzerdi. MS'li hasta grubunun Beck depresyon (p<0,001), Beck anksiyete (p<0,001), FSS (p<0,001), PUKİ (p<0,001)

skorları daha yüksek, MSQOL-54 fiziksel ($p<0,001$), MSQOL-54 bilişsel ($p=0,001$) ve MSQOL-54 toplam ($p<0,001$) skorları istatistiksel olarak daha düşüktü. MS'li hasta grubunda medyan hastalık süresi 7,5 (min-maks: 1-34) yıl olarak hesaplandı. MS hastalarının %13,3'ünün EDSS skoru üç üzeriydi. İnsomnia (%31,7 ve %17,1; $p=0,014$) ve HBS (%21,9 ve %10,5; $p=0,025$) oranı MS hastalarında daha yüksek izlendi. 27 MS hastasında (%25,7) mesane disfonksiyonu mevcuttu.

Tablo 5. Hasta ve kontrol demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n=105)	Hasta (n=105)	p
Yaş, <i>ort±SS</i>	40,18±10,18	41,65±11	0,317
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	73(69,5)	78(74,3)	0,443
Erkek	32(30,5)	27(25,7)	
Medeni durum			
Bekar	28(26,7)	25(23,8)	0,634
Evli	77(73,3)	80(76,2)	
Hastalık süresi (yıl), <i>medyan(min-maks)</i>	-	7,5(1-34)	-
EDSS >3, n(%)	-	14(13,3)	-
Beck depresyon, <i>medyan(min-maks)</i>	5(0-22)	8(0-39)	<0,001
Beck anksiyete, <i>medyan(min-maks)</i>	3(0-35)	8(0-55)	<0,001
FSS, <i>medyan(min-maks)</i>	2,78(1-7)	4,4(1-7)	<0,001
PUKİ, <i>medyan(min-maks)</i>	3(0-12)	5(0-18)	<0,001
Epworth, <i>medyan(min-maks)</i>	3(0-10)	3(0-24)	0,226
Berlin ≥2, n(%)	13(12,4)	18(17,1)	0,331
MSQOL-54 fiziksel, <i>medyan(min-maks)</i>	79,64(30,05-97,35)	66,51(17,03-98,67)	<0,001
MSQOL -54 bilişsel, <i>medyan(min-maks)</i>	74,87(33,64-94,44)	65,34(5,8-99,1)	0,001
MSQOL -54 toplam, <i>medyan(min-maks)</i>	152,02(63,7-186,76)	129,6(28,43-196,29)	<0,001
İnsomnia, n(%)	18(17,1)	33(31,7)	0,014
HBS, n(%)	11(10,5)	23(21,9)	0,025
Mesane disfonksiyon, n(%)	-	27(25,7)	-

Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test.

MS'li hastaların kullandıkları ilaca göre dağılımları Tablo 6'da sunulmuştur. Hastaların %28,6'sı antidepresan ve %19'u gabapentinoid kullanmaktaydı. Kullanılan MS ilaçlarına göre hastaların dağılımı incelendiğinde, 65 hastanın (%62,5) birinci basamak ve 39 hastanın (%37,5) ikinci basamak ilaç kullandığı gözlemlendi. Birinci basamak ilaç grubunda en yüksek oranda Dimetil fumarat (%20) ve Teriflunamid (%16,2), ikinci basamak ilaç grubunda ise en yüksek oranda Okrelizumab (%11,4) ve Natalizumab (%9,5) kullanımı mevcuttu.

Tablo 6. MS'li hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılımı

İlaçlar	MS hastaları (n=105) n(%)
Antidepresan	30(28,6)
Gabapentinoidler	20(19)
MS ilaçları	
Birinci basamak	65(62,5)
<i>Dimetil fumarat</i>	21(20)
<i>Glatiramer asetat</i>	14(13,3)
<i>İnterferon beta 1</i>	13(12,4)
<i>Teriflunamid</i>	17(16,2)
İkinci basamak	39(37,5)
<i>Fingolimod</i>	9(8,6)
<i>Kladribin</i>	8(7,6)
<i>Natalizumab</i>	10(9,5)
<i>Okrelizumab</i>	12(11,4)

MS'li hasta grubunda cinsiyete göre hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 7'de belirtilmiştir. Cinsiyete göre yaş ($p=0,864$), medeni durum ($p=0,410$), hastalık süresi ($p=0,741$), EDSS skoru ($p=0,752$), PUKİ ($p=0,182$), Epworth ölçek skoru ($p=0,159$), Berlin skoru ≥ 2 olma ($p=0,776$), insomnia ($p=0,451$), HBS ($p=0,116$) ve mesane disfonksiyon varlığı ($p=0,630$) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Beck depresyon ve anksiyete skorları kadın MS'li hasta grubunda erkeklere göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,008$ ve $p=0,010$). Kadın MS'li hasta grubunun FSS skorunun da daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,020$). MSQOL-54 fiziksel ($p=0,003$),

MSQOL-54 bilişsel (p=0,002) ve MSQOL-54 toplam (p=0,002) ölçek puanları kadın MS'li hastalarda anlamlı düzeyde daha düşüktü.

Tablo 7. MS'li hasta grubunda cinsiyete göre demografik ve klinik özellikler

Değişkenler	Kadın (n=78)	Erkek (n=27)	p
Yaş, <i>ort±SS</i>	41,76±10,28	41,33±13,06	0,864
Medeni durum, <i>n(%)</i>			
Bekar	17(21,8)	8(29,6)	0,410
Evli	61(78,2)	19(70,4)	
Hastalık süresi, <i>medyan(min-maks)</i>	7,25(1-27)	8(1-34)	0,741
EDSS >3, <i>n(%)</i>	10(12,8)	4(14,8)	0,752
Beck depresyon, <i>medyan(min-maks)</i>	10(0-39)	4(0-28)	0,008
Beck Anksiyete, <i>medyan(min-maks)</i>	9,5(0-44)	4(0-55)	0,010
FSS, <i>medyan(min-maks)</i>	4,55(1-7)	3,25(1-6,1)	0,020
PUKİ, <i>medyan(min-maks)</i>	5(0-18)	4(0-15)	0,182
Epworth, <i>medyan(min-maks)</i>	3(0-24)	2(0-9)	0,159
Berlin ≥2, <i>n(%)</i>	13(16,7)	5(18,5)	0,776
MSQOL-54 fiziksel, <i>medyan(min-maks)</i>	62,23(17,03-98,67)	75,73(33,11-97,27)	0,003
MSQOL-54 bilişsel, <i>medyan(min-maks)</i>	62(5,8-99,1)	75,3(29,18-96,78)	0,002
MSQOL-54 toplam, <i>medyan(min-maks)</i>	122,17(28,43-196,29)	151,05(77,74-191,23)	0,002
İnsomnia, <i>n(%)</i>	26(33,8)	7(25,9)	0,451
HBS, <i>n(%)</i>	20(25,6)	3(11,1)	0,116
Mesane disfonksiyon, <i>n(%)</i>	21(26,9)	6(22,2)	0,630

Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 8'de MS hastalarının depresyon şiddetine göre demografik ve klinik özellikleri belirtilmiştir. Yaş (p=0,337), cinsiyet (p=0,273), medeni durum (p=0,201), hastalık süresi (p=0,326), EDSS skoru (p=0,735), kullanılan ilaç türü (p=0,849), Epworth skoru (p=0,855) ve mesane disfonksiyon varlığı (p=0,462) ile depresyon şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Orta-ağır şiddette depresyonu olan MS hastalarının FSS skoru minimal depresyon olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha

yüksekti ($p<0,001$). Hafif ve orta-ağır düzeyde depresyon tespit edilen hastaların PUKİ ($p=0,002$) skorları minimal düzeyde depresyon olan hastalara göre daha yüksek, MSQOL-54 fiziksel, MSQOL-54 bilişsel ve MSQOL-54 toplam ölçek puanları ise istatistiksel olarak daha düşük gözlemlendi ($p<0,001$). Orta-ağır şiddette depresyonu olan hastalarda Berlin skoru ≥ 2 olma oranı minimal düzeyde depresyonu olanlara göre anlamlı daha yüksek bulundu (%30,3 ve %7,1; $p=0,013$). İnsomnia (%53,1 ve %16,1; $p=0,001$) ve HBS (%39,4 ve %12,5; $p=0,012$) görülme sıklığı orta-ağır depresyonlu hastalarda minimal depresyonu olan hastalara göre daha yüksekti.

MS hastalarının anksiyete şiddetine göre demografik ve klinik özellikleri Tablo 9'da verilmiştir. Hastaların anksiyete şiddetine göre yaş ($p=0,769$), medeni durum ($p=0,554$), hastalık süresi ($p=0,919$), kullanılan ilaç türü ($p=0,493$), EDSS skoru ($p=0,707$) ve mesane disfonksiyon ($p=0,462$) dağılımları istatistiksel açıdan benzerdi. Kadın hasta oranı hafif (%87,5) ve orta-ağır (%86,7) şiddette anksiyetesi olan hasta grubunda daha yüksek izlendi ($p=0,036$). Hafif ve orta-ağır şiddette anksiyete olan MS hastalarının FSS skorları anksiyete olmayan hastalara göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Orta-ağır şiddette anksiyete olan hastalarda Berlin skoru ≥ 2 olma oranı anksiyete olmayanlara göre anlamlı daha yüksek bulundu (%33,3 ve %8; $p=0,038$). PUKİ skor medyanı en yüksek orta-ağır anksiyete olan hasta grubunda gözlemlendi ($p=0,001$). MSQOL-54 fiziksel, MSQOL-54 bilişsel ve MSQOL-54 toplam ölçek puanları en yüksek anksiyete olmayan hasta grubunda ve en düşük ise orta-ağır anksiyete olan hasta grubunda tespit edildi ($p<0,001$). Orta-ağır şiddette anksiyete olan hastalarda insomnia görülme sıklığı anksiyete olmayan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksekti (%60 ve %26; $p=0,038$). HBS oranı hafif ve orta-ağır anksiyete olan hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (%46,7 ve %30; $p=0,002$). Orta-ağır anksiyetesi olan MS hastalarının EDSS skoru ve Epworth skoru daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,090$ ve $p=0,060$).

Tablo 8. MS'li hasta grubunda depresyon şiddetine göre demografik ve klinik özellikler

Değişkenler	1.Minimal (n=56)	2.Hafif (n=16)	3.Orta-Ağır (n=33)	p	Anlamlı fark
-------------	---------------------	-------------------	-----------------------	---	-----------------

Yaş, <i>ort</i> ± <i>SS</i>	41,52±10,87	45,12±10,1	40,18±11,56	0,337	
Cinsiyet, <i>n</i> (%)					
Kadın	38(67,9)	13(81,3)	27(81,8)	0,273	
Erkek	18(32,1)	3(18,8)	6(18,2)		
Medeni durum					
Bekar	15(26,8)	1(6,3)	9(27,3)	0,201	
Evli	41(73,2)	15(93,8)	24(72,7)		
Kullanılan ilaç, <i>n</i> (%)					
Birinci basamak	34(61,8)	11(68,8)	20(60,6)	0,849	
İkinci basamak	21(38,2)	5(31,3)	13(39,4)		
Hastalık süresi, <i>medyan</i> (<i>min</i> - <i>maks</i>)	8(1-34)	5,5(1-19)	8(1-27)	0,326	
EDSS >3, <i>n</i> (%)	9(16,1)	2(12,5)	3(9,1)	0,735	
FSS, <i>medyan</i> (<i>min</i> - <i>maks</i>)	3,35(1-7)	4,7(2,1-6,3)	5,4(2-7)	<0,001	1-3
PUKİ, <i>medyan</i> (<i>min</i> - <i>maks</i>)	4(0-13)	6,5(1-16)	7(1-18)	0,002	1-2, 1-3
Epworth, <i>medyan</i> (<i>min</i> - <i>maks</i>)	3(0-15)	2(0-24)	2(0-18)	0,855	
Berlin ≥2, <i>n</i> (%)	4(7,1)	4(25)	10(30,3)	0,013	1-3
MSQOL-54 fiziksel, <i>medyan</i> (<i>min</i> - <i>maks</i>)	78,56(33,11-98,67)	61,57(34,59-97,27)	52,8(17,03-91,97)	<0,001	1-2, 1-3
MSQOL-54 bilişsel, <i>medyan</i> (<i>min</i> - <i>maks</i>)	74,32(30,6-99,1)	61,56(37,27-92,52)	49,34(5,8-94,04)	<0,001	1-2, 1-3
MSQOL-54 toplam, <i>medyan</i> (<i>min</i> - <i>maks</i>)	151,04(71,41-196,29)	124,15(71,86-189,79)	104,56(28,43-186,01)	<0,001	1-2, 1-3
İnsomnia, <i>n</i> (%)	9(16,1)	7(43,8)	17(53,1)	0,001	1-3
HBS, <i>n</i> (%)	7(12,5)	3(18,8)	13(39,4)	0,012	1-3
Mesane disfonksiyon, <i>n</i> (%)	12(21,4)	4(25)	11(33,3)	0,462	

Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 9. MS'li hasta grubunda anksiyete şiddetine göre demografik ve klinik özellikler

Değişkenler	1.Yok (n=50)	2.Hafif (n=40)	3.Orta-Ağır (n=15)	p	Anlamlı fark
Yaş, <i>ort</i> ± <i>SS</i>	42,02±11,65	41,9±9,35	39,73±13,23	0,769	
Cinsiyet, <i>n</i> (%)					
Kadın	30(60)	35(87,5)	13(86,7)	0,036	1-2, 1-3
Erkek	20(40)	5(12,5)	2(13,3)		
Medeni durum					
Bekar	10(20)	10(25)	5(33,3)	0,554	
Evli	40(80)	30(75)	10(66,7)		

Kullanılan ilaç, n(%)					
Birinci basamak	32(64)	22(56,4)	11(73,3)	0,493	
İkinci basamak	18(36)	17(43,6)	4(26,7)		
Hastalık süresi, medyan(min-maks)	7(1-34)	8(1-20)	7(1-27)	0,919	
EDSS >3, n(%)	7(14)	6(15)	1(6,7)	0,707	
FSS, medyan(min-maks)	3,2(1-6,3)	4,7(1,8-7)	5,8(2,3-7)	<0,001	1-2, 1-3
PUKİ, medyan(min-maks)	4(0-13)	5,5(1-16)	11(2-18)	0,001	1-3, 2-3
Epworth, medyan(min-maks)	2(0-12)	3(0-24)	4(0-18)	0,060	
Berlin ≥ 2 , n(%)	4(8)	9(22,5)	5(33,3)	0,038	1-3
MSQOL-54 fiziksel, medyan(min-maks)	78,72(33,11-98,67)	60,41(25,29-91,88)	48,97(17,03-63,74)	<0,001	1-2, 1-3, 2-3
MSQOL-54 bilişsel, medyan(min-maks)	75,23(34,01-99,1)	57,94(20,09-94,14)	36,7(5,8-76,86)	<0,001	1-2, 1-3, 2-3
MSQOL-54 toplam, medyan(min-maks)	151,27(73,61-196,29)	121,22(45,39-182,74)	89,5(28,43-140,6)	<0,001	1-2, 1-3, 2-3
İnsomnia, n(%)	13(26)	11(28,2)	9(60)	0,038	1-3
HBS, n(%)	4(8)	12(30)	7(46,7)	0,002	1-2, 1-3
Mesane disfonksiyon, n(%)	11(22)	10(25)	6(40)	0,373	
Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.					

Tablo 10'da MS hastalarında HBS varlığına göre demografik ve klinik özellikler karşılaştırılmıştır. Yaş ($p=0,103$), cinsiyet ($p=0,116$), medeni durum ($p=0,792$), kullanılan ilaç türü ($p=0,855$), EDSS skoru ($p=0,183$), Epworth skoru ($p=0,338$) ve insomnia ($p=0,599$) dağılımları HBS durumuna göre istatistiksel açıdan benzer bulundu. HBS olan MS hastalarının hastalık süresinin daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,025$). Beck depresyon ve anksiyete skorları HBS olan MS'li hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi ($p=0,005$ ve $p=0,002$). MS hastalarında HBS olan hastaların FSS ($p<0,001$) ve PUKİ ($p=0,028$) ölçek skorları anlamlı daha yüksek, MSQOL-54 fiziksel ($p=0,001$), MSQOL-54 bilişsel ($p=0,018$) ve MSQOL-54 toplam ($p=0,002$) ölçek puanları anlamlı daha düşüktü. HBS olan MS hastalarda Berlin skoru ≥ 2 olma oranı daha yüksek olmakla birlikte anlamlı bulunmadı ($p=0,067$). Mesane disfonksiyonu izlenen hasta oranı HBS olan MS hastalarında daha yüksek bulundu (%43,5 ve %20,7; $p=0,027$).

Tablo 10. MS’li hasta grubunda HBS varlığına göre demografik ve klinik özellikler

Değişkenler	Yok (n=82)	Var (n=23)	p
Yaş, <i>ort</i> ± <i>SS</i>	40,72±11,54	44,96±8,18	0,103
Cinsiyet, <i>n</i> (%)			
Kadın	58(70,7)	20(87)	0,116
Erkek	24(29,3)	3(13)	
Medeni durum			
Bekar	20(24,4)	5(21,7)	0,792
Evli	62(75,6)	18(78,3)	
Kullanılan ilaç, <i>n</i> (%)			
Birinci basamak	51(63)	14(60,9)	0,855
İkinci basamak	30(37)	9(39,1)	
Hastalık süresi, <i>medyan</i> (<i>min-maks</i>)	7(1-32)	11(1-34)	0,025
EDSS >3, <i>n</i> (%)	9(11)	5(21,7)	0,183
Beck depresyon, <i>medyan</i> (<i>min-maks</i>)	7,5(0-32)	17(1-39)	0,005
Beck Anksiyete, <i>medyan</i> (<i>min-maks</i>)	6(0-55)	12(0-39)	0,002
FSS, <i>medyan</i> (<i>min-maks</i>)	4(1-7)	5,7(2-7)	<0,001
PUKİ, <i>medyan</i> (<i>min-maks</i>)	4(0-18)	6(1-16)	0,028
Epworth, <i>medyan</i> (<i>min-maks</i>)	2,5(0-24)	3(0-14)	0,338
Berlin ≥2, <i>n</i> (%)	11(13,4)	7(30,4)	0,067
MSQOL-54 fiziksel, <i>medyan</i> (<i>min-maks</i>)	73,69(17,03-98,67)	55,78(22,63-80,88)	0,001
MSQOL-54 bilişsel, <i>medyan</i> (<i>min-maks</i>)	69,72(14,46-99,1)	54,88(5,8-92,09)	0,018
MSQOL-54 toplam, <i>medyan</i> (<i>min-maks</i>)	140,67(31,49-196,29)	108,7(28,43-171,95)	0,002
İnsomnia, <i>n</i> (%)	25(30,5)	8(36,4)	0,599
Mesane disfonksiyon, <i>n</i> (%)	17(20,7)	10(43,5)	0,027

Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test.

MS’li hasta grubunda insomnia varlığına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 11’de karşılaştırılmıştır. Buna göre, yaş ($p=0,786$), cinsiyet ($p=0,451$), medeni durum ($p=0,419$), hastalık süresi ($p=0,908$), EDSS skoru ($p=0,364$), kullanılan ilaç türü ($p=0,718$), Epworth uykululuk ölçeği skoru ($p=0,464$), Berlin skoru ≥ 2 olma oranı ($p=0,094$), HBS varlığı ($p=0,599$) ve mesane disfonksiyon varlığı ($p=0,242$) insomnia varlığına göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Beck depresyon

ve anksiyete skorları insomnia olan MS'li hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$ ve $p=0,008$). Ayrıca, insomnia olan MS'li hasta grubunda FSS ($p=0,028$) ve PUKİ ($p<0,001$) ölçek skorlarının daha yüksek olduğu belirlendi. MSQOL-54 fiziksel ($p<0,001$), MSQOL-54 bilişsel ($p=0,005$) ve MSQOL-54 toplam ($p<0,001$) ölçek puanları insomnia olan MS'li hastalarda anlamlı daha düşük izlendi.

Tablo 11. MS'li hasta grubunda insomnia varlığına göre demografik ve klinik özellikler

Değişkenler	Yok (n=71)	Var (n=33)	p
Yaş, <i>ort±SS</i>	41,82±10,97	41,18±11,36	0,786
Cinsiyet, <i>n(%)</i>			
Kadın	51(71,8)	26(78,8)	0,451
Erkek	20(28,2)	7(21,2)	
Medeni durum			
Bekar	18(25,4)	6(18,2)	0,419
Evli	53(74,6)	27(81,8)	
Kullanılan ilaç, <i>n(%)</i>			
Birinci basamak	45(64,3)	20(60,6)	0,718
İkinci basamak	25(35,7)	13(39,4)	
Hastalık süresi, <i>medyan(min-maks)</i>	7(1-34)	8(1-26)	0,908
EDSS >3, <i>n(%)</i>	8(11,3)	6(18,2)	0,364
Beck depresyon, <i>medyan(min-maks)</i>	7(0-32)	17(1-39)	<0,001
Beck Anksiyete, <i>medyan(min-maks)</i>	6(0-44)	10(0-55)	0,008
FSS, <i>medyan(min-maks)</i>	4,1(1-7)	4,7(2,1-7)	0,028
PUKİ, <i>medyan(min-maks)</i>	4(0-16)	9(2-18)	<0,001
Epworth, <i>medyan(min-maks)</i>	3(0-24)	2(0-15)	0,464
Berlin ≥ 2 , <i>n(%)</i>	9(12,7)	9(27,3)	0,094
MSQOL-54 fiziksel, <i>medyan(min-maks)</i>	73,8(17,03-98,67)	52,8(22,63-84,18)	<0,001
MSQOL-54 bilişsel, <i>medyan(min-maks)</i>	70,43(14,46-99,1)	58,63(5,8-92,09)	0,005
MSQOL-54 toplam, <i>medyan(min-maks)</i>	143,1(31,49-196,29)	112,04(28,43-175,55)	<0,001
HBS, <i>n(%)</i>	14(19,7)	8(24,2)	0,599
Mesane disfonksiyon, <i>n(%)</i>	16(22,5)	11(33,3)	0,242

Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

MS'li hasta grubunda birinci ve ikinci basamak ilaç kullanımına göre hastaların ölçek skorları Tablo 12'de belirtilmiştir. Hastalarda birinci ve ikinci basamak kullanımı ile ölçek skorları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. MS'li hasta grubunda kullanılan ilaca göre klinik özellikler

Değişkenler	Birinci basamak (n=65)	İkinci basamak (n=39)	p
Beck depresyon, <i>medyan(min-maks)</i>	9(0-39)	8(0-32)	0,770
Beck Anksiyete, <i>medyan(min-maks)</i>	8(0-55)	8(0-44)	0,872
FSS, <i>medyan(min-maks)</i>	4,45(1-6,5)	4,4(1-7)	0,436
PUKİ, <i>medyan(min-maks)</i>	4(0-18)	5(1-14)	0,166
Epworth, <i>medyan(min-maks)</i>	3(0-15)	3(0-24)	0,657
Berlin ≥ 2 , n(%)	11(16,9)	7(17,9)	0,894
MSQOL-54 fiziksel, <i>medyan(min-maks)</i>	67,2(22,63-98,67)	63,74(17,03-97,45)	0,172
MSQOL-54 bilişsel, <i>medyan(min-maks)</i>	65,6(5,8-99,1)	65,34(14,46-98,84)	0,401
MSQOL-54 toplam, <i>medyan(min-maks)</i>	135,51(28,43-195,44)	128,25(31,49-196,29)	0,306

Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test.

Tablo 13'de MS hastalarında mesane disfonksiyon varlığına göre demografik ve klinik özellikler karşılaştırılmıştır. Cinsiyet ($p=0,630$), medeni durum ($p=0,203$), hastalık süresi ($p=0,513$), Beck depresyon ($p=0,116$), Beck anksiyete ($p=0,307$), Epworth skoru ($p=0,435$), MSQOL-54 bilişsel puanı ($p=0,428$) ve insomnia ($p=0,242$) dağılımları mesane disfonksiyon varlığına göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir. Mesane disfonksiyonu olan hastaların yaş ortalaması olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,028$). İkinci basamak ilaç kullanımı mesane disfonksiyonu olan grupta daha yüksek oranda olup anlamlı bulunmadı ($p=0,073$). EDSS >3 olan (%37 ve %5,1; $p<0,001$) ve Berlin skoru ≥ 2 olan (%33,3 ve %11,5; $p=0,016$) hasta oranı mesane disfonksiyonu olan grupta anlamlı düzeyde daha yüksekti. PUKİ medyan skoru mesane disfonksiyonu olan grupta daha yüksek ($p=0,018$), MSQOL-54 fiziksel medyan puanı ise daha düşük izlendi ($p=0,005$). FSS skoru mesane disfonksiyonu gözlenen grupta daha yüksek olmakla birlikte anlamlı

bulunmadı ($p=0,060$). HBS olan hasta oranı mesane disfonksiyonu olan MS hastalarında daha yüksek bulundu (%37 ve %16,7; $p=0,027$).

Tablo 13. MS'li hasta grubunda mesane disfonksiyon varlığına göre demografik ve klinik özellikler

Değişkenler	Yok (n=78)	Var (n=27)	p
Yaş, <i>ort±SS</i>	40,27±10,63	45,63±11,25	0,028
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	57(73,1)	21(77,8)	0,630
Erkek	21(26,9)	6(22,2)	
Medeni durum			
Bekar	21(26,9)	4(14,8)	0,203
Evli	57(73,1)	23(85,2)	
Kullanılan ilaç, n(%)			
Birinci basamak	52(67,5)	13(48,1)	0,073
İkinci basamak	25(32,5)	14(51,9)	
Hastalık süresi, <i>medyan(min-maks)</i>	7(1-34)	8(1-27)	0,513
EDSS >3, n(%)	4(5,1)	10(37)	<0,001
Beck depresyon, <i>medyan(min-maks)</i>	8(0-32)	14(0-39)	0,116
Beck Anksiyete, <i>medyan(min-maks)</i>	7,5(0-55)	9(0-44)	0,307
FSS, <i>medyan(min-maks)</i>	4,3(1-6,5)	4,8(1,1-7)	0,060
PUKİ, <i>medyan(min-maks)</i>	4(0-16)	6(1-18)	0,018
Epworth, <i>medyan(min-maks)</i>	2(0-24)	3(0-18)	0,435
Berlin ≥2, n(%)	9(11,5)	9(33,3)	0,016
MSQOL-54 fiziksel, <i>medyan(min-maks)</i>	68,93(25,29-98,67)	52,84(17,03-90,5)	0,005
MSQOL-54 bilişsel, <i>medyan(min-maks)</i>	65,86(20,09-99,1)	63,78(5,8-95,7)	0,428
MSQOL-54 toplam, <i>medyan(min-maks)</i>	137,61(45,39-196,29)	117,03(28,43-184,47)	0,069
İnsomnia, n(%)	22(28,6)	11(40,7)	0,242
HBS, n(%)	13(16,7)	10(37)	0,027

Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 14'te MS'li hasta grubunda EDSS skoru ve hastalık süresi ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizi sonuçları sunulmuştur. Hastalık süresi ile FSS ($r=0,206$; $p=0,036$) ve Berlin ölçek skoru ($r=0,253$; $p=0,009$) arasında anlamlı pozitif yönde zayıf bir korelasyon gözlemlendi.

EDSS skoru ile FSS ($r=0,325$; $p=0,001$), PUKİ ($r=0,219$; $p=0,025$) ve Berlin ölçek skoru ($r=0,204$; $p=0,037$) arasında anlamlı pozitif yönde, MSQOL-54 fiziksel ($r=-0,291$; $p=0,003$) alt boyut puanı ve MSQOL-54 toplam puanı ($r=-0,223$; $p=0,022$) ile negatif yönde zayıf bir korelasyon olduğu tespit edildi.

Tablo 14. MS'li hasta grubunda EDSS skoru ve hastalık süresi ile diğer parametreler arasındaki korelasyon

Değişkenler	Hastalık süresi		EDSS skoru	
	r	p	r	p
Beck depresyon	0,001	0,996	0,081	0,409
Beck anksiyete	-0,008	0,938	0,172	0,080
FSS	0,206	0,036	0,325	0,001
PUKİ	0,126	0,201	0,219	0,025
Epworth	-0,079	0,422	0,018	0,855
Berlin	0,253	0,009	0,204	0,037
MSQOL-54 fiziksel	-0,102	0,300	-0,291	0,003
MSQOL-54 bilişsel	0,118	0,231	-0,124	0,207
MSQOL-54 toplam	0,013	0,894	-0,223	0,022

Spearman korelasyon test.

Tablo 15'te MS hasta grubunda HBS olan hastaların HBS hastalık şiddeti ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişki incelendi. HBS şiddeti ile FSS ve Epworth skoru arasında negatif yönde, PUKİ ve MSQOL-54 fiziksel skoru arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki gözlenmekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). HBS şiddeti ile diğer parametreler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 15. MS+HBS’li hasta grubunda HBS şiddeti ile diğer parametreler arasındaki korelasyon

Değişkenler	RLS RS	
	r	p
Hastalık süresi	-0,136	0,547
EDSS skoru	0,102	0,652
Beck depresyon	-0,044	0,846
Beck anksiyete	0,114	0,614
FSS	-0,259	0,244
PUKİ	0,309	0,161
Epworth	-0,361	0,098
Berlin	-0,163	0,469
MSQOL-54 fiziksel	0,276	0,214
MSQOL-54 bilişsel	0,015	0,948
MSQOL-54 toplam	0,082	0,717

Spearman korelasyon test.

5. TARTIŞMA

MS, fiziksel, bilişsel, duygusal ve sosyal işleyişi bozan çok çeşitli semptom ve bulgularla tanımlanan SSS’nin immün aracılı demiyelinizan bir hastalığıdır [3]. MS, en iyi çalışılan nörolojik hastalıklardan biri olmasına rağmen, MS’te sekonder olarak özürüllüğü artıran uyku sorunları, yorgunluk ve depresyon gibi psikiyatrik komorbiditeler yeterince ele alınmamıştır. Bu bozuklukların MS hastalarının yaşam kalitesindeki rolünü tanımak, bu bozukluklar ve nedenleri hakkında daha fazla tartışma başlatabilmek için önemlidir. Bu komorbiditeleri tanımak MS hastasının yaşam kalitesini iyileştirmekle birlikte potansiyel ciddi sağlık sorunlarını da önleyebilir.

İnsomni, hem yetişkin hem pediatrik MS popülasyonunu etkileyen, en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. Çalışmamızda MS hastaları arasında insomnia prevalansı %31,7 olarak izlendi ve bu oran sağlıklı popülasyona göre daha yüksekti (%31,7 ve %17,1; $p=0,014$). Hastaların uyku kalitelerinin de sağlıklı

kontrollere göre anlamlı olarak daha kötü olduğu görüldü (PUKİ; 5(0-18), $p<0,001$). MS'te uykusuzluğun gerçek prevalansını aydınlatan büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar yoktur, ancak genel olarak hastaların yaklaşık %40-50'sini etkileyen yaygın bir sorun olduğu kabul edilmektedir. MS'te uyku bozukluklarının, sağlıklı popülasyonlara kıyasla dört kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, MS hastalarının %42'sinin uykuya başlamakta güçlük çektiği, %53'ünün uzun uyanışlar yaşadığı ve %58'inin geri kalan süre boyunca uyanık kaldığı bildirilmiştir [3].

Çalışmamız, cinsiyete göre MS hastalarında insomnia prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koydu. Literatürde bu durumu destekleyen çalışmalar mevcuttur [93]. Ancak bazı çalışmalarda kadın hastalarda uyku bozukluğu prevalansının daha yüksek olduğu öne sürülmüştür [94-96].

Yetersiz uyku, hastaların yaşam kalitesini kötüleştirebilir, yorgunluk ve bozulmuş nörobilişsel işlevler dahil olmak üzere MS'de sıklıkla yaşanan sorunlara neden olabilir. Bölünen uyku da MS hastalığının ilerlemesine potansiyel katkıda bulunabilir. Ağrı, kramplar, mesane disfonksiyonu veya kaygı gibi semptomlar da MS hastalarında uyku bozukluğuna katkıda bulunurlar [81]. Çalışmamızda hastalarda mesane disfonksiyonu ve insomnia varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki izlenmedi ancak mesane disfonksiyonu olan hastaların beklenildiği gibi uyku kalitelerinin çok daha kötü olduğu görüldü ($p=0,018$). Önceki çalışmalarda uykusuzluk çeken MS hastalarında depresyon gelişme riskinin yüksek olduğu, depresyonu olmayan hastalarda da uykusuzluk prevalansının çok düşük olduğu belirtilmiştir [3]. Çalışmamızda da benzer şekilde hastalarda depresyon şiddeti arttıkça insomnia görülme sıklığında artış ve PUKİ ile değerlendirilen uyku kalitesinde bozulma izlendi. Beklenildiği gibi insomnia olan MS hasta grubunda MSQOL-54 ile değerlendirilen yaşam kalitesinin fiziksel ve bilişsel sağlık skorları da anlamlı olarak daha düşük izlendi.

Stanton ve ark. yaptığı bir çalışmada 60 MS hastasının uyku düzenini incelemiştir. Hastaların uykusuzluk etyolojilerinde en yaygın 2 sebep anksiyete (%27,5) ve ağrı (%22,5) olarak saptanmıştır [97]. Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu

olarak çalışmamızda da insomnia olan MS'li hastalarda depresyon ve anksiyete skorları anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$ ve $p=0,008$) [93].

MS hasta grubu, genel olarak kötü uyku kalitesi bildirmiş olmasına rağmen bunun beklenen bir sonucu olarak bu grupta gündüz uykululuğunda anlamlı bir artış görülmemiştir. Daha önceki çalışmalarda da dikkat çeken bu durum hastaların yorgunluk ve uyku hali semptomlarını birbirinin yerine kullanmalarının sonucu olabilir [95]. Uykusuzluk çeken hastalar uyku hali veya uykuya dalma eğiliminden ziyade genellikle yorgunluktan şikayet etme eğilimindedirler.

Çalışmamızın bir diğer amacı, MS hastalarında HBS varlığı ve şiddetinin yaşam kalitesi, uyku kalitesi, depresyon, anksiyete, yorgunluk gibi potansiyel olarak HBS'ye katkıda bulunabilecek nedenlerle ilişkisini incelemektir. HBS MS'te daha yaygın görülmekte ve daha şiddetli semptomlarla seyretmektedir [98]. 2015 yılında yayınlanan bir derlemede, MS popülasyonunda HBS prevalansının değerlendirme yöntemine bağlı olarak %13,3 ile %65,1 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu oran genel popülasyonda aynı yaşta kişilerdeki HBS prevalansından daha yüksektir [99]. Son yayınlanan rehberlerde HBS tanısından bahsedilebilmesi için HBS semptomlarının hastalarda gece uykusunu etkilemesi, gündüz uykululuğuna neden olması gibi bir sekonder uyku bozukluğu oluşturması gerektiği vurgulanmıştır [78]. Yapılan prevalans çalışmalarında eski tanı kriterleri kullanıldığından yeterince güncel değildir ve yeni tanı kriterleriyle tekrarlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni tanı kriterleri dikkate alınarak ve yüz yüze görüşme ile değerlendirdiğimiz MS popülasyonumuzda HBS prevalansı %22 olarak izlendi ve bu oran sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksekti (%21,9 ve %10,5; $p=0,025$). Hastaların hiçbirisi MS başlangıcından önce HBS semptomları yaşamadığından, etiyolojide idiyopatik HBS dışlanmıştır. Önceki çalışmaları doğrulayarak çalışmamızda HBS'si olan MS hastalarında uyku kalitesi, yaşam kalitesi ve yorgunluk skorlarının HBS'si olmayan MS hastalarına göre anlamlı olarak daha kötü olduğu izlendi [98, 100-102]. Ancak HBS'nin şiddeti ile bahsedilen parametreler arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Çalışmamızda ayrıca HBS varlığının hastalık süresi ve EDSS puanı ile ilişkisi de incelenmiş ve HBS'si olan MS hastalarının hastalık sürelerinin daha uzun olduğu izlenmiş ($p=0,025$), ancak EDSS skorunun yüksek olması ve HBS varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Önceki

Çalışmalarda hastalık süresi ve engellilik düzeyi fazla olan hastalarda HBS görölme sıklığının arttığı belirtilmiştir. Çalışmamızda EDSS skoru yüksek olan hastaların sayıca nispeten azlığı nedeniyle bu ilişkiyi saptayamamış olabiliriz [99, 103].

MS ve HBS birlikteliğinin psikiyatrik yükünü araştırmak amacıyla anksiyete ve depresyonun HBS ile ilişkisi değerlendirildi. HBS olan hastalarda depresyon ve anksiyete skorlarının önceki çalışmalarla benzer şekilde anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü [102]. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada da benzer sonuçlar izlenmiştir [104]. MS hastalarında HBS varlığı depresyon ve anksiyete semptomlarının oluşmasına neden olabilir. Bu sebeple HBS'nin farkındalığı ve tedavisi, HBS'den kaynaklanabilecek olası psikiyatrik komorbiditelerin semptomlarını azaltmak için önemlidir.

Şaşırtıcı bir şekilde literatürde mesane disfonksiyonu ve HBS ilişkisi üzerinde durulmamıştı. Çalışmamızda mesane disfonksiyonu bulunan MS hastalarında HBS'nin daha sık görüldüğü izlendi (%43,5 ve %20,7; $p=0,007$). European Journal of Neurology'de HBS'nin atipik ve nadir bir sunumu olarak vaka bazında "huzursuz mesane" tablosundan söz edilmiştir. Sirkadiyen bir ritme sahip mesane kasılmaları sonucu idrar yapma isteğı ve dopaminerjik tedavi yanıtıyla "huzursuz genital sendrom" olarak da tanımlanan bu tablo HBS ile ciddi benzerlikler göstermektedir [105]. MS hastalarında, katı bir sirkadiyen dağılıma sahip atipik ürolojik semptomların ve negatif ürolojik incelemelerin varlığında bu tablonun HBS'nin nadir bir sunumu olabileceğı, tedavi ve yaklaşımın da farklı olacağı akılda tutulmalıdır.

MS tedavisi ile HBS prevalansı arasındaki ilişki hakkında da yeterli veri bulunmamaktadır. Birinci ve ikinci basamak tedavi alan hastalar arasında HBS prevalansını karşılaştırdığımızda anlamlı bir ilişki izlemedik. Yayınlanan mevcut verilerle MS tedavisinde kullanılan ilaçların HBS'ye neden olabilecek sekonder iyatrojenik bir durum olmadığı görölmüştür [99].

Yorgunluk, %83'e varan tahmini prevalansıya MS hastalarının sıkça yakındığı ve oldukça zayıflatıcı bir semptomdur [106]. MS'teki yorgunluğun; çok faktörlü olduğu ve MS hastalarında ruh sağlığını, fiziksel aktiviteyi, hareketliliğı ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediğı bilinmektedir. Çalışmamızda buna yönelik olarak hastalık

şiddeti, hastalık süresi, insomnia varlığı, depresyon ve anksiyete durumlarının yorgunluk ile ilişkisi değerlendirilmiştir. MS hastaları sağlıklı kontrollere kıyasla daha çok yorgunluk semptomu bildirmiştir. FSS ile değerlendirilen yorgunluk şiddeti; anksiyetesi olan MS hastalarında olmayanlara göre, orta-ağır şiddette depresyonu olanlarda da minimal depresyonu olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Uykusuzluktan yakınan MS hastalarında FSS skorları daha yüksek görülmüştür ($p=0,028$). Ayrıca hastalık şiddeti ($p=0,001$) ve süresi ($p=0,036$) ile yorgunluğun ilişkili olduğu bulunmuştur. Yakın zamanda İngiltere'de ülke çapında MS'de yorgunluk üzerine yapılan büyük bir çalışmada yorgunluğun MS hastalarında sıkça görülen bir sorun olduğu; depresyon, daha uzun hastalık süresi, daha yüksek EDSS skoru ve SPMS'in yorgunluğu öngördüğü belirtilmiştir [107].

Literatüre baktığımızda da çalışmamız ile benzer sonuçlar saptadık; Strober ve Arnett 2005 yılında yaptığı bir çalışmada depresyon, yorgunluk, uyku bozuklukları ve genel hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin bir modelini önermiştir. Bu araştırmada MS'te hastalık şiddeti, depresyon ve uyku bozukluğu arasındaki ilişkileri ve bunların yorgunluğu öngörmedeki olası rolleri incelenmiş ve bu ilişkileri keşfetmek için dört model önerilmiştir. En uygun modelde, üçünün de MS'te yorgunluğa önemli ölçüde bağımsız katkıda bulunduğu ve en büyük katkıyı uyku bozukluğunun yaptığı gösterilmiştir [108].

MS'te engellilik veya hastalık aktivitesinin yorgunluk ile ilişkisini değerlendiren daha eski çalışmalara baktığımızda bazı çalışmalar bu ilişkiyi desteklerken ilişki bulunamamıştır [108].

Literatüre baktığımızda depresyon ve yorgunluk ilişkisinin sonuçları da karışıktır. Bazı çalışmalarda yorgunluk ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunurken bazı çalışmalarda böyle bir ilişki rapor edilmemiştir [108].

Sonuçlarımız MS hastalarının yaşam kalitelerinin sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösterdi. Bu bulgu yakın zamanda yayınlanmış bir çalışma ile benzerdir [109]. Psikiyatrik bozukluklar ve özellikle depresyon, MS'te yaygın görülmekle birlikte yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. 2004 yılında Lobentanz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bir grup MS

hastasında yaşam kalitesini etkileyen farklı faktörler incelenmiş, düşük yaşam kalitesinin ana belirleyicisinin depresyon olduğu, bunu yorgunluk ve uyku bozukluklarının izlediği saptanmıştır [110]. Çalışmamızda da benzer şekilde hafif ve orta-ağır düzeyde depresyon semptomları olan MS hastalarının, minimal düzeyde semptomları olan hastalara göre yaşam kalitesinin daha düşük olduğu izlenmiştir ($p<0.001$). İtalyan popülasyonunda yapılmış olan bir çalışmada da, bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak depresyonun yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir [111]. Spain ve arkadaşlarının bir çalışmasında, hastalık algısının kendisinin MS'li hastalarda yaşam kalitesinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu görülmüştür [112].

MS hastalarında hastalık şiddeti ve süresinin, hastaların yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir [109, 111]. Çalışmamızda artan EDSS puanı ile MSQOL-54 fiziksel sağlık skorunda düşüş olduğu izlendi ($p= r=-0,291$; $p=0,003$). Ancak hastalık süresi ve yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Bu durum uzun hastalık süresi olan hastalarımızın büyük çoğunluğunun benign MS olması ile açıklanabilir.

EDSS, fiziksel sağlık skoru ile zayıf korelasyon gösterirken MSQOL-54'ün ölçülen diğer bileşeni olan bilişsel sağlık skoru ile korelasyon göstermedi. Literatürde de benzer şekilde EDSS'nin fiziksel sağlığı, mental sağlığa göre daha iyi yansıttığı görülmüştür [113, 114]. Çalışmamızda EDSS, yaşam kalitesinin iyi öngörücülerinden biri değildi. EDSS'nin, MS'in yorgunluk ve ağrı gibi önemli yönlerini ölçmediği düşünüldüğünde bu bulgu beklenebilir. Yaşam kalitesi, hastaların durumları hakkındaki algılarını içsel bir bakış açısıyla yansıtırken; EDSS, hastanın durumuna dışarıdan bakan bir klinisyen tarafından yapılan bir değerlendirmedir. Yayınlanan literatürleri çoğu, engellilik seviyesinin bir şekilde yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir [111, 115-118]. Bununla birlikte, diğer çalışmalarda engelliliğin yaşam kalitesi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir [119, 120]. Geçmiş yıllarda yapılan az sayıda çalışmada ise; MS hastalarının yaşam kalitesinin normal popülasyona göre kötü olduğu ve bu durumun özellikle EDSS puanı düşük hastalarda görüldüğü bildirilmiştir [121, 122]. Engellilik düzeyinin klinik olarak önemli bir konu olduğu, ölçülmesi ve takip edilmesi şüphesiz gereklidir; ancak, klinisyenler tarafından değerlendirilmesi gereken başka semptomların varlığı da unutulmamalıdır.

Sonuçlarımız, MS hastalarının yaşam kalitelerinin kadınlarda önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösterdi. Yorgunluk, depresyon ve anksiyete skorları da kadınlarda erkeklere göre daha yüksek görüldü. MS'li hastalarda cinsiyetin yaşam kalitesi üzerindeki etkileri konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalar MS'li hastalarda kadınların daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olduğunu gösterirken bazı çalışmalar aksini söylemektedir [109]. Farklı çalışmalar tarafından bildirilen tartışmalı sonuçlar, incelenen popülasyonlarla ilgili sosyokültürel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Farklı kültür gruplarının MS'li hastalarda yaşam kalitesini etkileyebilecek faktörlere katkısını ele almak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

MS; depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik belirtiler oluşturan fiziksel ve bilişsel yetersizliğe yol açar [123]. Bu çalışmada, MS'li hastaların yaklaşık %50'si, BDÖ'de 10 veya daha yüksek bir puan bildirerek, bir dereceye kadar depresyona sahip olduklarını gösterdi. Önceki çalışmaların sonuçlarıyla tutarlı olarak, kontrollere kıyasla MS hastalarında daha yüksek depresif semptom prevalansı bulduk [95]. Çalışmamızda hafif ve orta-ağır depresyon olarak sınıflandırılan hastalar, minimal düzeyde depresif semptomları olanlara göre daha kötü uyku kalitesinden muzdaripti. Orta-ağır anksiyetesi olan hasta grubu ise uyku kalitesi en kötü olan grubu oluşturdu. Uyku bozukluğu ile depresyon ve anksiyetenin yakın ilişkili olduğu ve kötü uyku kalitesinin bahsedilen psikiyatrik komorbiditeleri kötüleştirdiği önceki çalışmalarda da vurgulanmıştır [60, 95, 124]. Daha önceki çalışmalarda [109, 123]. Hastalık süresi ile depresyon şiddeti arasında ilişki izlendiği görüldü ancak çalışmamızda hastalık süresi ve EDSS skoru ile depresyon arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

İnterferon- β kullanımının, MS'li hastalarda depresyonun şiddetlenmesi ile ilişkilendirilmiştir [4]. Çalışmamızda farklı olarak birinci ve ikinci basamak MS ilaçları ile depresyon, anksiyete, yorgunluk, uyku kalitesi, artmış gündüz uykululuğu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki incelendi ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı.

Çalışmamızda uykuda solunum bozukluğunu (USB) değerlendirmek için OUAS riskini değerlendiren bir anket olan Berlin Uyku Anketi kullanıldı. Çalışmamızda MS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla OUAS riskinde artış

izlenmedi. Bazı çalışmalarda MS hastalarında uykuda solunum bozukluğu prevalansının daha yüksek olduğu iddia edilmişse de daha önceki çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir [125]. Bir çalışmada MS'li hastalarda, özellikle beyin sapı tutulumu olanlarda, obstrüktif uyku apnesi ve beraberindeki santral apneler için bir yatkınlık olduğu izlenmişken [125] bir başka çalışmada böyle bir ilişki görülmemiştir [1]. Hastaların MR görüntüleme verilerinin çalışmaya dahil edilmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

MS hastalarında artan hastalık süresiyle OUAS gelişme riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkili izlendi. Bu bulgumuz önceki bir çalışmayı destekler nitelikteydi [124]. USB, hastalarda gündüz artmış uykululuğa ve yorgunluğa neden olur [124]. Kallweit ve arkadaşları, şiddetli yorgunluğu olan MS hastalarında %41'lik bir USB sıklığı bulmuş ve sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisinin yorgunluk şiddetinde önemli bir iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir [126].

Önceki bir çalışmayla tutarlı olarak çalışmamızda artan EDSS skorları ile OUAS riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ($r=0,204$) [127]. Mevcut çalışmalar az olmakla birlikte USB prevalansı ile ortalama EDSS skoru arasında net bir ilişki gösterilmemiştir. Ancak bu durum, MS şiddetinin USB'yi etkilemediğini düşündürmemelidir. EDSS skoru, klinik ve fonksiyonel engelliliğin iyi bir ölçüsüdür, ancak ağırlıklı olarak motor ve ambulator eksikliklere yöneliktir. Örneğin; hastalık şiddetinin diğer ölçütleri olan MRG'de lezyon yükü ve beyin atrofisini değerlendirmez. Bu nedenle, hastalık şiddetinin diğer ölçütlerinin MS hastalarında USB prevalansını ne ölçüde etkilediği, gelecekteki çalışmalarda değerlendirilmesi gereken bir amaçtır [81].

Genel popülasyona kıyasla USB'li ve OUAS'li kişilerde depresyon daha yaygındır. Bu bozuklukların depresyon gelişimindeki rolleri net olarak bilinmemektedir. Ancak bu ilişki göz önünde bulundurulduğunda USB nedeniyle uyku bozukluğu yaşayan MS hastalarının da depresyon riskinin daha yüksek olacağı öngörülebilir [81]. Çalışmamızda da bu bilgiyi destekler nitelikte OUAS riski, şiddetli depresyon semptomları olan MS hastalarında minimal semptomları olan hastalara göre daha yüksek görülmüştür.

Kişilerin kendini değerlendirdiği ölçeklerin kullanıldığı çalışmalarda hastaların kognitif ölçümlerinin yapılması ve sonuçların buna göre değerlendirilmesi önemlidir. Katılımcıların bu yönden değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca, bu çalışmaya yalnızca RRMS hastalarının katıldığını not etmeliyiz. MS'in klinik alt tipinin, MS popülasyonunda depresyon, anksiyete, yorgunluk, uyku ve yaşam kalitesi gibi faktörleri ne derecede etkilediği, insomni ya da HBS'nin varlığını etkileyip etkilemediği hala net değildir.

Multiple Skleroz, fiziksel engellilik ile birlikte hastaları duygusal ve bilişsel olarak da etkileyen, hastalığın her aşamasında yaşam kalitesini bozan ve bu sebeple de multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. MS hastalarının bu sorunlarının çözümü için en önemli noktalardan biri de klinisyenin hastalığın komorbiditeleri hakkındaki farkındalığıdır. Özellikle klinisyenlerin hastalığın potansiyel destrüktif primer sorunlarına ağırlık vermesi, sekonder özürlülük oluşturan bu tabloların gözardı edilip tanınmamasına ve bu sebeple de hastaların tedavisiz kalmasına yol açmaktadır. Hastalar da çoğu zaman kısıtlı poliklinik sürelerinde bu semptomlarını dile getirmekte çekincede kalmaktadır. Uyku bozuklukları, yorgunluk, depresyon, anksiyete gibi tablolar yaşam kalitesinin önemli belirleyicileridir; bu nedenle, hasta takiplerinde değerlendirilmesi gerekmektedir. MS'li hastalarda bu tür faktörlerin değerlendirilmesi ve yönetimi önemlidir. Sağlık sistemleri tarafından polikliniklerde hastaların her yönüyle değerlendirilebilmesi için gerekli zaman ve ortamın sağlanması, hekim-hasta ilişkisinin güvenli ve sürdürülebilir şartlarda yapılabilmesi için gerekli düzenlemeler sağlanmalıdır.

Çalışmamız MS hastalarında sekonder özürlülük oluşturabilen birçok tablonun birlikte değerlendirildiği, birbirleriyle ilişkilerinin açıklandığı ve önceki çalışmalara göre nispeten yüksek hasta ve kontrol sayısı ile önceki çalışmalardan farklıdır. Oldukça geniş bir semptom spektrumu olan bu hastalığın her yönüyle değerlendirilebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda MS hastalarının uyku ve yaşam kaliteleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha kötüydü ve MS hastalarında insomni, HBS, yorgunluk, depresyon ve anksiyete daha sıktı.

2. Daha uzun hastalık süresine sahip MS hastalarında HBS daha sık görülmekle birlikte, çalışmamız HBS'nin uyku kalitesi, depresyon, anksiyete, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir. Ayrıca HBS, mesane disfonksiyonu olan MS hastalarında daha sık izlendi. Bu ilişkinin önceki çalışmalarda araştırılmadığını saptadık.

3. Özellikle kadın hastaların daha yorgun, depresyon ve anksiyete semptomlarının daha ağır ve yaşam kalitelerinin daha kötü olduğu dikkat çekti.

4. MS hastalarında depresyon ve anksiyetenin; uyku ve yaşam kalitesini kötüleştirdiği, yorgunluk şiddetini ve OUAS riskini artırdığı, insomni ve HBS görülme sıklığını artırdığı dikkat çekti.

5. İnsomninin MS hastalarının uyku ve yaşam kalitesini belirgin olarak etkilediği; yorgunluk, depresyon ve anksiyete semptomlarını artırdığı görüldü.

6. İleri yaşta ve EDSS skoru yüksek olan hastalarda mesane disfonksiyonu daha sıktı ve mesane disfonksiyonunun uyku ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği görüldü.

7. Hastalık süresi ve EDSS skoru ile yorgunluk şiddeti ve OUAS riski korele izlendi. Ayrıca EDSS skorunun uyku ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği izlendi.

KAYNAKLAR

1. Sparasci, D., et al., *Sleep-Related Breathing Disorders in Multiple Sclerosis: Prevalence, Features and Associated Factors*. Nat Sci Sleep, 2022. **14**: p. 741-750.
2. Thompson, A.J., et al., *Multiple sclerosis*. Lancet, 2018. **391**(10130): p. 1622-1636.
3. Sakkas, G.K., et al., *Sleep Abnormalities in Multiple Sclerosis*. Current Treatment Options in Neurology, 2019. **21**(4).
4. Boeschoten, R.E., et al., *Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis*. Journal of the Neurological Sciences, 2017. **372**: p. 331-341.
5. Browne, P., et al., *Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity*. Neurology, 2014. **83**(11): p. 1022-4.
6. Dobson, R. and G. Giovannoni, *Multiple sclerosis - a review*. Eur J Neurol, 2019. **26**(1): p. 27-40.
7. Lassmann, H., W. Bruck, and C.F. Lucchinetti, *The immunopathology of multiple sclerosis: an overview*. Brain Pathol, 2007. **17**(2): p. 210-8.
8. Murray, T.J., *The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries*. J Neurol Sci, 2009. **277 Suppl 1**: p. S3-8.
9. Vidal-Jordana, A. and X. Montalban, *Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects*. Neuroimaging Clin N Am, 2017. **27**(2): p. 195-204.
10. Belbasis, L., et al., *Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses*. Lancet Neurol, 2015. **14**(3): p. 263-73.
11. Goodin, D.S., *The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis*, in *Handbook of Clinical Neurology*. 2014. p. 231-266.
12. Gadoth, N., *Multiple sclerosis in children*. Brain Dev, 2003. **25**(4): p. 229-32.
13. Akdemir, N., et al., *Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients*. Noro Psikiyatr Ars, 2017. **54**(1): p. 11-14.
14. Nourbakhsh, B. and E.M. Mowry, *Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis*. American Academy of Neurology, 2019.
15. Hollenbach, J.A. and J.R. Oksenberg, *The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review*. J Autoimmun, 2015. **64**: p. 13-25.
16. Cree, B.A.C., *Multiple sclerosis genetics*, in *Handbook of Clinical Neurology*. 2014. p. 193-209.
17. De Silvestri, A., et al., *The Involvement of HLA Class II Alleles in Multiple Sclerosis: A Systematic Review with Meta-analysis*. Dis Markers, 2019. **2019**: p. 1409069.
18. Simpson, S., Jr., et al., *Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011. **82**(10): p. 1132-41.

19. Pierrot-Deseilligny, C. and J.C. Souberbielle, *Vitamin D and multiple sclerosis: An update*. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2017. **14**: p. 35-45.
20. Hernán, M.A., M.J. Olek, and A. Ascherio, *Cigarette Smoking and Incidence of Multiple Sclerosis*. American Journal of Epidemiology, 2001. **154**(1): p. 69-74.
21. Arneth, B., *Multiple Sclerosis and Smoking*. American Journal of Medicine, 2020. **133**(7): p. 783-788.
22. Confavreux, C., et al., *Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(5): p. 285-91.
23. Whitacre, C.C., *Sex differences in autoimmune disease*. Nature Immunology, 2001. **2**(9): p. 777-780.
24. Tanzer, J., *Estrogen effect in multiple sclerosis more nuanced than described*. American Neurological Association, 2008. **63**(2): p. 263; author reply 263.
25. Hedström, A.K., et al., *Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiplesclerosis*. Neurology, 2014. **82**(10): p. 865-872.
26. Munger, K.L., T. Chitnis, and A. Ascherio, *Body size and risk of MS in two cohorts of US women*. Neurology, 2009. **73**(19): p. 1543-1550.
27. Hedstrom, A.K., T. Olsson, and L. Alfredsson, *The Role of Environment and Lifestyle in Determining the Risk of Multiple Sclerosis*. Current Topics in Behavioral Neurosciences, 2015. **26**: p. 87-104.
28. Alfredsson, L. and T. Olsson, *Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **9**(4).
29. Lassmann, H., *Multiple Sclerosis Pathology*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **8**(3).
30. Lucchinetti, C., et al., *Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination*. Annals of Neurology, 2000. **47**(6): p. 707-717.
31. Hemmer, B., M. Kerschensteiner, and T. Korn, *Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis*. The Lancet Neurology, 2015. **14**(4): p. 406-419.
32. Friese, M.A. and L. Fugger, *Pathogenic CD8(+) T cells in multiple sclerosis*. Annals of Neurology, 2009. **66**(2): p. 132-141.
33. Garg, N. and T.W. Smith, *An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis*. Brain and Behavior, 2015. **5**(9): p. e00362.
34. Bettelli, E., et al., *Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T cell receptor transgenic mice develop spontaneous autoimmune optic neuritis*. J Exp Med, 2003. **197**(9): p. 1073-1081.
35. Salou, M., et al., *Involvement of CD8(+) T Cells in Multiple Sclerosis*. Front Immunol, 2015. **6**: p. 604.
36. *İTF Nöroloji*. 2020.
37. N., K., *Multipl Sklerozun İmmunopatogenezi, Nöroinflamasyon, Demyelinizasyon, Remyelinizasyon, Nörodejenerasyon ve Aksonal Kayıp*. Türkiye Klinikleri, 2020: p. 1-4.
38. *Nöroloji Temel Kitabı*. 2013. 1116.

39. Keegan, B.M. and J.H. Noseworthy, *Multiple sclerosis*. Annu Rev Med, 2002. **53**: p. 285-302.
40. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. The Lancet, 2008. **372**(9648): p. 1502-1517.
41. Wiblin, L. and J. Guadagno, *The useless hand of Oppenheim*. Pract Neurol, 2017. **17**(6): p. 464-468.
42. Al-Araji, A.H. and J. Oger, *Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2005. **11**(4): p. 398-402.
43. Boissy, A.R. and J.A. Cohen, *Multiple sclerosis symptom management*. Expert Review of Neurotherapeutics, 2007. **7**(9): p. 1213-1222.
44. O'Connor, A.B., et al., *Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification*. Pain, 2008. **137**(1): p. 96-111.
45. Hooge, J.P. and W.K. Redekop, *Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis*. Neurology, 1995. **45**(7): p. 1294-6.
46. Freiha, J., et al., *Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis-A Review of the Literature*. Journal of Clinical Medicine, 2020. **9**(10).
47. Al-Araji, A. and J. Oger, *Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist*. Vol. 5. 2006: Demos Medical Publishing.
48. Kale, N., *Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis*. Eye Brain, 2016. **8**: p. 195-202.
49. Balcer, L.J., *Clinical practice. Optic neuritis*. N Engl J Med, 2006. **354**(12): p. 1273-80.
50. Serra, A., C.G. Chisari, and M. Matta, *Eye Movement Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Modeling, and Treatment*. Front Neurol, 2018. **9**: p. 31.
51. Rottoli, M., et al., *Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis fatigue: an update*. Expert Rev Neurother, 2017. **17**(4): p. 373-379.
52. Langdon, D.W., *Cognition in multiple sclerosis*. Current Opinion in Neurology, 2011. **24**(3): p. 244-249.
53. Benedict, R.H. and R. Zivadinov, *Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Nature Reviews Neurology, 2011. **7**(6): p. 332-42.
54. Siegert, R.J. and D.A. Abernethy, *Depression in multiple sclerosis: a review*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2005. **76**(4): p. 469-475.
55. Amato, M.P., et al., *Cognitive Dysfunction in Early-Onset Multiple Sclerosis A Reappraisal After 10 Years*. Arch Neurol, 2001. **58**: p. 1602-1606.
56. Wang, T., W. Huang, and Y. Zhang, *Clinical Characteristics and Urodynamic Analysis of Urinary Dysfunction in Multiple Sclerosis*. Chinese Medical Journal, 2016. **129**(6): p. 645-650.
57. Oger, J., *Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist*. 2007: Demos.
58. Poser, C.M. and V.V. Brinar, *Epilepsy and multiple sclerosis*. Epilepsy and Behavior, 2003. **4**(1): p. 6-12.
59. Aburub, A., et al., *The association between physical activity and sleep characteristics in people with multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2017. **12**: p. 29-33.

60. Vitkova, M., et al., *Factors associated with poor sleep quality in patients with multiple sclerosis differ by disease duration*. Disabil Health J, 2014. **7**(4): p. 466-71.
61. Morris, G., et al., *The putative role of oxidative stress and inflammation in the pathophysiology of sleep dysfunction across neuropsychiatric disorders: Focus on chronic fatigue syndrome, bipolar disorder and multiple sclerosis*. Sleep Medicine Reviews, 2018. **41**: p. 255-265.
62. Bamer, A.M., et al., *Beyond fatigue: Assessing variables associated with sleep problems and use of sleep medications in multiple sclerosis*. Clin Epidemiol, 2010. **2010**(2): p. 99-106.
63. Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology, 2014. **83**(3): p. 278-286.
64. Okuda, D.T., et al., *Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome*. Neurology, 2009. **72**(9): p. 800-805.
65. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurol, 2018. **17**(2): p. 162-173.
66. Filippi, M., et al., *MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines*. Lancet Neurol, 2016. **15**(3): p. 292-303.
67. *Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu*. 2018: İstanbul, Galenos Yayınevi.
68. Leocani, L., S. Guerrieri, and G. Comi, *Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis*. Journal of Neuro-Ophthalmology, 2018. **38**(3): p. 350-357.
69. Sevim, S., *Relapses in Multiple Sclerosis: Definition, Pathophysiology, Features, Imitators, and Treatment*. Turkish Journal Of Neurology, 2016. **22**(3): p. 99-108.
70. Corboy, J.R., B.G. Weinshenker, and D.M. Wingerchuk, *Comment on 2018 American Academy of Neurology guidelines on disease-modifying therapies in MS*. Neurology, 2018. **90**(24): p. 1106-1112.
71. Gartner, J., et al., *Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naïve patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II*. Multiple Sclerosis Journal, 2022. **28**(10): p. 1562-1575.
72. Kang, C. and H.A. Blair, *Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis*. Drugs, 2022. **82**(1): p. 55-62.
73. *Siponimod for multiple sclerosis*. Australian Prescriber, 2021. **44**(2): p. 69-70.
74. *International Classification of Sleep Disorders, Third Edition*. American Academy of Sleep Medicine. 2014.
75. M, K.P. and V. Latreille, *Sleep Disorders*. American Journal of Medicine, 2019. **132**(3): p. 292-299.
76. Stanton, B.R., F. Barnes, and E. Silber, *Sleep and fatigue in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2006. **12**(4): p. 481-486.
77. Sanchez-Barcelo, E.J., et al., *Clinical Uses of Melatonin in Neurological Diseases and Mental and Behavioural Disorders*. Current Medicinal Chemistry, 2017. **24**(35): p. 3851-3878.
78. Sateia, M.J., *International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications*. Chest, 2014. **146**(5): p. 1387-1394.

79. Giannaki, C.D., et al., *Epidemiology, impact, and treatment options of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients: an evidence-based review*. *Kidney International*, 2014. **85**(6): p. 1275-1282.
80. Manconi, M., et al., *Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage*. *Multiple Sclerosis*, 2008. **14**(1): p. 86-93.
81. Hensen, H.A., A.V. Krishnan, and D.J. Eckert, *Sleep-Disordered Breathing in People with Multiple Sclerosis: Prevalence, Pathophysiological Mechanisms, and Disease Consequences*. *Frontiers in Neurology*, 2018. **8**: p. 740.
82. Caminero, A. and M. Bartolome, *Sleep disturbances in multiple sclerosis*. *Journal of the Neurological Sciences*, 2011. **309**(1-2): p. 86-91.
83. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. *Neurology*, 1983. **33**(11): p. 1444-52.
84. van Munster, C.E. and B.M. Uitdehaag, *Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis*. *CNS Drugs*, 2017. **31**(3): p. 217-236.
85. Armutlu, K., et al., *The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients*. *International Journal of Rehabilitation Research*, 2007. **30**(1): p. 81-85.
86. Idiman, E., et al., *Cross-cultural adaptation and validation of multiple sclerosis quality of life questionnaire (MSQOL-54) in a Turkish multiple sclerosis sample*. *Journal of the Neurological Sciences*, 2006. **240**(1-2): p. 77-80.
87. Izci, B., et al., *Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale*. *Sleep Breath*, 2008. **12**(2): p. 161-168.
88. Beck, A.T., et al., *An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties*. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1988. **56**(6): p. 893-897.
89. Beck, A.T., et al., *An Inventory for Measuring Depression*. *Archives of General Psychiatry*, 1961. **4**: p. 561-71.
90. Abrishami, A., A. Khajehdehi, and F. Chung, *A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea*. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2010. **57**(5): p. 423-438.
91. Buysse, D.J., et al., *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. *Psychiatry Research*, 1989. **28**(2): p. 193-213.
92. Bilgilişoy Filiz, M. and T. Çakır, *Restless Legs Syndrome with Current Diagnostic Criteria*. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 2015. **21**(2): p. 87-95.
93. Alhazzani, A.A., et al., *Insomnia among non-depressed multiple sclerosis patients: a cross-sectional study*. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2018. **54**(17).
94. Bamer, A.M., et al., *Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2008. **14**(8): p. 1127-30.
95. Boe Lunde, H.M., et al., *Poor sleep in patients with multiple sclerosis*. *PLoS One*, 2012. **7**(11): p. e49996.
96. Zhang, G.X., et al., *Sleep disorders in patients with multiple sclerosis in Spain*. *Neurologia (Engl Ed)*, 2021.

97. Stanton, B.R., F. Barnes, and E. Silber, *Sleep and fatigue in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis, 2006. **12**(4): p. 481-6.
98. Giannaki, C.D., et al., *Restless legs syndrome in Multiple Sclerosis patients: a contributing factor for fatigue, impaired functional capacity, and diminished health-related quality of life*. Neurol Res, 2018. **40**(7): p. 586-592.
99. Sieminski, M., J. Losy, and M. Partinen, *Restless legs syndrome in multiple sclerosis*. Sleep Medicine Reviews, 2015. **22**: p. 15-22.
100. Moreira, N.C., et al., *Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients*. Braz J Med Biol Res, 2008. **41**(10): p. 932-7.
101. Aydar, G., et al., *Restless legs syndrome in multiple sclerosis*. European Neurology, 2011. **65**(5): p. 302-306.
102. Cederberg, K.L.J., et al., *Restless legs syndrome and health-related quality of life in adults with multiple sclerosis*. J Sleep Res, 2020. **29**(3): p. e12880.
103. Ozdogar, A.T., et al., *Restless legs syndrome and related factors in people with multiple sclerosis in Turkey*. Neurol Res, 2022. **44**(5): p. 415-422.
104. Sevim, S., et al., *Coexistence of restless legs syndrome and multiple sclerosis aggravates anxiety and depression*. Arq Neuropsiquiatr, 2022. **80**(2): p. 168-172.
105. Antelmi, E., et al., *'Restless bladder' and the boundaries of the restless legs syndrome*. European Journal of Neurology, 2013. **20**(11): p. e128.
106. Manjaly, Z.M., et al., *Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2019. **90**(6): p. 642-651.
107. Moore, H., et al., *Fatigue in multiple sclerosis: A UK MS-register based study*. Mult Scler Relat Disord, 2022. **64**: p. 103954.
108. Strober, L.B. and P.A. Arnett, *An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis*. Arch Clin Neuropsychol, 2005. **20**(5): p. 631-46.
109. Abdulla, F.A., F.M. Albagmi, and F.A. Al-Khamis, *Factors that influence quality of life in patients with multiple sclerosis in Saudi Arabia*. Disability and Rehabilitation, 2022. **44**(17): p. 4775-4783.
110. Lobentanz, I.S., et al., *Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality*. Acta Neurol Scand, 2004. **110**(1): p. 6-13.
111. Patti, F., et al., *Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients*. J Neurol Sci, 2003. **211**(1-2): p. 55-62.
112. Spain, L.A., et al., *Illness perception and health-related quality of life in multiple sclerosis*. Acta Neurol Scand, 2007. **116**(5): p. 293-9.
113. Miller, D.M., et al., *Factors that predict health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. Mult Scler, 2003. **9**(1): p. 1-5.
114. Ozakbas, S., et al., *Difference between generic and multiple sclerosis-specific quality of life instruments regarding the assessment of treatment efficacy*. J Neurol Sci, 2007. **256**(1-2): p. 30-4.
115. Ochoa-Morales, A., et al., *Quality of life in patients with multiple sclerosis and its association with depressive symptoms and physical disability*. Mult Scler Relat Disord, 2019. **36**: p. 101386.

116. Hanna, M. and L.B. Strober, *Anxiety and depression in Multiple Sclerosis (MS): Antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life*. Mult Scler Relat Disord, 2020. **44**: p. 102261.
117. Corallo, F., et al., *A complex relation between depression and multiple sclerosis: a descriptive review*. Neurol Sci, 2019. **40**(8): p. 1551-1558.
118. Albrecht, G.L. and P.J. Devlieger, *The disability paradox: high quality of life against all odds*. Soc Sci Med, 1999. **48**(8): p. 977-88.
119. Yalachkov, Y., et al., *Determinants of quality of life in relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis*. Mult Scler Relat Disord, 2019. **30**: p. 33-37.
120. Wynia, K., et al., *The impact of disabilities on quality of life in people with multiple sclerosis*. Mult Scler, 2008. **14**(7): p. 972-80.
121. *Burden of illness of multiple sclerosis: Part II: Quality of life*. The Canadian Burden of Illness Study Group. Canadian Journal of Neurological Sciences, 1998. **25**(1): p. 31-38.
122. Nortvedt, M.W., et al., *Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly*. Neurology, 1999. **53**(5): p. 1098-103.
123. Peres, D.S., et al., *Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis*. Brain Behav Immun Health, 2022. **24**: p. 100484.
124. Carnicka, Z., et al., *Sleep disorders in patients with multiple sclerosis*. J Clin Sleep Med, 2015. **11**(5): p. 553-7.
125. Braley, T.J., B.M. Segal, and R.D. Chervin, *Sleep-disordered breathing in multiple sclerosis*. Neurology, 2012. **79**(9): p. 929-36.
126. Kallweit, U., et al., *Fatigue and Sleep-Disordered Breathing in Multiple Sclerosis: A Clinically Relevant Association?* Multiple Sclerosis International, 2013. **2013**: p. 1-7.
127. Abdel Salam, O.A., N.A.M. Ghonimi, and M.H. Ismail, *Risk of obstructive sleep apnea in multiple sclerosis: Frequency, clinical and radiological correlates*. Mult Scler Relat Disord, 2019. **28**: p. 184-188.