

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA UYKU
BOZUKLUKLARININ HASTALARIN DEMOGRAFİK- KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ADALET GÖÇMEN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ÖZLEM ETHEMOĞLU

ŞANLIURFA

2021

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA UYKU
BOZUKLUKLARININ HASTALARIN DEMOGRAFİK- KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ADALET GÖÇMEN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ÖZLEM ETHEMOĞLU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından tarih ve protokol numarası ile desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2021

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince her konuda desteğini gördüğüm, bilgisini esirgemeyen, mesleki tecrübelerinden faydalandığım, akademik anlamda yol göstericim sevgili hocam aynı zamanda tez danışmanım Doç. Dr. Özlem Ethemoglu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi, tecrübelerinden yararlandığım, ilerideki çalışma hayatımda beni daha iyi bir hekim yapabilmek için her türlü çabayı göstermiş tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Kendimi evimde gibi hissettiren her konuda destek veren dostum, benden kıdemli asistan ve şuan uzman olmuş Dr. Gülüstan Şeyhanlı, benden sonra başlayan ve henüz asistan olan tüm hekim arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunar ve hayatın bizleri tekrar buluşturmasını umut ederim.

Hemşiresi ve personeli ile birlikte tüm Harran Üniversitesi nöroloji servis, poliklinik ve yoğunbakım ekibine de ayrıca teşekkürlerimi sunarım. Nörofizyoloji alanında bilgi ve desteğini esirgemeyen Fatih Özmodanlı' ya ayrıca teşekkür ederim.

Beni buralara getiren bunun için hiçbir fedakarlıktan çekinmeyen annem ve babama teşekkür ederim.

Zorlu bir süreç olan asistanlığım boyunca sabırla beni bekleyen, beni hiç yormamak ve üzmemek için elinden geleni yapan, sadece bir gülümsemesi ile bana bütün zorlukları unutturan kızım Zeren Mira'ma ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Doğan'a çok teşekkür ederim.

Dr. Adalet GÖÇMEN

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Multiple Skleroz	2
2.1.1. Genetik	3
2.1.2. Çevresel Faktörler	3
2.1.3. Patofizyoloji	4
2.1.4. Semptomlar	5
2.1.5. Prognostik Faktörler	8
2.1.6. Tanı	9
2.1.7. MS Tanısında Yapılacak Tetkikler	11
2.1.8. Ayırıcı Tanı	15
2.1.9. Tedavi	20
2.2. Multiple Sklerozda Uyku Bozuklukları	30
2.2.1. Narkolepsi	31
2.2.2. Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları	32
2.2.3. Rem Uyku Davranış Bozukluğu	33
2.2.4. Sirkadian Ritim Bozuklukları	35
2.2.5. Huzursuz Bacak Sendromu	36
2.2.6. İnsomnia	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Dahil Olma Kriterleri	39
3.2. Dışlama Kriterleri	39
3.3. Uyku Bozuklukları	40
3.3.1. İnsomnia	40

3.3.2. Parasomniler	40
3.3.3. Uyku ile İlgili Hareket Bozuklukları	41
3.3.4. Hipersomni –Gündüz Aşırı Uykululuk	41
3.3.5. Uykuda Solunum Bozukluğu Riski	41
3.4. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği	41
3.5. Anksiyete depresyon ölçeği	41
3.6. Yorgunluk şiddeti ölçeği	42
3.7. Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi (MSYK)-54 Estrumanı	42
3.8. İstatistiksel Analizler	42
4. BULGULAR.	43
4.1. Primer Uyku Bozuklukları	47
4.1.1. Kronik İnsomnia	47
4.1.2. Parasomnia	47
4.1.3. Uykuda Hareket Bozukluğu	47
4.1.4. Aşırı Gündüz Uykululuk (Hipersomnia)	48
4.1.5. Uykuda Solunum Bozukluğu	48
4.1.6. Uyku Kalitesi	48
4.2. Hasta Grubunda Uyku Kalitesi ve İlişkili Olabileceği Faktörler	49
4.3. MS Hastalarında Uyku Bozukluğuna Neden Olabilecek Faktörler	51
4.3.1. Hastalarda İnsomniaya Neden Olabilecek Faktörler	51
4.3.2. Uykuda Solunum Bozukluğuna Neden Olabilecek Faktörler	51
4.3.3. Uykuda Hareket Bozukluğuna Neden Olabilecek Faktörler	52
4.4. Uyku Bozukluklarının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi	53
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR	64
8. EKLER	75
Ek-1: Expanded Disability Status Scale (EDSS): Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi	75
Ek-2: Epworth Uykululuk Ölçeği	77
Ek-3: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği	78
Ek-4: Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği	80
Ek-5: Berlin Anketi	83
Ek-6: Yorgunluk Şiddet Ölçeği	85
Ek-7: Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi (MSYK)-54 Enstrümanı	86

Ek-8: Etik Kurul Kararı

95

Ek-9: Turnittin Raporu

96



Tablo-1: MS'i düşündüren tipik ve atipik özellikler	9
Tablo-2: MS 2017 Tanı Kriterleri (TND Multiple Skleroz 2018 Tanı Tedavi Klavuzu)	10
Tablo-3: Multiple skleroz ayırıcı tanısı	15
Tablo-4: Klinik ve Demografik Özellikler	43
Tablo-5: Hasta ve kontrol grubunda anksiyete depresyon ve kronik yorgunluk	44
Tablo-6: MS hasta grubunda anksiyete-depresyon ile klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişki	45
Tablo-7: MS hasta grubunda kronik yorgunluk ile klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişki	46
Tablo-8: MSYK-54 ölçek ortalama puanları	47
Tablo-9: Hasta ve kontrol grubunda tespit edilen uyku bozuklukları	48
Tablo-10: MS hasta grubunda uyku kalitesi ile klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişki	50
Tablo-11: MS hasta grubunda kronik insomnia ile klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişki	51
Tablo-12: MS hasta grubunda uykuda solunum bozukluğu ile hastalığın klinik ve demografik özellikleri arasındaki ilişki	52
Tablo-13: MS hasta grubunda uykuda hareket bozukluğu ile hastalığın klinik ve demografik özellikleri arasındaki ilişki	53
Tablo-14: MS hasta grubunda uyku bozuklukları ve klinik özellikler ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki	55

Œekil-1: Sağlıklı ve MS hastasında aksonların görünümü	2
Œekil-2: MS hastalığının klinik seyir tipleri	7
Œekil-3: Dawson Parmakları	12
Œekil-4: Hipotalamik plak	32
Œekil-5: Pons da plak	34



KISALTMALAR

MS	: Multiple Skleroz
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
PPMS	: Primer Progresif Multiple Skleroz
SPMS	: Sekonder Progresif Multiple Skleroz
EDSS	: Expanded Disability Status Scala
HBS	: Huzursuz Bacak Sendromu
REM	: Rapid Eye Movement
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
VEP	: Visual Evoked Potential
OCT	: Optical Coherence Tomography
AQP-4	: Aquaporin-4
MOG	: Miyelin Oligodentrosit Glikoprotein
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomiyelit
OKB	: Oligoklonal Bant
NMOSD	: Nöromiyelitis Optica Spectrum Disease
IVMP	: Intravenöz metiprednizolon
CADASIL	: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical İnfarcts and Leukoencephalopathy
IM	: Intramusküler
SC	: Subcutan
IFN-B	: Interferon-Beta
DEHB	: Dikkat eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
NREM	: Non-Rapid Eye Movement
PSG	: Polisomnografi
OSA	: Obstructive Sleep Apnea
RUDB	: REM Uyku Davranış Bozukluğu
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
FSS	: Fatigue Severity Scale
MSQL-54	: Multiple Sclerosis Quality of Life-54

ÖZET

Multipl Skleroz'da Uyku Bozukluklarının, Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi

Dr. Adalet GÖÇMEN

Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Bu çalışmada multiple skleroz (MS) hastalarında uyku bozukluğunun yaşam kalitesine etkisi ve bunun hastalığın demografik özellikleri ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmaya 67 MS hastası, 51 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta grubu, 43 kadından ve 24 erkekten oluşuyordu. Kontrol grubu 32 kadından, 19 erkekten oluşuyordu.

Cinsiyet, vücut kitle indexi (VKİ), medeni durum, çalışma düzeni, ortalama MS tanı süresi, ortalama MS atak sayısı, MS alt tipi, başka bir hastalığın olması, özürlülük oranı, tedavi yöntemi, anksiyete, depresyon, yorgunluk ile uyku problemlerinin arasındaki ilişkive uyku bozukluklarının yaşam kalitesi üzerine etkisi değerlendirildi. Bu değerlendirmeler yapılırken demografik veriler, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, Epworth Uykululuk Ölçeği, Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği/Expanded Disability Status Scale (EDSS), Yorgunluk Şiddeti Ölçeği, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, Berlin Anketi, Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi (MSYK)- 54 Enstrümanı kullanıldı.

Çalışmamızda MS hastalarının kontrollere göre uyku kalitesinin daha kötü olduğunu saptadık. MS hastalığı ile ilgili özelliklere bakıldığında hastalığın süresi, son 2 yılda atak sayısı, MS hastalık tipi, kullanılan tedavi yönteminin uyku kalitesini genel olarak etkilemediğini saptadık, ancak EDSS puanındaki artış uyku kalitesini belirgin oranda bozduğu görüldü. Anksiyete ve depresyon sıklığının hasta grubunda daha fazla olduğunu ve uyku kalitesini de olumsuz yönde etkilediğini tespit ettik. Progresif MS grubunda ve infüzyon tedavisi alan grupta depresyon sıklığını anlamlı yüksek saptadık. Hasta grubunda kronik insomnia anlamlı düzeyde yüksek bulduk, yine beklendiği gibi kronik insomniası olan hastaların uyku kalitesi belirgin düzeyde bozulmuştu. Bizim çalışmamızda uykuda solunum bozukluğu olan grupta relapsing-remitting MS sayısını daha yüksek tespit ettik. Sigara kullanımı ve uykuda solunum bozukluğu arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit ettik. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak uykuda solunum bozukluğu olan ve uyku kalitesi kötü olan hasta grubunda yaşam kalitesinin anlamlı olarak daha kötü olduğunu saptadık. Anksiyete ve depresyon varlığı ile uykuda solunum bozukluğu arasında anlamlı ilişki olduğunu tespit ettik. MS hastalarında şiddetli yorgunluk sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. Yine uykuda hareket bozukluğu olan ve uyku kalitesi kötü olan hasta grubunda patolojik yorgunluk anlamlı olarak daha fazla idi. Çalışmamızda hasta grubunda uykuda hareket bozukluğu sıklığını daha yüksek tespit ettik ve uyku kalitesini de bozmaktaydı. Uyku kalitesinde bozulmanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini tespit ettik. EDSS skoru ile yaşam kalitesi arasında negatif korelasyon tespit ettik. Bununla uyumlu olarak progresif hasta grubunda yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu tespit ettik. Yaşam kalitesinin sağlıklı kontrollere göre MS hastalarında belirgin olarak bozulduğunu tespit ettik. Bunun hastada klinik özellikler içinde progresif tip MS varlığı ve kronik yorgunluk varlığı, uyku bozuklukları içinde uykuda solunum bozukluğu olması, hastalığa komorbid anksiyete ve depresyon varlığı ile ilişkisi olduğunu tespit ettik.

Tüm bu bulgular MS hastalarında uyku bozukluklarının hastalığın takibinde mutlaka sorgulanması, tedavi edilmesi gereken bir durum olduğunu, aksi halde hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: multiple sklerozis, uyku bozuklukları, yaşam kalitesi, multiple skleroz hastalarında uyku bozuklukları, multiple skleroz hastalarında yaşam kalitesi, multiple sklerozda anket çalışması

ABSTRACT

The Relationship Between Sleep Disorders in Multiple Sclerosis and Patients' Demographic, Clinical Characteristics and Quality of Life

Adalet GÖÇMEN, MD

Specialty Thesis, Department Of Neurology

In this study, the effect of sleep disturbance on the quality of life in MS patients and its relationship with the demographic characteristics of the disease were investigated.

67 MS patients and 51 healthy individuals were included in our study. The patient group consisted of 43 women and 24 men. The control group consisted of 32 women and 19 men. Relationship between gender, BMI, marital status, work order, mean MS diagnosis time, mean number of MS attacks, MS subtype, presence of another disease, disability rate, treatment method, anxiety, depression, fatigue and sleep problems; and the effects of sleep disorders on quality of life were evaluated. While performing these evaluations, demographic data, Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale, Expanded Disability Status Scale (EDSS), Fatigue Severity Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, Berlin Questionnaire, Multiple Sclerosis Quality of Life (MSYK) - 54 Instrument used.

In our study, we found that MS patients had worse sleep quality compared to controls. When we look at the characteristics of MS disease, the duration of the disease, the number of attacks in the last 2 years, the type of MS disease, the treatment method used did not affect sleep quality in general, but the increase in EDSS score significantly impaired sleep quality. We found that the prevalence of anxiety and depression was higher in the patient group and that it negatively affected sleep quality.

We found that the frequency of depression was significantly higher in the progressive MS group and the group receiving infusion therapy. We found that chronic insomnia was significantly higher in the patient group. Again, as expected, the sleep quality of patients with chronic insomnia was significantly impaired. In our study, we found a higher number of RRMS in the group with sleep- disordered breathing. We found a statistically significant relationship between smoking and

sleep- disordered breathing. In our study, in accordance with the literature, we found that the quality of life was significantly worse in the patient group with sleep-disordered breathing and poor sleep quality. We found a significant relationship between the presence of anxiety and depression and sleep- disordered breathing. Severe fatigue was significantly higher in MS patients than healthy controls. Pathological fatigue was significantly higher in the patient group with sleep movement disorders and poor sleep quality. In our study, we found that the frequency of sleep movement disorders was higher in the patient group, and it also impaired sleep quality. We found that impaired sleep quality negatively affected the quality of life. We found a negative correlation between the EDSS score and quality of life. Consistent with this, we found that the quality of life was worse in the progressive patient group. We found that the quality of life was significantly impaired in MS patients compared to healthy controls. And we found that this was related to the presence of progressive MS and chronic fatigue among the clinical features of the patient, sleep-disordered breathing among sleep disorders, comorbid anxiety and depression.

All these findings show that sleep disorders in patients with MS are a condition that should be questioned and treated in the follow up of the disease, otherwise it may affect the quality of life of patients negatively.

Key words: multiple sclerosis, sleep distur bunces, quality of life, sleep disorders in patients with multiple sclerosis, quality of life in patients with multiple sclerosis, questionnaire study in multiple sclerosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), dünya apında yaklaşık 2,5 milyon kişiye etkileyen, en sık 20 ila 40 yaşları arasında görülen kronik, merkezi sinir sistemini etkileyen demiyelinizan hastalıktır [1].

Hastalık kuvvet kaybı, uyuşma, baş dönmesi, bilişsel değişiklikler ve görme bozukluğu gibi uzun vadede fiziksel engelliliğe yol açabilecek nükseden ve düzelen nörolojik semptomlarla karakterizedir.

Uyku bozuklukları MS tanılı hasta popülasyonunda genel popülasyondan daha yüksek sıklıkta görülmesine rağmen çoğu kez tanı konulmaz. Hasta serilerinde bu sıklığı % 25 ila% 54 arasında değişmektedir [1].

MS popülasyonunda insomnia, uyku ile ilişkili solunum bozukluğu, sirkadiyen ritim bozukluğu, huzursuz bacak sendromu (HBS), narkolepsi ve hızlı göz hareketi (REM) uyku davranış bozukluğu gibi uyku bozuklukları bildirilmiştir. Bu bulgular, uyku bozukluklarının MS tanılı bireylerde sağlık ve yaşam kalitesi üzerindeki potansiyel etkisi düşünüldüğünde daha fazla dikkati hak etmektedir [2].

Uyku bozuklukları artmış mortalite, kalp hastalığı, obezite ve diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir [3-5]. yine depresyon, ağrı ve yorgunluğa katkıda bulunabilir ki bunlar MS hastalarında yaygın görülen ve işlevselliği bozan önemli semptomlardır [6].

Bu alışmada MS hastalarında uyku bozukluklarının sıklığını, tipini ve şiddetini, uyku bozukluklarının MS hastalarının demografik-klinik özellikleri ve yaşam kaliteleri üzerindeki etkisi ile ilişkisini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

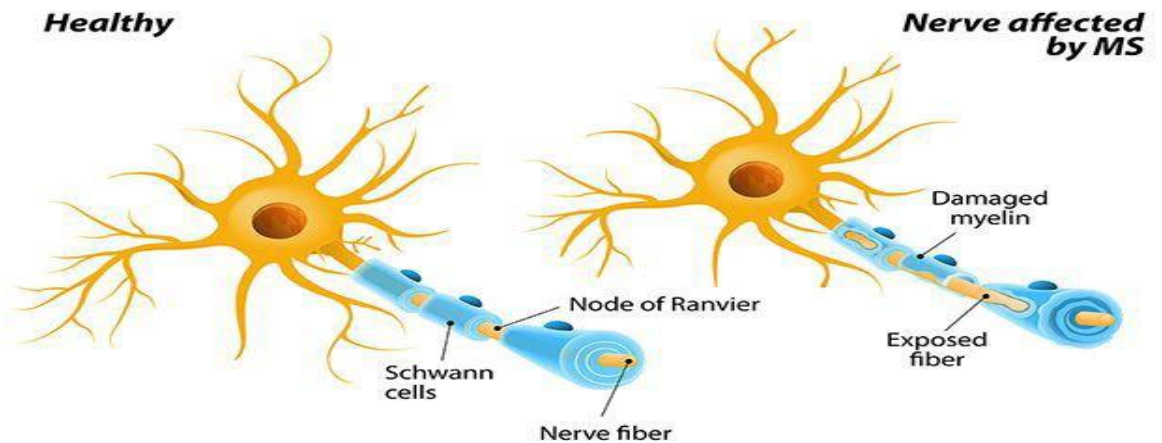
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

MS beyin, spinal kord ve optik siniri tutan, kronik demiyelinizan inflamatuvar bir hastalıktır [7]. Tüm dünyada 2 221 188 insanda multiple skleroz mevcuttur, bu da her 100000 de 30,1 vakaya karşılık gelmektedir [8]. Prevalansı dünyanın farklı bölgelerine göre 15/100000-250/100000 arasında değişmektedir [9]. Türkiye de yaklaşık 40 bin MS hastası olduğu tahmin edilmektedir.

MS'in ilk tanımı 14. yüzyıla kadar uzanmaktadır. İlk klinik ve patolojik tanımı on dokuzuncu yüzyılda Prof.Jean-Martin Charcot tarafından "Sclerose en plaque" olarak yapıldı [10]. Patofizyoloji ve etyolojisine yönelik çalışmalar daha çok 2. Dünya Savaşı öncesinde yoğunlaştı. 1948 yılında multiple sklerozlu hayvan modellerinde beyin omurilik sıvısında (BOS) gama globulin düzeylerinde artışı olduğu gözlemlendi ve bunun bir immün bir süreç olduğu gösterildi. İmmünomodülatör tedavinin uygulanması ise 90'lı yılların başlarında gerçekleşti ve MS hastalarında hala ilk tedavi seçeneği olarak yer almaktadır.

MS, etyolojisi bilinmeyen santral sinir sisteminin (SSS) otoimmün inflamatuvar bir hastalığıdır. Demiyelinizasyon ve değişen derecelerde aksonal kayıp ile karakterizedir. Çoğunlukla 20-40 yaş arası genç kadınlarda görülür. Etiyolojisinde, kesin bilinmemekle birlikte genetik, çevresel ve diğer faktörlerin birlikte immün sistemi tetiklemesi ve bunun miyelin ve akson hasarı ile sonuçlanması yeralmaktadır [11] (Şekil 1).



Şekil-1: Sağlıklı ve MS hastasında aksonların görünümü

2.1.1. Genetik

Kalıtsal bir hastalık olmamasına rağmen aynı ailede MS vakalarının olması etyolojide güçlü genetik komponentin varlığını gösterir. Birinci derece akrabada MS olma riski normal popülasyona göre 10-50 kat daha yüksektir (mutlak risk %2-5), tek yumurta ikizlerinde uyum oranı yaklaşık üçte biri kadardır [12].

Bağılantılı analiz çalışmaları MS ile ilişkili pek çok gen lokusunun varlığını ortaya koymuştur. MHC- HLA DRB1*1501~DRB1*13:03/DQA1*01:02 ~ DQB1*06:02 allelleri bunların arasında en güçlü olanlarıdır [13]. İnterlökün 2 reseptör alfa geni ve interlökün 7 reseptör alfa geninin, MS için kalıtsal risk faktörleri olduğu da yine yakın zamanda keşfedildi [14].

HLA DR1-1501 haplotipini taşıyan MS hastaları daha çok kadın ve erken başlangıçlı MS hastalarıdır [13]. Yani bu genetik faktörler hastalığın prognozu hakkında da bize ipucu verebilmektedir. Yine CLEC16A (C-type lectin-domain family 16 member A), CD58 (Formerly lymphocyte function-associated antigen 3; CD58), TNFRSF1A (tumor-necrosis-factor receptor superfamily member 1A), interferon regulatory factor 8 (IRF8), and CD6 da suçlanan genler arasındayd almaktadır [15]. Diğer muhtemel genetik nedenler; sitokin yolları, (CXCR5, IL2RA, IL7R, IL7, IL12RB1, IL22RA2, IL12A, IL12B, IRF8, TNFRSF1A, TNFRSF14, TNFSF14), kostimulasyon (CD37, CD40, CD58, CD80, CD86, CLECL1), sinyal aktarımı (CBLB, GPR65, MALT1, RGS1, STAT3, TAGAP, TYK2) ile ilgili genlerdir[14]. Bunlar dışında da pek çok gen tanımlanmıştır ve bağımsız olarak veya çevresel faktörlerle birlikte MS'e neden olduğu düşünülmektedir.

Yine ırklara göre hastalığa yatkınlık değişmektedir örneğin yapılan çalışmalarda İskandinav ve İskoç kökenli Kafkas ırkının MS'e daha yatkın olduğu gösterilmiştir [16].

2.1.2. Çevresel Faktörler

Yapılan çalışmalarda MS'e çevresel faktörlerinde neden olabileceği belirlenmiştir. Ancak bu faktörler MS oluşumu için tek başına yeterli nedenler değildir [17]. Çevresel faktörler arasında Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ve vitamin D eksikliği en çok çalışılanlar ve MS riski ile en güçlü bağı olanlardır [14]. Ayrıca yüksek rakım, kadın cinsiyet, sigara, organik çözücüler vardiyalı çalışma, adolesan dönemde obezite, duygusal stres de risk faktörleri arasında yer almaktadır [18].

Bu hastalarda human herpes virüs (HHV-6) antikör pozitifliği de sık görülmektedir ve bu da aralarında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir [19]. MS ekvator çevresinde daha az oranda görülmektedir ve yapılan çalışmalarda güneşe maruziyetin azalmasının MS riskini arttırdığı gösterilmiştir [20, 21].

2.1.3. Patofizyoloji

MS, SSS'de enflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal hasar ve aksonal kayıp ile karakterizedir. RRMS'in erken aşamasında hastalık patolojisinde demiyelinizasyon, değişen oranlarda aksonal kayıp ve reaktif gliosis ile karakterize fokal beyaz cevher lezyonları (plaklar) baskındır. SSS dışında aktive olan otoreaktif T hücreleri kan beyin bariyerini geçmekte ve lokal antijen sunan hücreler tarafından reaktif edilmektedir. Proinflamatuvar sitokin sekresyonu mikrogial hücre ve astrositleri stimüle ederek inflamatuvar hücreleri çağırmakta ve plazma hücrelerinden antikör üretimini indüklemektedir. Bu inflamatuvar süreç nihayetinde plak içinde doku hasarı ile sonuçlanmaktadır [22]. Bu sürecin paralelinde remiyelinizasyon mümkündür ve hasarlı dokuyu bir dereceye kadar onarabilmektedir.

Hastalığın erken evrelerinde kortikal etkilenme de olabilir. Bu kortikal inflamasyon, demiyelinizasyon, nöronal ve oligodendroglial hücre hasarının da dahil olduğu nörodejenerasyon ve sonuç olarak kortikal atrofi ile kendini gösterir [23].

Baskın patofizyolojik mekanizmaya göre birçok demiyelinizasyon paterni tanımlanmıştır [24]. Miyelinden aksona doğru gelişen lezyonda (outside-in modeli), aksonal hasarın miyelin hasarına sekonder olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte primer aksonal hasarı da demiyelinizasyon ve inflamasyonu tetikleyebilmektedir (inside-out modeli). Bu iki mekanizmadan birinin MS patolojisini başlatmaktan sorumlu olup olmadığı veya ikisinin aynı anda gerçekleşip gerçekleşmediği henüz kesinlik kazanmamıştır [25].

Hastalığın progresif formunda klasik beyaz cevher plakları nadirdir, patofizyolojide beyaz cevher ve gri cevher atrofisi baskındır. Önceden varolan plaklar yavaş ve kademeli genişleme göstermektedir. Bu plaklar sınırlarında düşük gradeli inflamasyon ve mikrogial aktivasyon ile karakterizedir. Ek olarak plak etrafındaki normal dokuda da miyelin hasarı ve aksonal hasardan oluşan inflamasyon ve bunu takip eden sekonder demiyelinizasyon ve mikrogial aktivasyon gözlenmektedir [22].

2.1.4. Semptomlar

MS hastası inflamasyonun görüldüğü alana göre farklı semptomlarla bize başvurabilmektedir. Yorgunluk, motor semptomlar (parezi/pleji, dengesizlik, spastisite), ağrı, paroksizmal semptomlar (paroksizmal diplopi, fasial parestezi, trigeminal nevralji, ataksi, dizatri, lhermitte bulgusu), duyuusal semptomlar (uyuşma, karıncalanma, iğnelenme, gerginlik, soğukluk ve şişme hissi), vertigo, görme kaybı, bağırsak mesane disfonksiyonu, kognitif kayıp, depresyon, epilepsi, göz hareketlerinde bozukluk, ısı hassasiyeti, seksüel disfonksiyon ve uyku bozuklukları en sık görülen semptomlardır.

En sık duyuusal semptomlar gözlenir ve hastalığın da en yaygın başlangıç semptomudur. Bu semptomlar içerisinde duyu kaybı, parestezi, dizestezi ve hiperestezi yer almaktadır.

Bağırsak fonksiyon bozukluğu hastaların %50'sinde, mesane disfonksiyonu hastaların %75'inde raporlanmıştır [26]. Bu sfinkter kusuru ve seksüel disfonksiyonun derecesi sıklıkla alt ekstremitedeki motor kaybın derecesi ile paraleldir.

Kognitif bozukluk MS hastalarının sık geliş nedeni değildir, ancak nörofizyolojik testler ile değerlendirildiğinde hastaların %70'inden fazlasında bilişsel fonksiyon bozukluğu mevcuttur [27]. En sık dikkat, yürütücü işlevler, soyut kavramsallaştırma, kısa süreli bellek, kelime hatırlama ve bilgi işlem hızında bozukluk olmaktadır [28]. RRMS hastalarının progresif MS tiplerine oranla daha iyi bilişsel performansa sahip olduğuna dair kanıtlar vardır [29]. Kesitsel çalışmalar, MS'li hastaların üçte ikisinden fazlasında, afektif bozukluk olduğunu göstermiştir [30]. MS hastalarında depresyon başka kronik hastalıkları olanlara göre daha sık görülebilmektedir [31].

MS hastalarında epilepsi, genel popülasyondan daha yaygındır ve hastaların %2-3'ünde görülür [32].

Yorgunluk MS'de karakteristik bir bulgudur ve genellikle gerçekleştirilen aktivite miktarı ile ilgisi olmayan fiziksel tükenme olarak tanımlanır [23]. MS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada yorgunluğun en yaygın görülen (%86) ve diğer semptomlardan daha çok zorluk ve sıkıntıya yol açan semptom olduğu belirlenmiştir [33].

Isı duyarlılığı (Uhthoff fenomeni) MS'de iyi bilinen bir durumdur; vücut ısısındaki küçük

artışlar mevcut veya önceden var olan belirti ve semptomları geçici olarak kötüleştirebilmektedir [34]. Vertigo, MS hastalarının %30-50'sinde bildirilen bir semptomdur. Bir retrospektif çalışmada, MS hastalarında vertigo'nun en sık nedeninin benign pozisyonel paroksizmal vertigo olduğu belirlenmiştir [35].

Optik nörit MS de görme yollarının en sık tutulum şeklidir. Optik nevrit genellikle göz hareketleri ile artan akut veya subakut tek taraflı göz ağrısı olarak ortaya çıkar. Bunu değişen derecelerde görme kaybı takip eder. MS'de bilateral optik nevrit nadirdir; ortaya çıkması, Leber'in kalıtsal optik atrofi, toksik optik nöropati veya nöromiyelitis optika (NMO) spektrum hastalığı gibi başka tanıları da düşündürmelidir.

MS in klinik seyri şu başlıklar altında tanımlanmaktadır [36]:

Klinik İzole Sendrom (KİS): MS'in ilk klinik tablosu olarak kabul edilmektedir. En sık akut optik nörit, transvers miyelit ve beyin sapı sendromu şeklinde karşımıza çıkar. MS hastalarında yapılan birçok çalışma KİS hastalarının çoğunun RRMS'in McDonald kriterlerini tümüyle karşılayabileceğini göstermektedir.

RRMS (Relapsing-Remitting MS): MS'in yaklaşık %85 oranında görülen en yaygın subtipidir. Ataklar şeklinde gider ve atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme mevcuttur. Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez. İlk atak klinik izole sendroma benzer ancak MR'da eş zamanlı kontrast tutan veya tutmayan lezyon ile MS tanısını karşılayabilmektedir. Relaps denmesi için semptomun en az 24 saat sürmesi gerekir. 195 hastadan oluşan bir kohort çalışmada prospektif olarak toplanan verilerin analizi, erken RRMS'deki lezyonların aynı yerde tekrarlanma eğiliminde olduğunu göstermektedir (optik sinir, spinal, beyin sapı gibi.) [37]. Aktif RRMS ve non-aktif RRMS şeklinde gruplandırılmaktadır. Eğer ataklar arasında ilerleme varsa sekonder progresif MS'e dönüşüyor olabileceği akılda tutulmalıdır (Şekil 2).

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

Sekonder Progresif MS (SPMS): Retrospektif olarak tanısı konur ve relapsing MS spektrumu içinde düşünülür. RRMS'den SPMS'e dönüşümü gösteren herhangi bir kesin klinik

belirteç yoktur. En az 1 yıl içinde atakla ilişkilendirilemeyen klinik kötüleşme varsatanıda düşünülmelidir. Hastalarda zaman zaman nöksler ve yeni MR lezyonları görülebilir ama bu az sayıda hastada görülür. MS'in ilk semptomundan (klinik izole sendrom) sekonder MS e kadar geçen süre ortalama 19 yıl, MS 'in ilk teşhisinden sekonder MS'e kadar geçen süre ortalama 12 yıl kadardır [38].

Primer Progresif MS (PPMS): Genellikle iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın ilerlemesi ile karakterize seyir gösteren tablodur. Seyir hızlı ya da yavaş olabilir. Zaman zaman da platolar ile seyredebilir. MS hastalarının yaklaşık %15'inde gözlenir. Görüldüğü yaş ortalaması 40'dır ve RRMS ile başvuran hastaların ortalama yaşından 10 yıl daha büyüktür. Bazı kanıtlar 40 yaşından sonraki MS hastalarının %60'ından fazlasının progresif olduğunu göstermektedir [39]. RRMS den farklı olarak kadın/erkek oranı eşittir [40]. En sık semptomunet duyu seviyesi vermeyen ve asimetrik spastik paraparezi ile giden spinal kord sendromudur. Aktif/ progresif, aktif/non-progresif, non-aktif/ progresif venon-aktif/ non-progresif (stabil hastalık) şeklinde kendi içinde tiplendirilmektedir.

Başlangıçtan itibaren progresif seyreden hastada akut atak olması aktif PPMS (Relapsing- Progresif MS), atakların olmaması non-aktif PPMS olarak kabul edilir.

Relapsing progresif MS (RPMS): Hastalığın başlangıcından itibaren giderek ilerleyen ve arada akut relapsların da tabloya eklendiği formdur.

MS KLİNİK SEYİR TİPLERİ:



Şekil-2: MS hastalığının klinik seyir tipleri

Benign MS: Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonrasına kadar; tüm nörolojik sistemlerin fonksiyonel kalması veya “Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği” (EDSS) skorları ≤ 3 kalması olarak olarak tanımlanmaktadır ve daima retrospektif bir tanıdır. Tek bir atak geçiren hastaların %15’i ikinci bir atak geçirmemektedir ancak bu değer medikal tedavi gerektirecek atak olmaması nedeni ile sağlık kuruluşuna başvurmayanlar ve takipten çıkan hastalardan dolayı yaklaşık olarak elde edilmiş bir değer olarak kabul edilir.

Malign MS: Hastalığın başlangıcından itibaren çoklu nörolojik sistemde sakatlığa yol açar.

2.1.5. Prognostik Faktörler

RRMS, progresif formlara göre daha iyi prognozludur [41]. 2005 yılında yapılan bir çalışmada tamamen iyileşme sağlanamamış bir atak olması ve başlangıç semptomunun mesane-barsak fonksiyon bozukluğu olması kötü prognoz göstergesidir. Ayrıca birinci ve ikinci ataklar arasındaki sürenin kısa olması ve erken dönemde EDSS skorunun yüksek olmasıdır [42]. Birden fazla semptomu olan MS hastalığı tek semptomu olanlara göre daha kısa sürede progresif forma geçmektedir [42].

MRG’de bize hastanın prognozu konusunda yol gösterici olabilmektedir. KİS tanısı ile gelen 166 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada hastalar 15 yıl boyunca izlenmiş, bu hastalar içerisinde MRG’de kontrast tutan lezyonları ve spinal lezyonu olan hastaların daha ileri derecede özürlülüğe ulaştığı ve 15 yıl içinde daha çok sekonder progresif forma geçiş gösterdiği gözlenmiştir [43].

MS hastalığının aktivitesi ve patolojisinin ana MR bulguları lezyon yükü ve serebral atrofidir. Lezyon yükü genellikle T2 ağırlıklı sekans, FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) sekans, kontrast öncesi ve sonrası T1 ağırlıklı sekanslarda değerlendirilir. Gri ve beyaz cevheri etkileyen beyin atrofisinin derecesi ve ayrıca kara delikler (T1 de anormal hipointens alanlar) T1 ağırlıklı MRG sekanslarında değerlendirilebilir ve bu T2 ağırlıklı sekansa göre klinikle daha iyi korelasyon gösterir. Klinik pratikte rutin olarak değerlendirilmese de spinal atrofide özürlülükle ilişkilidir.

Bazı hastalarda MR bulguları klinik ile korele değildir. Az sayıda lezyonu olan bazı hastaların özürlülük derecesi oldukça ileri iken, bazı hastaların fazla lezyona rağmen az miktarda

fonksiyonel bozukluğu olabilmektedir. Bu durumun birkaç şekilde açıklanmaktadır; bazı lezyonlar klinik olarak sessiz alanlarda gözlenmektedir vespinaldeki küçük lezyonlar serebral bölgede lezyon olmaksızında ileri derecede özürölülüğe neden olabilmektedir [44]. MRG korteks, bazal ganglionlar, beyin sapı gibi klinik anlamı olacak lezyonları kaçırabilmektedir.

2.1.6. Tanı

MS'de özellikle RRMS'de etkin tedaviler mevcuttur bu nedenle erken ve doğru teşhis önemlidir. MS tanısında SSS de lezyon ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi ve buna benzeyen diğer hastalıkların dışlanması gerekir. Bazı olgularda tanıyı koymak oldukça kolaydır ancak özellikle klinik izole sendrom döneminde ise hasta tanı koymak oldukça güçleşebilmektedir. Bu nedenle hastalarda klinik ve radyolojik takip gerekmektedir.

Hastalar tipik olarak bir veya birkaç klinik atak ile gelen genç erişkin yaş grubundadır. Semptomlar genelde saatler ve günler içerisinde gelişir ve tam olmasa da haftalar ve aylar içerisinde iyileşir. Yine semptomlar monofokal veya multifokal olabilmektedir. MS'e özgü klinik bulgu olmasa da bazıları oldukça karakteristiktir.

Tablo-1: MS'i düşündüren tipik ve atipik özellikler

Multiple Sklerozu Düşündüren Özellikler	Multiple Skleroz İçin Atipik Özellikler
* Relaps ve remisyonlar * 15-50 yaş arası başlangıç * Optik nevrit (tek taraflı) * Lhermitte bulgusu * İnternükleer oftalmopleji veya 6.KS felci (diplopi) * Yorgunluk * Isı hassasiyeti (Uhthoff fenomeni) * Yüzde duyu kaybı veya trigeminal nevralji * Serebellar ataksi ve nistagmus * Parsiyel miyelopati * Asimetrik ekstremitte kas gücü zayıflığı * İdrar kaçırma veya erektil disfonksiyon	* Sabit progresyon * <10 ve >50 yaş başlangıç * Afazi, apraksi, aleksi, ihmal gibi kortikal semptomlar * Rijidite ve sürekli distoni * Konvülsiyon * Erken demans * Dakikalar içinde gelişen defisit

Kesin MS tanısını koymayı sağlayacak patognomonik bir klinik veya laboratuvar bulgu olmadığı için yıllardır tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. İlk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler, klinik özellikler temelinde belirlenmiştir ve daha sonra geliştirilen tüm klinik tanı kriterlerinin temelini oluşturmuştur.

2001 yılında McDonald öncülüğünde toplanan uluslararası panelde “McDonald kriterleri” olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. 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 yayınlamışlardır (Tablo 1). 2017 revizyonunda da 2010 kriterlerinde olduğu gibi, hastanın özellikleri kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik presentasyon için daha iyi bir açıklama yoksa tanı “MS” olarak kabul edilmektedir. Eğer MS düşündürüyor ama kriterleri tam olarak karşılamıyorsa tanı “olası MS”dir. Eğer klinik durumu açıklayacak daha iyi bir hastalık tanısı varsa tanı “MS değil”dir. Panel 2017 kriterlerinin akut dissemine ensefalomyelit kliniği ile başvuran çocuklara uygulanmamasını önermektedir. Yine 60 yaş üstünde ki hastalarda bu kriterlerin dikkatle kullanılması önerilmektedir (2018 Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu).

Tablo-2: MS 2017 Tanı Kriterleri (TND Multiple Skleroz 2018 Tanı Tedavi Klavuzu)

Atak	Objektif klinik bulgu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok (a)
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak(b)	Yok (a)
≥2 atak	1	SSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG (c) ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG (d) ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB (e) varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG (c) ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG (d) ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB (e) varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2’si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

a: 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 yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

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

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

d: 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 tutanlezyonun olması.

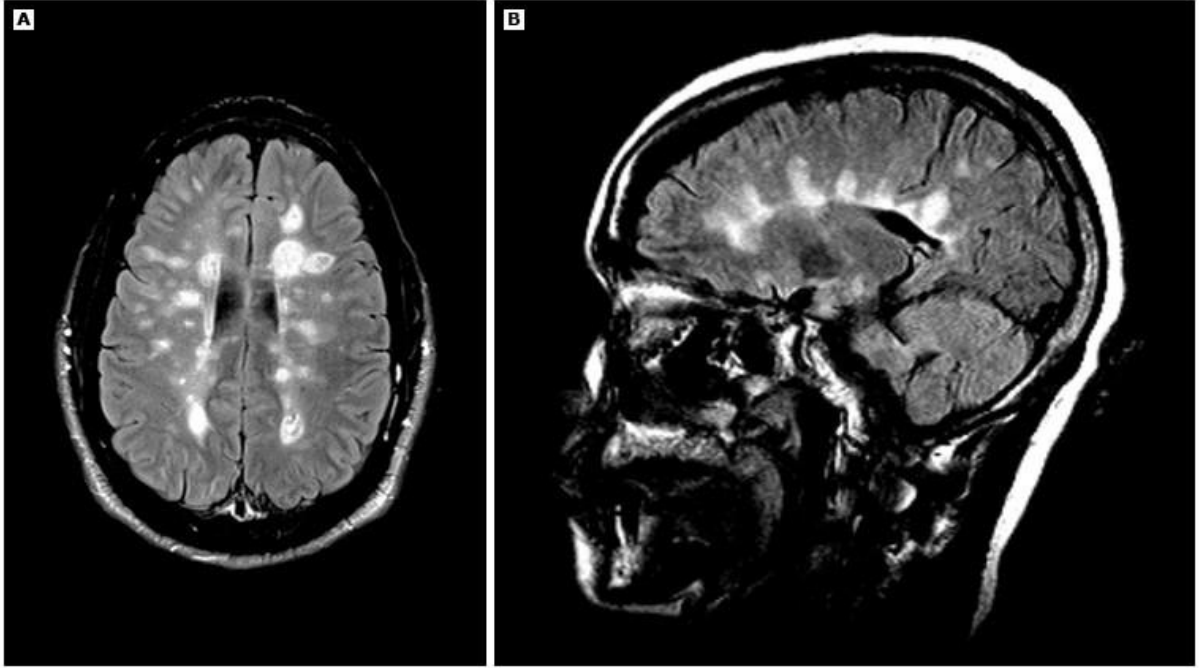
e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

2.1.7. MS Tanısında Yapılacak Tetkikler

Tanı kriterlerine göre, her ne kadar sadece klinik özellikler ile kesin MS tanısı konulabilirse de yapılacak tetkikler ile tanı desteklenmeli, ayırıcı tanıda klinik durumu açıklayacak bir başka nedenin olmadığı gösterilmeden kesin tanı konmamalıdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme: MRG MS in klinik tanısını desteklemek için mutlaka her hastada tercih edilen tetkiktir. Diagnostik önemi oldukça yüksektir, McDanold kriterlerinin ihtiyacı olan mekanda yayılımı göstermede duyarlılığı %87, özgüllüğü %73 oranındadır [45]. MS düşündüren lezyonlar tipik olarak periventriküler, jukstakortikal, korpus kallozum, infratentorial (özellikle pons, serebellum) ve spinal kord (özellikle servikal) gibi spesifik beyaz cevher alanlarında bulunur.

Genellikle ovoiddir. Korpus kallozuma dik yerleşimlidir ve sagittal kesitlerde görüntüsü Dawson Parmakları olarak adlandırılmaktadır. Uzun süredir olan lezyonlar T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens gözlenir (kara delik). İleri MR teknikleri ile (örneğin difüzyon MR, MR spektroskopisi) MS hastasında normal görünen beyaz cevher lezyonları da görüntülenebilmektedir.



Şekil-3: Dawson Parmakları

MRG'de non-spesifik lezyon sıklığının fazla olmasından dolayı yanlış tanı riski de artmaktadır. 2017 McDonald kriterlerindeki değişikliklerde bu riski artırmaktadır [46].

Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri: Oligoklonal bant (OKB) pozitifliği ve IgG indeksi intratekal IgG sentezini gösterir. İntratekal IgG sentezi MS için karakteristik bir bulgudur ama MS'e özgü değildir. Beyin ve meninkslerin akut-kronik enflamasyonunda, enfeksiyonlarında, paraneoplastik hastalıklarda ve hatta bazı enflamatuvar olmayan nörolojik hastalıklarda da gözlenebilmektedir. Lomber ponksiyon (LP) klasik MS semptomları ve MR görüntüsü olan hastalarda gerekli değildir.

Ancak aşağıdaki durumlarda gereklilik arzeder:

- MS'i düşündüren klinik izole sendromla gelen bir hastada radyolojik kriterler mekanda yayılımı karşılayıp zamanda yayılımı karşılamıyor ise (BOS da OKB pozitifliği zamanda yayılım yerine kullanılabildiği için)

- Radyolojik bulguları mekanda yayılımı karşılamayan klinik izole sendromlu hastanın MS'e dönüşme riskini tahmin etmede
- Tipik klinik izole sendrom dışındaki bir klinik ile başvuran hastalarda
- Klinik, görüntüleme, laboratuvar bulguları MS için atipik olan hastalarda
- MS in daha nadir olduğu popülasyonlarda (yaşlı, çocuk)

MS için klinik şüphe yüksek ancak BOS da OKB negatif veya izoelektrik hatta tek bir bant gösteriyorsa LP tekrarlanmalıdır.

MS'li hastalarda BOS görünümü berrak, basıncı normal, Cl ve şeker düzeyi normaldir. Olguların 2/3'ünde protein düzeyi normaldir. 1/3 olguda (0,5-0,7 g/L) hafif düzeyde yüksek saptanabilir. BOS'da hücre sayısı 0-20/mm³ 'dür ve genellikle lenfosit gözlenmektedir. >50 /mm³ hücre gözlemlendiğinde ayırıcı tanıları tekrar gözden geçirilmelidir.

OKB klinik olarak kesin MS hastalarının %95'inde pozitif bulunur [47]. MS olmayan hastalarda alınan BOS örneklerinde %8'e kadar OKB gözlenir. Bunların da çoğu kronik merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, viral sendromlar, polinöropati tanısı almış hastalardır. Bununla birlikte yanlış pozitiflerin sayısında göze alındığında oligoklonal bant varlığı MS hastalığının varlığı için kesin bir kanıt değildir.

Uyarılmış Potansiyeller: Duyusal bir organın periferik stimülasyonu sonrası merkezi sinir sisteminde üretilen elektriksel aktiviteler uyarılmış potansiyeller olarak adlandırılmaktadır. Uyarılmış potansiyeller; subklinik, anormal merkezi sinir sistemi işlevini tespit etmek için kullanılır. Ayrıca görüntüleme yoluyla kolayca görüntülenemeyen lezyonun anatomik bölgesinin tanımlanmasına yardımcı olmaktadır (örn. Optik sinirler, dorsal kolonlar).

En sık kullanılanlar somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, görsel uyarılmış potansiyel (VEP) ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerdir. Klinik olarak kesin MS hastalarının %50-90'ı anormal görsel uyarılmış yanıtlara sahiptir. VEP; özellikle foramen magnum seviyesinin üzerindeki lezyonlarda yol gösterici olabilmektedir. P100 latansındaki uzama tanıda önemlidir. Amplitüd düşüklüğünün de aksonal hasarın değerlendirilmesi yönünde katkısı olduğu bildirilmiştir. VEP'nin ayrıca, tedavi izleminde de yeri vardır. Tabii öncesinde oküler ve retinal bozukluklar dışlanmalıdır.

Optik Koherans Tomografi: Optik koherens tomografi (OCT)'de, diferansiyel optik yansıtıcılığa dayalı görüntüler üretmek için biyolojik dokuların mikro yapısını yansıtan kızılötesi ışık dalgaları kullanılmaktadır. OCT, retinayı yüksek çözünürlükte görüntülemek için noninvaziv bir yol sağlamış olur. Optik nöritli çoğu hastada (%85) azalan retinal sinir lifi tabakasının kalınlığını ölçmek için kullanılmaktadır.

Optik sinir veya optik trakt demiyelinizasyonu, miyelinsiz olan retinal sinir lifi tabakası aksonlarının retrograd dejenerasyonuna yol açar. Retinal sinir lifi tabakası kaybı optik nöritten yaklaşık üç ay sonra OCT ile belirginleşmektedir [48]. OCT testi, optik nöritle uyumlu öyküsü olan, ancak normal muayenesi ve beyin görüntülemesi olan hastalarda retinal sinir lifi tabakası kaybının objektif kanıtını göstermek için yararlı olabilir [49]. Ek olarak, bazı veriler retinal sinir lifi tabakası ve ganglion hücre tabakası incelmesinin MS ile karşılaştırıldığında nöromyelitis optica spektrum bozukluğunda (NMOSD) daha şiddetli olduğunu göstermektedir, bu da iki bozukluğun ayırt edilmesinde yararlı olabilecek bir bulgudur [50].

Otoantikör Testleri: Klinik, görüntüleme ve laboratuvar özellikleri MS için atipik olan hastalarda aquaporin 4 (AQP4) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein IgG otoantikoru (MOG-IgG), NMOSD ve MOG ile ilişkili ensefalomiyelitten (MOG-EM) ayırmak için kullanılmaktadır.

Kognitif Testler: MS'te kognitif bozukluklar, sık görülmesine ve özürüllüğün önemli bir nedeni olmasına karşın MS'li hastaların takibinde en yaygın kullanılan özürüllük ölçeği; EDSS, kognisyonu değerlendirmemektedir ve rutinde kognitif fonksiyonları ölçen ayrı ölçekler de pek kullanılmamaktadır.

Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), MS'te kognitif fonksiyonları kısa sürede ama güvenli bir şekilde değerlendirmek üzere en son oluşturulan testtir. On beş dakika içinde tamamlanır ve özel ekipmana, özel eğitime gerek yoktur. Bilgi işleme hızı, sözel bellek, görsel hafıza ile ilgili bilgi vermektedir. Kognitif testler, MS'in bugün için tanısında değilse de hastalık aktivasyonunu belirlemede ve tedaviyi yönetmede mutlak kullanılmalı ve belli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

MS'in ayırıcı tanısı; enflamatuvar, vasküler, enfeksiyöz, genetik, granüloamatöz ve diğer demiyelinizan hastalıkları içerir ancak klinik durum ile ilişkilidir. En az 2 SSS fonksiyon kaybı ile giden atak, bunların kısmi de olsa düzelmiş ve tipik MRG bulguları ile gelen genç yetişkin hastada ayırıcı tanı zaten kısıtlıdır. Atipik kliniği, monofazik atakları, progresif hastalığı olan, daha genç veya daha yaşlı olan ve spesifik MRG bulguları olmayan hastalarda tanı güçlükleri ortaya çıkmaktadır. Merkezi sinir sistemindeki bir bölgeye atfedilebilen semptomları olan monofazik bir hastalıkta, neoplazmları, vasküler olayları veya enfeksiyonları içeren geniş bir listeyi ayırıcı tanıda düşünmek gerekir. Ancak hasta her zaman belli bir lokalizasyonu düşündüren semptomlarla gelmeyebilir örneğin bazı duyuşsal semptomların olağandışı doğası ve hastaların bu tür semptomları açıklamada yaşadıkları zorluk, somatik sendrom bozukluğunun yanlış teşhisine neden olabilmektedir.

Tablo-3: Multiple skleroz ayırıcı tanısı

İnflamatuvar hastalıklar
Akut Dissemine Ensefalomyelit
Behçet hastalığı
Kronik lenfositik inflamasyon (Steroide yanıt veren pontin perivasküler tutulum ile giden) (CLIPPERS)
MS i düşündüren klinik izole sendrom
Miyelin oligodendrosit glikoprotein IgG ile ilişkili ensefalomyelit
Nöromiyelitis optika spektrum hastalığı
Paraneoplastik ensefalomyelopatiler
Poliarteritis nodosa
Merkezi sinir sisteminin primer anjiti
Sjögren sendromu
Sistemik lupus eritematoz
Susac sendromu

Enfeksiyöz Hastalıklar HIV Lyme nöroborreliosis Nörosifiliz Progresif multifokal lökoensefalopati HTLV-1 ile ilişkili miyelopati / Tropikal spastik paraparezi Toksoplazmoz Tüberküloz
Genetik Hastalıklar Serebral otozomal dominant arteriyopati(Subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati ile giden)(CADASIL gibi)
Granulamatöz Hastalıklar Lenfomatoid granülomatoz Sarkoidoz Wegener Granulamatözü
Miyelin Hastalıkları Adrenolökodistrofi Yetişkin metakromatik lökodistrofi Hereditör erişkin başlangıçlı Alexander hastalığı
Diğerleri Arnold-Chiari malformasyon Spinal korda bası yapan lezyonlar Vasküler malformasyon B12 vitamin eksikliği Spinocerebellar bozukluklar

Klinisyeni MS dışındaki hastalıklara karşı uyarması gereken özellikler (kırmızı bayraklar) aşağıdakileri içerir [51-53];

- * Aile öyküsünde MS dışı nörolojik hastalıkların olması
- * Nonspesifik nörolojik semptomlar veya muayenede SSS’de lokalize edilemeyen bulgular
- * Kliniğin hiperakut gelişmesi (yani dakikalar veya saatler içinde)
- * Kısa süreli semptomlar (örn. Dakikalar ile saatler)
- * Leptomeningeal hastalık

- * Meningismus ve / veya baş ağrısı
- * Ensefalopati
- * Afazi veya ihmal sendromu gibi belirgin kortikal özellikler
- * Progresif ataksi veya bilişsel işlev bozukluğu
- * Kötü iyileşme gösteren şiddetli optik nörit
- * Eşzamanlı veya yakın eş zamanlı bilateral optik nörit
- * Tam veya dalgalanan oftalmopleji
- * Multiple kraniyal nöropatiler veya işitme kaybı
- * MRG'de komplet transvers miyelit ve / veya longitudinal geniş omurilik lezyonu
- * Foramen magnum üstünde hastalık bulgusu olmaması
- * Kalıcı belirgin sırt ağrısı
- * Bir anatomik bölgeye atfedilebilecek tekrarlayan semptom ve bulgular
- * Hızla ilerleyen hastalık
- * Zayıf iyileşme
- * Kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi gibi sistemik hastalık belirtileri

MS'e ek olarak, optik nöritin ayırıcı tanısı, NMOSD ve MOG ile ilişkili ensefalomiyeliti (MOG-EM) içerir. NMOSD veya MOG-EM ile ilişkili optik nörit, MS ile ilişkili optik nörit ile karşılaştırıldığında başlangıçta bilateral ve/veya daha şiddetli olma olasılığı daha yüksektir. Sarkoidoz da yine bilateral optik nöritli hastalarda akla gelmelidir. Tekrarlayan optik nöritte nedenleri sistemik lupus eritematozus, kronik tekrarlayan inflamatuvar optik nöropati (CRION) ve paraneoplastik optik nöropati de ayırıcı tanıda akla getirilmelidir.

Progresif miyelopatide primer progresif MS'ye ek olarak, ayırıcı tanıda inflamatuvar, enfeksiyöz, paraneoplastik, metabolik ve genetik bozuklukları da değerlendirmek gerekir. Duyusal belirti veya semptomlar (primer lateral skleroz) yoksa motor nöron hastalığı da progresif miyelopati semptomları ile gelebilir. Human T-lenfotropik virüs tip I (HTLV-I) enfeksiyonu, B12 eksikliği ve HIV enfeksiyonu uygun testlerle dışlanmalıdır. Spinal dural arteriyovenöz malformasyon, genellikle alt spinal segmentlerde ve genellikle yaşlı hastalarda sürekli veya kademeli ilerleyici miyelopatiye neden olmaktadır.

Transvers miyelit bazen MS in ilk bulgusu olabilir. Ancak genellikle kısa segment tutulumu söz konusudur. Üç veya daha fazla vertebral segmenti kapsayan longitudinal geniş omurilik lezyonu, özellikle bilateral optik nöritle de birlikte ise NMOSD daha ön planda düşünülmelidir. Bununla

birlikte NMOSD, daha az segment içeren transvers miyelitede de neden olabilmektedir. Akut dissemine ensefalomyelitli de yine transvers miyelit ayırıcı tanısında yer alır. Hafif veya büyük ölçüde asimetric spinal kord disfonksiyonuna neden olan parsiyel veya inkomplet miyelitin MS'e dönüşme riski daha yüksektir.

Yaygın olarak yapılan bir hata, tanı ile tutarlı klinik semptomların yokluğunda beyin MRG'deki çoklu hiperintens lezyonların aşırı oranda MS'e eşdeğer olarak yorumlanmasıdır. Ne yazık ki, bu şekilde yanlış tanı konulmakta ve bu hastalarda gereksiz immünomodülatör ilaç kullanılmaktadır. Bu nedenle, doğru tanı ve hasta izlemi MS hastalarının takibinde çok önemlidir.

Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM): ADEM, tipik olarak sistemik bir viral enfeksiyonu (paraenfeksiyöz ensefalomyelit) veya daha az yaygın olarak bir aşılamaı takip eden merkezi sinir sisteminin otoimmün demiyelinizan hastalığıdır. ADEM tipik olarak prodromal viral bir hastalığı takip ederken, MS de bu nadirdir. MS de olağan dışı olan ateş ve ense sertliği görülebilir. ADEM genellikle bilinç bozukluğu ve / veya ensefalopati ile birlikte yaygın bir merkezi sinir sistemi bozukluğu gösterir, MS tipik olarak monosemptomatiktir. ADEM genellikle MS'den daha fazla MRG lezyonuna sahiptir, daha büyük, bilateral, ancak asimetric beyaz cevher anormallikleri gözlenir. MRG'da yaklaşık aynı yaştaki beyin lezyonlarının varlığı en çok ADEM ile tutarlıdır, farklı yaşlarda beyin lezyonlarının varlığı ve/veya kara deliklerin varlığı (hipointense T1 ağırlıklı lezyonlar) MS ile uyumludur. Talamik lezyonlar ADEM'de sık görülür ve MS'de nadirdir. Periventriküler lezyonlar MS'de daha sık görülür.

Nöromyelitis Optika/Nöromyelitis Optika Spektrum Bozuklukları (DEVIC): NMOSD, sadece optik sinirleri ve omuriliği değil, aynı zamanda beyin ve beyin sapını hedef alan şiddetli, bağışıklık aracılı demiyelinizasyon ve aksonal hasar ile karakterize merkezi sinir sisteminin enflamatuvar bir hastalığıdır. Daha önce multipl sklerozun bir varyantı olarak kabuledilmekteydi. Ancak NMOSD, NMOSD patogeneğinde doğrudan rol oynayan hastalığa özgü aquaporin-4 (AQP4) antikorunun varlığı gösterilmiş ve MS den ayrılmasına neden olmuştur.

Kadınlarda NMOSD insidansı erkeklerden 10 kat daha fazladır. NMOSD, MS'den farklı olarak Asya, İspanyol ve Afrika kökenli insanlarda daha yaygındır. NMOSD'un ayırt edici özellikleri arasında, tipik olarak tekrarlayan bir seyirle bilateral veya hızlı ardışık optik nörit (görsel kayba yol açan) ve transvers miyelit (genellikle ekstremitte kas zayıflığına ve mesane fonksiyon bozukluğuna neden olan) akut atakları bulunur. Optik sinirlerin ve omuriliğin dışındaki merkezi sinir sistemi

tutulumu da gözlenir. Ayrıca, inatçı kusma veya hıçkırık atakları, hipotalamik lezyonlara bağlı aşırı gündüz uyku hali veya narkolepsi, geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu, nöroendokrin bozuklukları ve nöbetler (çocuklarda) de sık gözlenmektedir. NMOSD, vakaların %90'ında veya daha fazlasında tekrarlayan bir seyir izler. MS'den farklı olarak, NMOSD'li hastalarda yaygın olarak başka otoimmün bozukluklar vardır.

Temel Klinik Bulgular

1. Optik nörit
2. Akut miyelit
3. **Area postrema sendromu:** Başka türlü açıklanamayan hıçkırık veya mide bulantısı ve kusma
4. Akut beyin sapı sendromu
5. NMOSD-tipik diensefalik MRG lezyonları ile semptomatik narkolepsi veya akut diensefalik klinik sendrom
6. NMOSD-tipik beyin lezyonları ile semptomatik serebral sendrom

AQP4-IgG (+) NMOSD için tanı kriterleri

1. En az bir temel klinik özellik
2. Mevcut en iyi tespit yöntemi kullanılarak AQP4-IgG pozitifliği (hücre bazlı test şiddetle tavsiye edilir)
3. Alternatif tanıların dışlanması

AQP4-IgG'si (-) veya bilinmeyen NMOSD için tanı kriterleri

1. Bir veya daha fazla klinik atak sonucu ortaya çıkan ve aşağıdaki koşulların tümünü karşılayan en az iki temel klinik özellik:
 - a. En az bir temel klinik özellik optik nevrit, LETM'li akut miyelit veya area postrema sendromu olmalıdır.
 - b. Uzayda yayılım (iki veya daha fazla farklı temel klinik özellik)
 - c. Uygun MRG gerekliliklerinin yerine getirilmesi (optik nörit, Akut miyelit, dorsal medulla/area postrema lezyonları, periependimal beyin sapı lezyonlarının gözlenmesi)
2. AQP4-IgG için mevcut en iyi tespit yöntemini kullanan veya test edilemeyen negatif testler

3. Alternatif tanıların dışlanması

Akut NMOSD atakları sırasında BOS nötrofilik bir pleositoz sergileyebilir, ancak genellikle oligoklonal bant negatiftir. NMOSD'de BOS da OKB pozitifliği %15-30 arasındadır. NMOSD ile miyelopati, MS'den daha şiddetli olma eğilimindedir ve daha az iyileşme olasılığı vardır. MS'den farklı olarak, relapslardan bağımsız ilerleyici bir aşama görülmemektedir.

NMOSD'de kraniyal MRG normal olabilir ya da MS'in radyolojik kriterlerini doldurmayan ak madde lezyonları görülebilir. Hastaların yaklaşık %10'unda ak madde lezyonları MS'in radyolojik kriterlerini karşılayan nitelikte olabilmektedir.

NMOSD'de ataklar ciddi özürlülük bırakabileceği için atakların erken dönemde ve agresif bir biçimde tedavi edilmesi önem arz etmektedir. Atak tedavisinde 7-10 gün intravenöz metilprednizolon (IVMP) uygulanır, IVMP'ye yetersiz yanıt veren olgularda ise plazma değişimi yapılır. Uzun dönem tedavi olarak ise azathioprin (2.5-3 mg/kg) + oral steroid (1 mg/kg), mikofenalat mofetil, rituksimab, siklofosfamid, tocilizumab ve eculizumab yer alır.

Beyin MR'da hiperintens lezyonların ayırcı tanısında MS dışında düşünülmesi gereken etyolojik nedenler

- * Küçük damar hastalığı (özellikle yaşlı, risk faktörü olan hastalarda görülen)
- * Migren
- * Sistemik belirtiler ortaya çıkmadan önce tekrarlayan nörolojik sendrom olarak ortaya çıkabilecek sistemik lupus eritematozus
- * Sjögren sendromu
- * Poliarteritis nodosa
- * Behçet hastalığı
- * Sifiliz
- * Retroviral hastalıklar
- * CADASIL
- * Susac sendromu

2.1.9. Tedavi

Multipl skleroz tedavisi akut atak tedavisi, semptomların tedavisi ve koruyucu tedaviyi

içermektedir. Atak tedavisinde amaç iyileşme süresini hızlandırmaktır. Ancak uzun dönemli iyileşmede bir sonraki atağın engellenmesinde faydası yoktur. MS relapsları rezidüel, kalıcı sakatlığa yol açabilir. Klinik semptomlar veya son MRG lezyonları ile mevcut hastalık aktivitesini gösteren RRMS hastalarına profilaktik tedavi uygulanmalıdır.

Atak Tedavisi: Akut MS atakları genellikle kortikosteroidlerle tedavi edilir. En sık günde 500 ila 1000 mg arası 3-10 günlük intravenöz metilprednizolon tedavisi kullanılır. Bazı ciddi, agresif ataklarda 2 gr/gün 5 gün süreyle seçenek olarak uygulanabilir. Günde 625 ila 1250 mg, 3-7 günlük oral prednizon tedavisi IV tedavinin sakıncalı olduğu veya IV tedaviyi kabul etmeyen hastalarda kullanılabilir.

2000 yılında, MS atak tanılı toplam 377 hastada metilprednizolon veya adrenokortikotropik hormonunu (ACTH) plasebo ile karşılaştıran 6 randomize kontrollü çalışmanın bir sistematik derlemesi ve metaanalizi yayınlandı [54]. Plasebo ile karşılaştırıldığında, ACTH veya metilprednizolon ile tedavi edilen hastalarda tedaviden sonraki beş hafta içinde düzelmeme veya kötüleşme riskinde anlamlı bir azalma görülmüştür (olasılık oranı [OR] 0.37,% 95 CI 0.24-0.57). ACTH tedavisi de benzer etkiyi göstermiştir.

Alternatif olarak, depolanmış kortikotropin enjeksiyon jeli, (saflaştırılmış bir sığır veya domuz adrenokortikotropik hormonu (ACTH) formu) Amerika Birleşik Devletleri'nde (HP Acthar Gel olarak) ve diğer birçok ülkede kas içi (IM) veya deri altı (SC) yoluyla hastanın kendisi tarafından uygulanabilmektedir. Yüksek doz glukokortikoidleri tolere edemeyen veya venöz erişimi zayıf olan veya kendi kendine enjeksiyonu tercih eden hastalarda atak sırasında kullanılabilir. Akut MS atakları olan yetişkinler için çalışmalarda ve klinik uygulamada, genellikle bir hafta boyunca, IM veya SC yolla günde 80-120Ü başlanıp sonra azaltılarak veya azaltılmadan kesilme şeklinde farklı programlar kullanılmıştır [55]. Ancak yapılan pek çok çalışma da ACTH'nin MS atak tedavisinde etkili olduğu ancak IVMP'nin, antienflamatuvar etkisinin ACTH'den daha güçlü olduğunu göstermiştir. Ayrıca kortikotropin enjeksiyon jeli, pahalı bir tedavi yöntemidir.

Kısa süreli yüksek doz intravenöz metilprednizolon, çoğu hastada nispeten az yan etki oluşturur, zihinsel durum değişiklikleri, enfeksiyona karşı artan duyarlılık ve mide rahatsızlığı potansiyel komplikasyonlarıdır. Psikiyatrik yan etkiler artmış depresif, manik ve hipomanik semptomları içerebilmektedir. Bu yan etkileri hafifletmek için, sabahları proton pompa inhibitörü ve geceleri düşük doz klonazepamın glukokortikoid tedavisi sırasında profilaktik kullanımı

önerilmektedir. Diyabetes mellituslu hastaların, kan şekeri takibi için yatırılarak takip edilmesi gerekebilmektedir. Tekrarlanan kortikosteroid tedavisi gören hastalarda artmış kemik kırığı insidansı bildirilmiştir; bu bireyler için başlangıç ve yıllık kemik yoğunluğu taramaları önerilmektedir.

Plazmaferez steroide yanıt alınamayan inflamatuvar demiyelizan hastalıklarda faydalı olabilmektedir. Deneyimli merkezlerde, plazma değişiminden kaynaklanan komplikasyonlarnadirdir ve genellikle hafiftir, ancak nadiren hastalar anafilaksi gibi potansiyel olarak ciddi komplikasyonlar yaşayabilmektedir.

Koruyucu Tedavi: Hastalık modifiye edici tedavi olarak ilk kullanılmaya başlayan molekül IFN- β 'dır (Avonex, Betaferon, Rebif). Birinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Birinci basamak tedavide kullanılan diğer bir ajan glatiramer asetatdır (Copaxone). Son yıllarda teriflunamid (Aubagio) ve dimetil fumarat (Tecfidera) oral tedavi seçeneği olarak birinci basamakta kullanılmaktadır. Natalizumab (Tysabri), fingolimod (Gilenya), alemtuzumab (Lemtrada), ocrelizumab (Ocrevus) ve mitoksantron birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.

Alemtuzumab, dimetil fumarat, fingolimod, glatiramer asetat, interferon beta preparatları, natalizumab, ocrelizumab ve teriflunomid dahil olmak üzere bir dizi immünomodülatör ajanın, RRMS olan hastalarda nüksü azaltma, lezyon birikimini yavaşlatma gibi önemli etkileri vardır. Bu nedenle, klinik olarak kesin RRMS tanısı olan herkeste immünomodülatör tedaviye başlanmalıdır. Ancak bu ilaçlar kür sağlamamaktadır. Yayınlanmış gözlemsel bir kohort çalışmada, RRMS'li ve interferon beta, glatiramer asetat, fingolimod, natalizumab veya alemtuzumab tedavisi alan ve almayan 1500'den fazla hasta en az dört yıl boyunca takip edilmiş. Hastanın bu ilaçlardan herhangi biri ile yapılan tedavi edilmesi ve bu ilaçların ilk 5 yıl içinde başlanması sekonder MS'e geçiş riskini azalttığı gözlemlenmiştir. Hatta başlangıç tedavisi alemtuzimab, fingolimod ve natalizumab olan hastalarda, glatiramer asetat ve interferon beta ile karşılaştırıldığında riskin daha da azaldığı gözlenmiştir [56].

İnterferon beta: İnterferonlar insan lenfositlerinde doğal olarak üretilir ve protein ürünlerinin üretimini etkileyerek bağışıklık sistemini modüle eder. Avonex ve Rebif, interferon β -1a'nın formlarıdır. Ancak dozları ve kullanım periodları farklıdır. Avonex, haftada bir kez kas içine 30 mg'lık dozlar şeklinde uygulanmaktadır. Rebif'in ise 22 mg ve 44 mg olmak üzere iki dozu vardır. Düşük dozla tedaviye başlanmakta, haftada üç kez SC yolla enjekte edilmektedir. Betaferon, interferon b-1b, her gün SC yolla verilmektedir. Interferon-b'nin RRMS hastalarında atak oranını

Glatiramer asetat: Antijen sunumuna müdahale eden sentetik bir ilaçtır. Dört amino asidin polimerlerinin bir karışımıdır. Karışım antijenik olarak sinirlerin miyelin kılıfının bir bileşeni olan miyelin bazik proteinine benzer. Günlük 20 mg veya haftalık 40 mg subkutan enjeksiyon olarak verilir. RRMS'li hastalarda atak oranını azalttığı, T2W MRG'deki lezyon yükünü azalttığı ve muhtemelen de sakatlığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

Dimethyl fumarat: Fumaratlar nöroprotektif ve immüno modülatör özelliklere sahiptir. İki büyük çalışmada, dimetil fumaratın (BG-12) oral formülasyonu, aktif MS'li hastalarda nüks oranlarını ve MRG'de yeni beyin lezyonlarının gelişimini önemli ölçüde azalttığı ve bu çalışmalardan birinde özürllülük ilerleme oranını da azalttığı sonucu elde edildi [60]. Oral dimetil fumarat için başlangıç dozu günde iki kez 120 mg ve yedi gün sonra günde iki kez 240 mg şeklindedir. Lenfopeniye neden olmaktadır ve bu nedenle başlamadan önce, başladıktan 6ay sonra ve sonrasında en geç yılda bir lenfosit düzeyi bakılmalıdır. Dimetil fumarat dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta, tedaviye başladıktan birkaç gün ila birkaç ay sonra başlayan, yüksek serum aminotransferaz ve bilirubin seviyeleri ile ortaya çıkan karaciğer hasarıdır. Bu nedenle klinik olarak belirtildiği gibi tedavi öncesinde ve tedavi sırasında serum aminotransferaz, alkalın fosfataz ve total bilirubin düzeyleri bakılmalıdır; klinik olarak önemli karaciğer hasarı meydana gelirse ilaç kesilmelidir.

23

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, fingolimodun RRMS'li hastalarda nüks oranını azaltmada etkili olduğuna dair kanıtlar vardır [61]. Fingolimod kontrendikasyonları arasında yakın zamanda (altı ay içinde) miyokard enfarktüsü, unstabil angina, inme, geçici iskemik atak veya kalp yetmezliği, ikinci veya üçüncü derece AV blok veya sinüs nodu disfonksiyonu olan hastalar (pacemaker ile tedavi edilmedikçe), uzamış QT aralığı ve anti-aritmik ilaçlarla tedavi yeralmakta. Diyabetli hastalarında maküler ödem riskini artırdığı için önerilmemektedir.

Tedavi başlanmadan önce;

- Tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri
- Elektrokardiyogram (EKG)
- Oftalmolojik muayenesi yapılmalıdır.
- VZV öyküsü olmayan ya da önceden aşılama yapılmayanlar için antikor negatif ise VZV serolojisi ve suçiçeği aşısı yapılmalı; fingolimod aşılamadan bir ay sonrasına kadar başlatılmamalıdır.
- Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, olumsuz fetal sonuçlar için risk konusunda bilgilendirilmelidir; ancak fingolimod tedavisi sırasında gebe kalan kadınlarda yüksek fetal anormallik saptanmamıştır.

Oral fingolimod dozu günde bir kez 0.5 mg'dır. İlk doz ve tedavinin kesilmesini takiben 14 güne kadar semptomatik bradikardiye neden olabilmektedir. Tedavi başlangıcında, başlangıç nabızı ve kan basıncı ölçülmelidir. Bu ölçümler, hasta bradikardi veya atriyoventriküler blok belirtileri açısından gözlemlenirken, ilk dozdan sonra altı saat boyunca saatlik olarak tekrarlanmalı ve altı saatlik gözlem süresinin sonunda bir EKG alınmalıdır. Semptomatik bradikardi veya atriyoventriküler blok (ikinci derece veya daha yüksek) gelişen hastalar uygun şekilde yönetilmeli ve semptomlar çözülene kadar sürekli EKG ile izlenmelidir. Fingolimod tedavisi sırasında (ve durduktan sonra iki ay boyunca) hastalar enfeksiyon belirtileri ve bulguları açısından izlenmeli ve canlı zayıflatılmış aşılarından kaçınılmalıdır [62]. Oftalmolojik muayene, fingolimod başladıktan üç ila dört ay sonra ve rutin olarak tekrarlanmalıdır. Fingolimod olası bir teratojendir ve gebe kalmadan iki ay önce durdurulmalıdır [63]. Kan lenfosit sayısındaki düşme belirli aralıklarla takip edilmeli, 200/ml'nin altına düşen değerlerde tedaviye ara verilmelidir.

Fingolimod tedavisi, bradiaritmi ve atriyoventriküler blok, maküler ödem, karaciğer hasarı, azalmış solunum fonksiyonu, malignite ve fırsatçı enfeksiyon risklerini artırır.

Siponimod: Siponimod, fingolimod'a benzeyen ancak daha seçici olan bir sfingosin 1-fosfat reseptör modülatörüdür. Siponimod, Birleşik Devletler'de Mart 2019'da RRMS, aktif sekonder ilerleyici MS (SPMS) ve klinik olarak izole sendromlu yetişkinlerin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Tedaviye başlamadan önce hastalar CYP2C9 genotipi, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyonu ve VZV karşı antikor varlığı açısından test edilmelidir; antikor negatif olan hastalara suçiçeği aşısı yapılmalıdır. Siponimodun başlangıç dozu günde 0.25 mg'dır [151]. İlk doz sinüs bradikardisi, birinci veya ikinci derece (Mobitz tip I) atriyoventriküler blok veya miyokard enfarktüsü veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar için izlenmelidir. CYP2C9 * 1 / * 3 veya * 2 / * 3 genotipi olan hastalar için, ilaç beş günlük bir süre boyunca günde 1 mg idame dozuna kadar titre edilir; CYP2C9 * 1 / * 1, * 1 / * 2 veya * 2 / * 2 genotipi olan hastalar için, ilaç altı günlük bir süre boyunca günde 2 mg'lık idame dozuna titre edilir. Tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu ve kan basıncı izlenmelidir. Siponimod ile en yaygın yan etki baş ağrısı, hipertansiyon ve artmış transaminaz düzeyleridir. Hayvan verileri, siponimodun fetal zarara neden olabileceğini düşündürmektedir; çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar siponimod tedavisi sırasında ve siponimod'u durdurduktan sonra 10 gün boyunca hamilelikten kaçınmalıdır.

Kladribine: Lenfosit alt tiplerini hedefleyen immünosüpresif bir pürin antimetabolit ajanı olan kladribinin, RRMS'li hastalarda nüks oranını azalttığı görülmektedir. Kladribine başlamadan önce hastalar enfeksiyon, malignite ve gebeliği dışlayacak şekilde taranmalı ve temel beyin MRG'si elde edilmelidir. Lenfosit sayıları tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında izlenmelidir. Oral kladribinin önerilen kümülatif dozu, iki yıllık tedavi kursuna (tedavi kursu başına 1.75 mg / kg) bölünmüş 3.5 mg / kg vücut ağırlığıdır. Her tedavi kursu, yaklaşık dört hafta ile ayrılmış dört veya beş günlük iki tedavi döngüsüne bölünmüştür. Kladribin ile en sık görülen yan etki üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı ve lenfositopenidir. Hayatı tehdit eden enfeksiyon ve malignite gelişimi riski de artmıştır. İlaç malignite ve aktif kronik enfeksiyonları olan hastalarda kontrendikedir. Hamilelik, emzirme ve her tedavi kursunda son dozdan sonra altı ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmayı düşünmeyen kadın ve erkekler için kontrendikedir.

Natalizumab: Natalizumab, integrin moleküllerinin alfa-4 alt birimine karşı yönlendirilen, böylece vasküler reseptörlerle integrin ilişkisini bloke eden ve lökositlerin yapışmasını ve göçünü sınırlayan bir rekombinant monoklonal antikordur. Lenfositlerin merkezi sinir sistemine geçişini engeller. Natalizumab, RRMS'nin tedavisi için oldukça etkili bir ilaçtır. Randomize çalışmalarda natalizumab tedavisi ile gören RRMS li hastalarda yıllık relaps oranında azalma %54- 68 dir. Tedavi

sürecindeki PML riski önceki immünsupresan tedaviye ve JC virüs antikör pozitifliğine bağlı olarak artar. JC virüsü için seronegatif olan ve daha önce immünosupresyon öyküsü olmayan hastalar için, natalizumab tedavisinin ilk 24 ayında PML riski çok düşüktür. Natalizumab dört haftada bir 300 mg intravenöz (IV) infüzyon olarak verilir. Yan etkiler arasında infüzyonla ilişkili semptomlar (baş ağrısı, eritem, bulantı ve baş dönmesi), yorgunluk, alerjik reaksiyonlar, anksiyete, enfeksiyonlar (esas olarak üriner sistem enfeksiyonları ve pnömoni), farenjit, sinüs tıkanıklığı ve periferik ödem bulunur. JC virüs antikoru için seropozitif olan natalizumab ile tedavi edilen hastalar arasında, gözlemsel veriler, PML riskinin, etkililik kaybı olmadan doz aralığının dört haftada bir yerine her altı veya sekiz haftada bir dönüştürülerek azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Ocrelizumab: Ocrelizumab, farklı şekilde bağlanan bir rekombinant insan anti-CD20 monoklonal antikordur. Antikör bağımlı hücre aracılı sitotoksiteyi artıran ve rituksimab ile karşılaştırıldığında komplemente bağlı sitotoksiteyi azaltan Fc bölgesinin modifikasyonu ile B hücresi azalmasını optimize etmek için tasarlanmıştır. Büyük randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar, ocrelizumabın, relapsları azaltmak için interferon beta-1a'dan daha etkili olduğunu ve özürüllüğün ilerlemesini yavaşlatabildiğini göstermektedir. RRMS'li 200'den fazla hastayı içeren bir faz 2 randomize çalışması, ocrelizumabın plasebo ile karşılaştırıldığında MRG'de gadolinyum tutan lezyonlarının görünümünü yaklaşık %90 oranında azalttığını ve yıllık relaps oranını %70-80 oranında azalttığını göstermiştir [64]. Mart 2017'de ABD de FDA, hem RRMS hem de PPMS için ocrelizumab'ı onayladı.

İlk doz 300 mg IV infüzyon, ardından iki hafta sonra ikinci 300 mg IV infüzyon. Ocrelizumab, ilk 300 mg dozundan altı ay sonra başlayarak altı ayda bir 600 mg IV infüzyon olarak verilir. Premedikasyon, her ocrelizumab infüzyonundan yaklaşık 30 dakika önce 100 mg IV metilprednizolon (veya eşdeğer glukokortikoid) ve yaklaşık 30 ila 60 dakika önce antihistaminik (örn. Difenhidramin) önerilir, bir antipiretik (örneğin asetaminofen) de ilave edilebilir. Aktif enfeksiyon varsa, enfeksiyon düzelene kadar infüzyonlar ertelenmelidir.

Aktif hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda kontrendikedir. Bu nedenle, hastalar ocrelizumab başlamadan önce hepatit B virüsü açısından taranmalıdır. Ek olarak, hastalar ocrelizumab başlamadan en az altı hafta önce gerekli tüm aşıları almalıdır; canlı zayıflatılmış ve canlı aşılar, tedavi sırasında veya kesildikten sonra bir süre yapılmamalıdır. Hayvan verileri artmış perinatal mortalite ve böbrek, kemik iliği ve testiküler toksite göstermektedir gebelik döneminde.

Alemtuzumab: Alemtuzumab, CD52 ifade eden T hücrelerinin, B hücrelerinin, NK hücrelerin ve monositleri hedef alan bir monoklonal antikordur. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, alemtuzumabın RRMS'deki nüks oranını azaltmada interferon beta-1a'dan daha etkili olduğunu göstermektedir [65].

Alemtuzumab, tedavinin başlangıcında art arda beş gün (toplam 60 mg) günde 12 mg intravenöz infüzyon yoluyla, ardından 12 ay sonra art arda üç gün (toplam 36 mg) günde 12 mg uygulanır. Tedavinin ilk üç günü boyunca glukokortikoidlerle (1 g metilprednizolon) premedikasyon endikedir. Alemtuzumab tedavisi, infüzyon reaksiyonları, ITP semptomları ve nefropati semptomları için takibi gerekir, tedavi sırasında ve tedaviden birkaç hafta sonra herpes virüs enfeksiyonları profilaksisi (oral asiklovir 200 mg) gerektirir. Hastalar ITP semptomları hakkında eğitilmeli ve gelişirse derhal rapor etmelidir.

Alemtuzumabın ana yan etkileri infüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar ve otoimmün bozukluklardır. Alemtuzumab tedavisinden iki yıl sonra hastaların %16 -18'inde tiroid otoimmünitesi görülmüştür ve daha uzun dönemde bu oran %30 çıkmaktadır [66].

Rituximab: Rituksimab, B hücresi azalmasına neden olan B lenfositleri üzerindeki CD20 antijenine yönelik bir monoklonal antikordur; etki mekanizması ocrelizumab'a benzer.

Mitoksantron: MS hastalarında TNF α , IL-2, IL-10 ve IFN- γ düzeyini azaltarak immünsüpresif etki oluşturan bir ajandır. Mitoksantron, MS'in relapsing-remitting ve progresif formlarında kullanım için onaylanmıştır. Bununla birlikte, kardiyak toksisite, over yetmezliği, erkek infertilitesi, kromozomal anormallikler ve promiyelositik lösemi riski nedeniyle, potansiyel faydalar risklerden büyük ölçüde ağır basmadıkça MS'i tedavi etmek için kullanılmamalıdır. Mitoksantrone toplamda 120 mg/m² aşmayacak şekilde; 12 mg/m² dozunda 6 ay süre ile ayda bir indüksiyon şeklinde, 2 yıl süre ile 3 aylık aralıklarla veya ilk 6 ay 6 haftada bir sonrasında 2 aylık aralarla toplam 4 kez şeklinde uygulanır.

Azathioprine: Bir çalışmada günde 3 mg / kg'a kadar azatiyoprinin iyi tolere edildiğini ve RRMS'li hastalarda yeni kontrast tutan lezyonlarının oranını azalttığını göstermekte [67].

Siklofosfamid: Sınırlı gözlemsel çalışma RRMS için intravenöz (IV) siklofosfamid kullanımını destekler. İlerleyici MS formları için siklofosfamid ile ilgili daha çok deneyim vardır.

Methotreksate: Dihidrofolat redüktaz inhibitörü olan bir immünsüpresiftir. SPMS ve tedaviye yanıtızsız RRMS hastalarında hastalık seyri üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Haftalık, oral 7.5-15 mg dozlarında kullanılır

Semptomatik Tedavi

1. Mesane disfonksiyonu: MS hastalarında nörojenik mesane disfonksiyonunun tedavisinin çeşitli hedefleri vardır, bunlar arasında:

- Böbrek fonksiyonunun korunması
- Sosyal devamlılığa ulaşmak
- İdrar yolu komplikasyonlarını en aza indirme

MS’de mesane disfonksiyonu tedavisinde ilk basamak sıvı tedavisi, zamanlı işeme ve yatakbaşı lazımlık kullanımıdır. Medikal tedavide detrusör aşırı aktivitesi sözkonusu ise antikolinerjik ve antimuskarinik ilaçlar birincil tıbbi tedavi olmaya devam etmektedir. Oksibutinin buna örnektir. Detrusor sfinkter dissinerjisi var ise yani mesaneyi boşaltmada sıkıntı yaşıyor ise hasta alfa antagonist ilaçlar başlanır (terazosin hidroklorür gibi). Noktüri, oral veya burun içi desmopressin ile etkili bir şekilde yönetilebilir. Yine mesanesini tam olarak boşaltamayan hastalara kendi kendine yapılan aralıklı kateterizasyon önerilebilir. Üriner inkontinansı azaltmak için depolama bozukluklarında anti-inkontinans egzersizleri ile pelvik taban kaslarının rehabilitasyonu önemlidir

Bağırsak disfonksiyonu: Kabızlık için sıvı ve lif alımını arttırmaya yönelik diyet değişiklikleri, laksatif ve lavmanlar gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. Refrakter inkontinans için fekal inkontinansa neden olan fonksiyonel ve yapısal anormallikleri tespit etmek için anorektal manometri ve endorektal ultrason/manyetik rezonans görüntüleme ile ek değerlendirme yapılmalıdır. İnkontinans içinde kolostomi ile yaşam kalitesi iyileşebilir.

Kognitif bozukluk: MS ile ilişkili bilinen bir kolinerjik eksiklik yoktur. Her ne kadar küçük bir çalışma donepezil’in MS’deki bilişsel düşüşün tedavisi için kısmen de olsa yararlı olduğunu düşündürse de, sonraki çalışmalar plasebo ile karşılaştırıldığında kolinesteraz inhibitörleri kullanımının hiçbir faydasını bulamadı [68]. Bilişsel bozukluk geliştiren tüm MS hastalarında depresyon, uyku hijyenindeki anormallikler, ağrı sendromları ve yorgunluk mutlaka

değerlendirilmelidir.

Depresyon: MS hastalarında depresyon tedavisi ile ilgili veriler sınırlıdır. Eşlik eden ağrı (nöropatik ağrı, kronik ağrı sendromları) ve yorgunluğu olan hastalarda duloksetin tercih edilebilir. Anksiyete belirtileri olan hastalarda, esitalopram, fluoksetin veya sertralin gibi seçici bir serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) tercih edilebilir. Yorgunluğu olan hastalar için fluoksetin veya bupropion tercih edilen ajanlardır. Cinsel işlev bozukluğu olan hastalar için bupropion ve duloksetin, üriner inkontinans ve noktüri hastalarında imipramin ve desipramin önerilmektedir. Aşırı uyku hali olan hastalar için venlafaksin ve bupropion tercih edilir [69].

Yorgunluk: Narkolepsi, vardiyalı işe bağlı uyku bozukluğunu ve obstrüktif uyku apnesini tedavi etmek için modafinil kullanılabilir [70]. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), narkolepsi ve yorgunluğun tedavisinde dekstroamfetamin-amfetamin ve metilfenidat, MS ile ilişkili depresif belirtileri tedavi etmenin yanı sıra yorgunluğu tedavi etmek için SSRI grubu ilaçlar ve amantadin (günde iki kez 100 mg) kullanılabilir [71].

Yürüyüş bozukluğu: Bir potasyum kanal bloker olan Dalfampridin (4-aminopiridin; fampridin), MS'li bazı hastalarda yürümeyi iyileştirebilir. Dalfampridin nöbet riskini artırır, bu nedenle bu ilaç önceden var olan nöbet bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Sıcak intoleransının: Az sayıda çalışma, MS'li çoğu hasta için uygun yöntemler olan soğutma stratejilerini kullanarak potansiyel faydalar bildirmiştir; bunlar soğuk duşlar, buz paketleri uygulamak, bölgesel soğutma cihazlarının kullanımı ve soğuk içecekleri içerir. Bir olgusununda, 4-aminopiridin (dalfampridin) ile tedavi, egzersiz sonrası görme bozukluğuna duyarlılığın azalması ile ilişkili bulunmuştur [72].

Tremor: MS'in en kısıtlayıcı ve en zor tedavi edilen belirtilerinden biridir. Ağırlık takılmış bilek bilezikleri ve özel ayarlanmış aletler nonfarmakolojik tedavi seçenekleridir. Farmakolojik olarak tremoru önleme çabaları genelde başarısız olur. Tremor tedavisinde izoniazid, pridoksin, primidon, karbamazepin, gabapentin, topiramet, klonazepam, propranolol ve ondansetron kullanılmaktadır. Ayrıca cerrahi talamotomi veya derin beyin stimülasyonu da ileri vakalarda önerilmektedir.

Vertigo: MS ile doğrudan ilişkili vertigo, vestibüler yollardaki demiyelinizasyon veya inflamasyona bağlanmaktadır. MS ile ilişkili vertigo için spesifik bir farmakoterapi veya başka bir

müdahale yoktur, ancak akut vertigoyu rahatlatmak için çeşitli semptomatik tedaviler kullanılabilir.

Ek olarak, sınırlı veriler vestibüler rehabilitasyonun (fizik tedavi) en azından kısa vadede semptomatik iyileşme sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Spastisite: Tedavide kullanılan fizyoterapi-rehabilitasyon yöntemleri; egzersiz, soğuk uygulama, gevşeme teknikleri, cihazlama ve pozisyonlamadır. Medikal tedavide; baklofen, tizanidin, benzodiazepinler, dantrolen sodyum ve botulinum toxin tip A kullanılır [73].

Uyku: MS hastalarında yaygın uyku bozuklukları arasında insomnia, huzursuz bacak sendromu ve uyku ile ilişkili solunum bozuklukları bulunur.

2.2. Multiple Sklerozda Uyku Bozuklukları

Uyku, her bireyin sağlığı için önemli bir rol oynar ve onarıcı olduğuna inanılır. Mevcut kanıtlar, uyku işlevlerinin çok faktörlü olduğunu ve bireysel uyku ihtiyacının yaş ve aktivite düzeyine göre değiştiğini göstermektedir.

Uyku iki aşamaya ayrılır: hızlı göz hareketi olmayan (NREM) ve hızlı göz hareketinin (REM) olduğu dönem. NREM'in dört aşaması vardır ve her biri REM uykusuna doğru ilerler. Tipik bir uyku döngüsü 1 ila 2 saat arasında sürer. Her aşamada harcanan zaman gece boyunca değişir. Yaşlanma uyku döngüsünü değiştirir. NREM'deki aşama 3 ve REM'de harcanan zaman azalırken, NREM'deki aşama 1 ve 2'deki sürenin uzunluğunu arttırır. Ayrıca, gereken ortalama uyku miktarı 7 ila 8 saatten 6 ila 6.5 saate düşer. Sirkadian döngüsü (aydınlık ve karanlık) uyku-uyanıklık döngüsünü doğal olarak belirler.

Uyku bozuklukları genel popülasyonda son derece yaygındır ve önemli morbiditeye yol açabilir. Ayda en az birkaç gece süren uyku bozuklukları, nüfusun% 30'u tarafından bildirilmiştir [74]. Uyku bozuklukları tıbbi ve psikiyatrik durumlara neden olabilir veya onları şiddetlendirebilir ve yüksek oranda depresyon, anksiyete ve bozulmuş gündüz fonksiyonlarıyla ilişkilidir. Ayrıca kötü mesleki performansa, motorlu taşıt kazalarına, kardiyovasküler ve endokrin bozukluklara veya artan ağrı algısına yol açabilirler.

Uyku bozuklukları;

- Insomnialar
- Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
- Merkezi kaynaklı hipersomniler (sirkadiyen bir ritim uyku bozukluğu, uyku ile ilişkili solunum bozukluğu ile olmayan) (narkolepsi)
- Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları
- Parasomniler (rem uyku davranış bozukluğu)
- Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları (huzursuz bacak sendromu)
- İzole semptomlar, görünüşte normal varyantlar ve çözülmemiş sorunlar
- Diğer uyku bozuklukları şeklinde gruplandırılmakta.

Uyku şikayeti üç kategoriye ayrılır:

Uykusuzluk (uyku başlangıcı, sürdürme veya sabah erken uyanma) Aşırı uyku hali Uyku sırasında anormal davranışlar.

Hasta değerlendirilirken eşinden veya aile üyelerinden, ayrıntılı bir şekilde bilgi alınmalı ve bir uyku anketi kullanılmalıdır. Tıbbi öykü, çevresel, mesleki, psikolojik/stres, yaşam tarzı seçimleri, hastanın hayatı üzerindeki etkisini değerlendirilmesi gerekir. Ailede uyku bozuklukları (horlama, OSAS, narkolepsi, HBS) olup olmadığı sorgulanmalıdır. 2 haftalık uyku günlüğü ile uyku etkinliği, toplam uyku süresi ve gece boyunca uyanma sayısı hesaplanır. Bu uyku bozukluklarını teşhis etmek ve tedavinin etkinliğini izlemek için kullanılabilir.

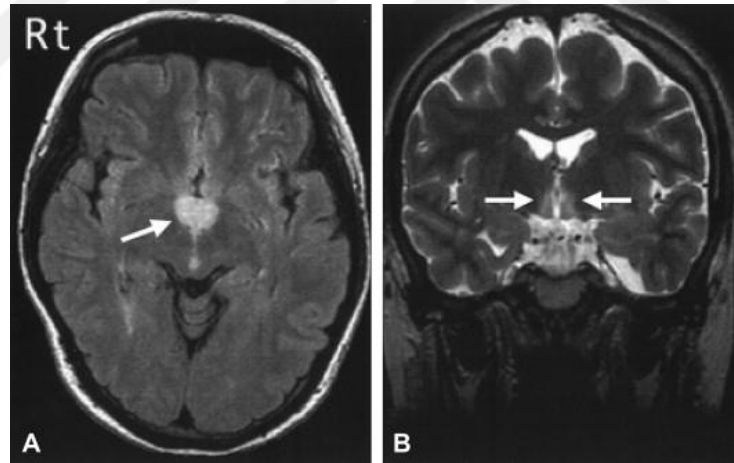
Uyku bozukluklarını değerlendirmek ve bu nedenle tedavi etmek için yapılan laboratuvar testleri arasında polisomnografi (PSG), çoklu uyku gecikme testi (MSLT), uyanıklık testinin sürdürülmesi (MWT), aktigrafi, video-PSG, gece penil şişkinlik izleme (NPT) ve 24 saatlik EEG dahil elektroensefalografi (EEG) testleri kullanılır.

2.2.1. Narkolepsi

Uyku atakları ile giden kronik uyku hastalığıdır. Hipnagogik/hipnopompik halüsinasyonlar, katapleksi, uyku felci ve bozulmuş gece uykusu gibi REM uykusunun anormalliklerinde gözlenen özelliklerde gözlenir. Genel polisomnografik özellikler, 8dk veya daha az ortalama uyku gecikmesini

ve iki veya daha fazla uyku başlangıçlı hızlı göz hareketi sürelerini (SOREMP) içerir. Narkolepsi 'idiyopatik' olabilir veya nörolojik hastalık gibi medikal durumlara bağlı gelişebilir. Birkaç vaka raporunda MS hastalarında sıklıkla hipotalamusa lokalize lezyonlara sekonder narkolepsi birlikteliği tanımlanmaktadır [75]. (Şekil 3) Nishino ve ark., bir tıbbi durum nedeniyle narkolepsisi olan 116 hastayı gözden geçirmiş ve MS'in ailesel hastalık, tümörlerle kafa travmasından sonra en sık dördüncü narkolepsi nedeni olduğunu bildirmişlerdir [76]. MS'in otoimmün kaynaklı olduğu düşünülür, ancak narkolepsinin patogenezi tartışmalıdır. Bir teori, narkolepsinin hipotalamusta hipokretin (orexin) nöronlarına yönelik otoimmün aracılı bir süreçten kaynaklandığını düşündürmektedir. Hipokretinler uyanıklığı ve enerji tüketimini uyaran nöropeptitlerdir. Narkolepsi-katapleksi, beyin ve beyin omurilik sıvısında (BOS) hipokretin ligand eksikliğiyle ilişkilendirilmiştir.

Japonya'dan iki vaka yayınında benzer şekilde MS'deki hipotalamik inflamatuvar lezyonların hipokretin sisteminin geri dönüşümlü işlev bozukluğuna neden olabileceğini ve bunun da geri dönüşümlü bir narkolepsi benzeri sendrom olarak ortaya çıkabilen düşük BOS hipokretin-1 seviyelerine yol açabileceğini bildirilmiştir [75].



Şekil-4: Hipotalamik plak

MS'de narkolepsi tedavisi için herhangi bir kılavuz yoktur, ancak akut MS plağı ile gelen hastaya, semptomların şiddetini azaltmaya yardımcı olmak için yüksek doz metilprednizolon düşünülebilir. MS ile ilgisi olmayan narkolepsili hastalarda immünosupresyonun yararlı olduğu kanıtlanmamıştır [77]. Aşırı gündüz uyku hali, MS ile ilişkili yorgunluğun tedavisi için kullanılan modafinil ile tedavi edilebilir.

2.2.2. Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları

Uykuda solunum bozukluğu olan hastalar uyku hali, gece apneleri, boğulma atakları ve horlama ile başvurulabilir, polisomnografide saatte beş veya daha fazla apnenin veya hipopne atakları kanıtlanmalıdır. Apne solunum eforu ile ilişkili olduğunda, obstrüktif apne terimi kullanılır ve solunum eforu olmadığında santral apne kullanılır. Hem santral hem de obstrüktif apnesi olan hastalarda, olayların% 50'sinden fazlası santral ise santral uyku apnesi tanısı konur. Uykuda solunum bozukluğu olan hastalar yorgunluk, azalmış konsantrasyon, duygudurum değişiklikleri, erektil disfonksiyon, noktüriden şikayet edebilir ve bu şikayetler MS de yaşananlara benzerdir.

Obstrüktif uyku apnesi (OSA), yetişkinlerin%2-4'ünü etkileyen en yaygın solunum bozukluklarından biridir. Santral uyku apnesi nadirdir ve genel popülasyonda prevalans belirsizdir. OSA (obstrüktif uyku apne) veya SUA (santral uyku apnesi) ve MS birlikteliği literatürde tarif edilmiştir [78]. 33 MS hastasında yapılan prospektif bir çalışmada en az 23 hastada (% 70) OSA sendromu ve saatte 15 ve daha fazla apne-hipopne atağı gözlenmiştir [1]. Tachibana ve ark. yaptığı bir çalışmada 28 MS hastasında subjektif uyku semptomlarının eşlik ettiği ve objektif olarak polisomnografik bulgularının varlığı bildirilmiş ve hastaları içerisinde iki obstrüktif uyku apne vakası (% 8) olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, OSA olan hastalarda OSA olmayan hastalara kıyasla MRG lezyon dağılımında fark saptanmadı [78].

MS popülasyonunda OSA insidansının sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olması, genel popülasyonda yüksek uyku apnesi insidansı göz önüne alındığında, bu ilişkinin şansla ilişkili olmadığından emin olmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özel olarak incelenmemiş olsa da, MS ve uyku apnesi arasındaki bu korelasyon için teorik açıklamalar şunları içerir; MS de ağrı ve spastisitede kullanılan ilaçların farinks kas tonusunda gevşemeyeneden olması, hareketsizliğin obeziteye yol açması, üst solunum yolunu kontrol eden nükleus ambiguus hasarı gibi beyin sapı lezyonlarının olması [79].

MS ayrıca santralalveolar hipoventilasyon sendromu (Ondine'in Laneti) ile de ilişkilidir. Uyanırken normal nefes alma, desatürasyon ve hiperkapniyle ilişkili, sıklıkla non-REM uyku sırasında ortaya çıkan, uzun süreli ve kalıcı hipoventilasyon dönemleri ile karakterizedir [80]. Otonom ventilasyonun bozukluğundan kaynaklanır. Çoğu zaman konjenital orijinli olmasına rağmen, bu sendrom tipik olarak medüller ve/veya yüksek servikal alanı etkileyen iskemik, inflamatuvar veya neoplastik etiyolojilerdede tanımlanmıştır. Auer ve ark. ayaktan takip edilen ancak uykudayken hiperkarbi ve hipoksi olan 2 hasta bildirmiştir. Bu hastaların otopsisinde merkezi alveolar hipoventilasyondan sorumlu olan medüller plaklar saptanmıştır [81].

Hem MS hem de MS olmayan hastalar için OSA tedavisi için öneriler kilo kaybına yönelik yaşam tarzı değişikliklerini, diş cihazlarını, pozisyon terapisini, pozitif hava yolu basıncını ve gerekirse cerrahiyi içermektedir. MS'de, santralalveoler hipoventilasyon akut medüller lezyon varlığında ortaya çıkabilir ve muhtemelen steroid tedavisine cevap verebilir. Merkezi uyku apnesinin tedavi edilmesi, çift seviyeli pozitif hava basıncı desteği veya diyafragmatik pil şeklindedir.

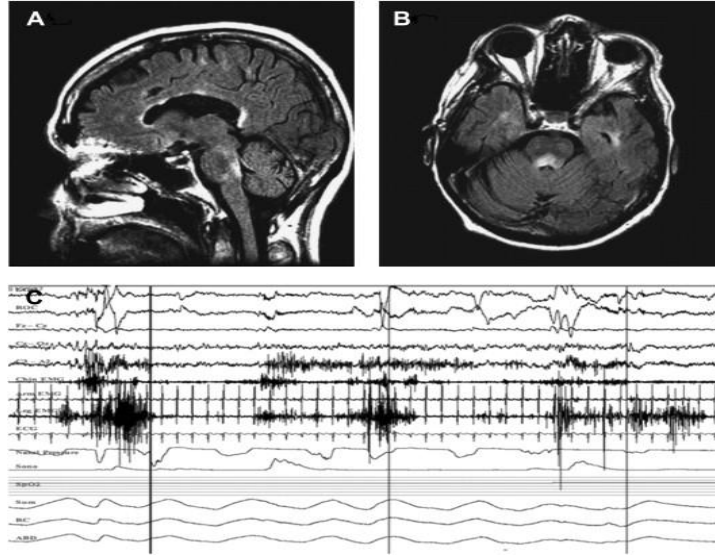
2.2.3. Rem Uyku Davranış Bozukluğu

REM uyku davranışı bozukluğu (RUBD), hastanın REM uykusunda yaralayıcı veya yıkıcı davranış sergilediği ve EMG de REM uykusunda submental veya ekstremite derivasyonlarında artış ile ilişkili olan bir parasomnidir. Hastalar genellikle normalde REM uykusuna eşlik eden kas atonisinden yoksundur ve rüyaları tekmeleme, yumruklama, boğma ve yatağı terk etme şeklinde hareketlerle canlandırır ve sıklıkla şiddet içerir.

Genel RUBD prevalansı % 0.38 ile 0.5 arasındadır. Genel olarak, orta ve ileri yaştaki erkeklerde görülür. MS hastalarında da bildirilmiştir ancak nadirdir. Gomez-Choco ve arkadaşları 135 MS hastası ve 118 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada, 4 MS hastası (% 2.9) RUBD tanısı aldı. Kontrol hasta grubunda ise hiç RUBD tanısı olan olmadı [82].

RUBD etiyolojisi idiyopatik olabilir veya nörolojik bir hastalığa, en yaygın olarak da Parkinson hastalığına ve Lewy cisimcikli demansa bağlı olarak ortaya çıkabilir. RUBD'nın, locus coeruleus ve retiküler formasyonu içeren pedinkülopontin çekirdeklerindeki lezyonlarla ilişkili olduğu ve REM uykusu sırasında kas tonusunun devam etmesiyle sonuçlandığı düşünülmektedir. MS hastalarında pons lezyonlarında buna neden olabilir.

Plazzi ve arkadaşları ilk semptomu RUBD olan 25 y bir kadın hastayı bildirdikleri yayınlarında, hastada pontin lezyonu dikkat çekmekteydi. Ayrıca, MRG'da multifokal subkortikal inflamatuvar beyin lezyonları da vardı. Hastanın semptomları, pulse adrenokortikotropik steroid tedavisi ile düzeldiği bildirildi (Şekil 4) [83].



Şekil-5: Pons da plak

Klonazepam kullanımı genellikle idiyopatik RUBD'de birinci basamak tedavi olarak belirtilir ve MS hastalarında RUBD'nin tedavisinde etkilidir. Sedasyon ve solunum depresyonu potansiyeli de dahil olmak üzere klonazepamın yan etkileri konusunda dikkatli olunmalıdır. Ayrıca SSRI'lar ve diğer antidepresanlar, RUBD semptomlarını hızlandırabilir bu nedenle bunlardan kaçınılmalıdır. Antidepresan alan MS hastalarında RUBD gelişebileceği mutlaka düşünülmelidir.

2.2.4. Sirkadian Ritim Bozuklukları

Uyku uyanıklık ritminin içsel döngüler ve dış çevrenin uyumsuzluğu nedeni ile bozulmasıdır. Bu bozukluğun uykusuzluk, aşırı uykuluk ya da her ikisinin görülmesi ve bu durumun fonksiyonel kayıplara neden olmasıdır. Fonksiyonel kayıplar sosyal, mesleki, akademik ya da diğer önemli alanlarda performansın azalmasına, ruhsal ve fiziksel açıdan olumsuz etkilenmelere neden olur.

1. Gecikmiş uyku fazı bozukluğu
2. Erken uyku fazı bozukluğu
3. Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu
4. Serbest gidişli uyku fazı bozukluğu
5. Vardiyalı çalışma tipi uyku fazı bozukluğu
6. Jet lag tipi uyku fazı bozukluğu
7. Başka türlü adlandırılmayan uyku fazı bozukluğu şeklinde gruplandırılmıştır.

Prevalansı belli değildir. Attarian ve ark., 15 MS hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada, yorgunluğu olan 15 MS hastası, yorgunluğu olmayan 15 MS ve sağlıklı 15 kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Yorgunluğu olan 2 MS hastasının da diğer gruplarla karşılaştırıldığında gecikmiş uyku faz siklusu gözlenmiştir. Taphroon ve ark. yorgunluğu olan 16 MS li çalışma hastasının hiçbirinde SRB bulunmadığını göstermiştir [84].

Hayvan modelleri, sirkadian ritim bozukluğunun, optik kiazmanın üzerinde duran suprakiazmatik çekirdeğin bozulmasından kaynaklanabildiğini göstermektedir. Dolayısıyla bu bölgedeki demiyelinizan bir lezyon buna yol açabilmektedir.

Gecikmiş uyku fazı sendromu için kronoterapi, fototerapi ve melatonin tedavisi sirkadiyen ritmi normal bir aralığa kaydırmak için kullanılmıştır. Bu tedaviler MS hastalarında da denenebilir, ancak bu grupta spesifik olarak incelenmemişlerdir.

2.2.5. Huzursuz Bacak Sendromu

İlk olarak 1685'te Thomas Willis tarafından dile getirilmiştir. Ekbom, huzursuz bacaklar terimini üretti ve 1945'te sendromun tam bir tanımını yaptı. Ekbom tarafından tarif edildiği gibi huzursuz bacak sendromu (HBS), duyuşal ve motor bileşenlere sahip bir bozukluktur. Duyuşal semptomlar, karıncalanma, ağrı, yanma, çekme, kaşıntı hissini içerebilir.

Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG), HBS'yi tanımlayan dört klinik kriter belirlemiştir:

1. Genellikle bacaklardaki rahatsızlık hissi nedeniyle hareket etme dürtüsü,
2. Ekstremitelerin hareketi ile ilgili semptomların kısmen veya tamamengiderilmesi
3. Semptomlar istirahatte kötüleşir,
4. Semptomlar genellikle akşamları kötüleşir.

Şiddetli olduğunda, uykuyu bozar, aşırı gündüz uyku hali, depresyon, uykusuzluk ve

yorgunluğa neden olur.

İki tipi vardır

Erken başlangıç(primer): Başlangıç yaşı <45 genellikle, ailelerde kümelenme eğilimindedir ve kadın/erkek oranı 2: 1, yavaş ilerler. Çoğunlukla otozomal dominant geçişlidir.

Geç başlangıçlı(sekonder): >45 başlangıç yaşı genellikle, erkek / kadın oranı eşittir, daha hızlı ilerleme, daha şiddetli ve daha sık semptomlar, ailesel kümelenme yoktur ve daha yaygın olarak radikülopati, nöropati veya miyelopati ile ilişkilidir.

HBS, SSS de dopaminerjik sistemi, özellikle de substantia nigra'yı etkileyen bir demir eksikliği ile bağlantılıdır. Demir, hem primer hem de sekonder HBS'de rol oynar. MRG ve otopsi çalışmaları, HBS hastalarının substantia nigra'sında daha düşük demir seviyeleri göstermiştir. MS'de, SSS'deki demir birikintileri patolojinin enflamatuvar olmayan yönüne dahil olabilir.

Huzursuz bacak sendromu üzerine en büyük çok merkezli çalışma olan İtalyan Multipl Skleroz (REMS) Çalışma Grubunda; MS vakalarındaki ileri yaş, uyku başlangıcından önce bacaklarda jerkler ve primer progresif MS olması gibi çeşitli risk faktörlerinin RLS varlığı için önemli nedenler olduğunu bildirmiştir [85].

MS hastalarında RLS için kanıta dayalı bir tedavi olmamasına rağmen, RLS belgelenirse, birinci basamak tedavi olarak kabul edilen bir dopamin agonisti ile tedavi edilmelidir. Ropinirol ve pramipeksol, genel popülasyonda RLS tedavisi için FDA onaylıdır. RLS için FDA onaylı olmayan diğer tedaviler arasında opioidler, gabapentin ve benzodiazepinlerin kullanımı bulunmaktadır.

2.2.6. İnsomnia

İnsomnia uykuya dalmakta güçlük (uzun uyku gecikmesi), uykuyu sürdürmede güçlük (aşırı veya uzun süreli uyanışlar) veya uykudan dinlenmemiş bir şekilde uyanma hissi olarak kendini gösterir. En yaygın uyku bozukluğudur. Kadınlarda daha yaygındır ve prevalansı% 10 ila % 30 arasındadır [86]. Şiddetine göre hafif, orta, şiddetli ve süresine göre akut (stres, hastalık, seyahat ile ilgili, genellikle birkaç gün veya hafta sürer), kronik (haftada en az üç kez ve en az üç ay devam eden uykusuzluk) olmak üzere iki grup halinde sınıflandırılmaktadır. Yine etyolojiye göre primer veya

sekonder (psikiyatrik, diğ er hastalıklara bağlı) de görülebilmektedir.

MS de de insomnia prevalansı yüksek görülmektedir. Nörojenik mesane MS de %80 oranında gözlenir ve noktüri bu durumun rahatsız edici bir semptomudur ve genellikle ertes  gün yorgunluğu ile uyku bozukluğuna neden olmaktadır. Yine backalardaki spazm, trigeminal nevralji ve Lhermitte bulgusu da ağrı nedeni ile uyku bozukluğuna neden olmaktadır.

Primer insomnia tedavisinde öncelikle bilişsel davranış terapisi, uyku kısıtlaması, uyku hijyeni eğitimi uygulanır. Medikal tedavide zaleplon, zolpidem ve eszopiclone uykusuzluk için onaylanmış ilaçlardır. Uzun süreli tedavi için antihistaminikler genellikle uykusuzluk için etkili değildir, çünkü hastalar tolerans geliştirir ve antikolinergic advers reaksiyonlara sahiptir. Sedatif antidepressanlar (trazodon, mirtazapin, paroksetin) hastaya depresyon teşhisi konulursa yararlı olabilir. Ramelteon, normal uyku-uyanıklık döngüsünü koruyan reseptörler üzerinde etkili olarak uykuyu destekleyen bir melatonin reseptör agonistidir ve insomnia da bir seçenektir.

Hastalarda horlama öyküsü (uyku apnesinin olası göstergesi), periferik ödem (kalp yetmezliğinin olası göstergesi), anormal mental aktivite (anksiyetenin olası göstergesi, travma sonrası stres bozukluğu veya madde kötüye kullanımı), astım veya iskemik kalp hastalığı sorgulanmalıdır. Bu şekilde sekonder insomnia da etyolojiye yönelik tedavi aynı zamanda insomniayı da düzeltmekte.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine başvuran tüm kesin Multipl Skleroz tanısı olup remisyonda bulunan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Hastaların tümünden bilgilendirilmiş onam formu imzalanarak alındı.

3.1. Dahil Olma Kriterleri

- 1) Klinik olarak kesin MS tanısı almış olmak
- 2) 18-60 yaş aralığında olması
- 3) MS ile karışabilecek diğer hastalıkların dışlanmış olması
- 4) Hastanın remisyon döneminde olması

3.2. Dışlama Kriterleri

- 5) MS ile karışabilecek diğer hastalıkların olması (SLE, SSS Vaskuliti vb.)
- 6) Son 3 ay içinde MS atağı geçirmiş olması
- 7) Son 3 ay içinde steroid (1gr/gün) kullanmış olması
- 8) Başta respiratuar nedeni olmak üzere diğer sistemik hastalıklardan dolayı uyku bozukluğu olması ve, kalp yetmezliği, astım, bilinen bağ doku hastalığı gibi sistemik hastalığı olması
- 9) MS tanısı konulmadan önce depresyon, anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik bir bozukluk tanısı almış olması
- 10) Uyku siklusunu etkileyebilecek ilaç kullanımı (Benzodiazepin, modafinil, melatonin gibi)

Kontrol grubu; benzer yaş, cinsiyette hastalık ve ilaç kullanım hikayesi olmayan, fiziksel ve nörolojik muayenesi normal bireylerden alındı.

Bu kriterlere uyan 67 hastanın (43 kadın, 24 erkek hasta) verileri toplandı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri; yaş, cinsiyet, medeni durum, hastalık süresi, yıllık atak sayısı, tedavileri, ek hastalıkları, parasomni, insomni, uykuda hareket bozukluğu, medikal öyküsü kayıt altına alındı ve tüm hastaların nörolojik muayeneleri yapılarak özürüllük durumu her hasta için Kurtzke'nin genişletilmiş özürüllük durumu ölçeği (EDSS) (Ek-1) ile belirlendi. Hastaların boy-kilo kayıt altına

alınarak vücut kitle indeksi hesaplandı. MS’de uyku bozukluğu nedeni araştırılmak üzere ilişkili durum, tanı tespiti için;

EDSS (Expanded Disability Status Scale/Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği) (Ek-1)
Epworth Uykululuk Ölçeği (Ek-2)

- Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği(Ek-3)
- Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği, (Ek-4)
- Berlin anketi kullanıldı, (Ek-5)
- Yorgunluk şiddet ölçeği(FSS) kullanıldı. (Ek-6)

Yaşam kalitesi değerlendirmek için MSQ-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54) ölçeği kullanıldı (Ek-7)

3.3. Uyku Bozuklukları

3.3.1. İnsomnia

İnsomnia tanısı için ICSD-3 kriterlerine uygun olarak son 3 ay içinde haftada en az 3 kez uykuya başlama güçlüğü, uykuyu sürdürme güçlüğü, istenilenden daha erken uyanmanın olup olmadığı sorgulandı. Yine son 3 ay içinde mevcut uyku bozukluğuna bağlı gün içinde yorgunluk/halsizlik dikkat, konsantrasyon, veya bellek bozukluğu sosyal, ailesel, mesleki veya akademik performansta bozulma, duygudurum bozuklukları/iritabilite, gündüz uykululuğu, davranışsal sorunlar (örn: hiperaktivite, dürtüsellik, agresyon), motivasyon, enerji ya da inisiyatif almada azalma, hata/kaza yapmaya eğilimli olma, uyku ile ilgili kaygılar ya da memnuniyetsizliğin olup olmadığı sorgulandı.

3.3.2. Parasomniler

Somnambulizm (uykuda yürüme) ve uyku terörü, uykuda konuşma, uykuda bağırma, uyku paralizi (karabasan) olup olmadığı sorgulandı.

3.3.3. Uyku ile İlgili Hareket Bozuklukları

Huzursuz bacaklar sendromu, uykuda dış gıcırdatma (bruksizm) ve nokturnal bacak krampları olup olmadığı sorgulandı. Huzursuz bacaklar sendromu için dinlenme sırasında (örneğin otururken veya yatarken) neredeyse hergün ve gün içinde de sık olan bacaklarda karıncalanma, huzursuzluk ve sancılı gibi hoş olmayan duyumsamaların olup olmadığı, hareketle azalıp azalmadığı ve özellikle akşam saatlerinde artıp artmadığı ve uykuya dalmakta güçlüğü neden olup olmadığı sorgulandı.

3.3.4. Hipersomni –Gündüz Aşırı Uykululuk

Epworth Uykululuk Ölçeği'nde 10 ve 10'un üzerinde puan alınması hipersomni varlığı olarak değerlendirildi [87].

3.3.5. Uykuda Solunum Bozukluğu Riski

Bunun için Berlin Anketi kullanıldı. İçerisinde üç kategori yer almaktadır, bu kategorilerden ikisinin ve daha fazlasının pozitif olması ile uykuda solunum bozukluğu riski tanımlandı. Kategori 1'de 2- 6. Sorularda iki veya daha fazla pozitif puanın olması; kategori 2'de: 7-9. sorularda iki veya daha fazla pozitif puanın olması; kategori 3'te 10. soruya evet yanıtı ve/veya VKİ> 30 kg/ m² olması anlamlı kabul edildi

Yüksek Risk: İki veya daha fazla kategoride pozitif puan olması

Düşük Risk: Sadece bir kategoride pozitif puanın olması veya hiçbir kategoride pozitif puanın olmaması şeklinde tanımlandı.

3.4. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği

Son bir ay içerisindeki uyku kalitesini değerlendirmek için kullanıldı. Bu ölçek ile son bir ay boyunca hastanın kendisinin belirttiği uyku kalitesi, uykuya dalma süresi, uyku süresi, uyku ile ilgili alışkanlıkları, uyku bozuklukları, ilaç kullanımı ve gündüz gelişen işlev bozukluğu ile ilgili görüşleri dikkate alındı [88].

İyi uyku kalitesi: Toplam skor 5 ve altında olanlar (0-5)

Kötü uyku kalitesi: Toplam skoru 5'in üzerinde olanlar (6- 21) olarak tanımlandı.

3.5. Anksiyete depresyon ölçeği

Ölçek toplam 14 sorudan oluşmaktadır. Bunların yedisi (tek sayılar) anksiyete ve diğer yedisi (çift sayılar) depresyon için ölçüt olarak kullanıldı. Anksiyete varlığı için kesme puanı 10, depresyon varlığı için ise 7 kabul edildi. Buna göre bu puanların üzerinde alanlarda anksiyete ve depresyon mevcut olarak değerlendirildi [89].

3.6. Yorgunluk şiddeti ölçeği

Toplamda 9 soru yer almaktaydı. Her soru 0-7 arasında puanlandırıldı. Toplam puanın ortalaması alındı. Buna göre 4 ün altındaki skor yorgunluk olmadığı, 4 üstündeki skor şiddetli yorgunluk sendromu olarak değerlendirildi [89].

3.7. Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi (MSYK)-54Estrumanı

Daha önce test edilmiş olan yaşam kalitesi ölçeğinin kısa formuna (SF-36'ya) 18 adet MS'a özgü madde eklenerek oluşturulmuş bir ölçektir. Bu anket 12 bölümden oluşan 54 soru içermektedir. Eklenen 18 soru; genel yaşam kalitesi (2 madde), sağlık stresi (4 madde), cinsel işlevler ve tatmin (5 madde), bilişsel işlevler (4 madde), enerji (1 madde), ağrı (1 madde) ve sosyal işlevler (1 madde) den oluşur. Her bir soru 0 (hiçbir zaman) ile 4-6 (daima-her zaman) arasında skorlandı. Yüksek skor ise iyi yaşam kalitesi olarak kabul edildi [90].

3.8. İstatistiksel Analizler

Statistical Package for Social Sciences for Windows version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) programıyla değerlendirilmesi planlandı. 2 grubun ölçümsel verilerinin (MS hastaları ve kontrol grubu) karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda Student t testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney U testi kullanıldı, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi yapıldı, ölçümle elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma, sayımla elde edilen veriler sayı (%) olarak ifade edildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 67 multiple skleroz hastası ve yaş-cinsiyetleri ile uyumlu 51 kişilik sağlıklı kontroldahil edildi. Hasta grubu, 43(% 64,2) kadından ve 24(% 35,8) erkekten oluşuyordu. Kontrol grubu 32(%62,7) kadından, 19(%37,3) erkekten oluşuyordu. Hastaların yaş ortalaması $36,8 \pm 10,60$, kontrol grubunun yaş ortalaması $36,19 \pm 9,26$ idi. Hasta grubunun ortalama kilosu $70,61 \pm 12,87$, ortalama VKİ $25,15 \pm 4,18$ idi. Kontrol grubunun ortalama kilosu $72,27 \pm 13,25$, ortalama VKİ $25,4 \pm 3,39$ idi.

Cinsiyet ($p=0.512$), yaş ($p=0.740$) ve VKİ ($p=0.709$) değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Tablo-4: Klinik ve Demografik Özellikler

	Hasta	Kontrol	p
Cinsiyet (%)			
Kadın	43(%64,2)	32(%62,7)	0,512
Erkek	24(%35,8)	19(%37,3)	
Yaş(Ort.±SS)*	$36,8 \pm 10,60$	$36,19 \pm 9,26$	0,740
Kilo(Ort.±SS)	$70,61 \pm 12,87$	$72,27 \pm 13,25$	0,496
VKİ(Ort.±SS)	$25,15 \pm 4,18$	$25,4 \pm 3,39$	0,709

*(ort.± SS); Ortalama puan±Standart sapma

Hasta grubundaki bireylerin medeni hali sorgulandı. 47'si (%70,1) evli, 19'u (%28,4) bekar ve 1(%1,5) tanesi dul idi. Kontrol grubunun 33(%64,7)'ü evli, 17'si (%33,3) bekar ve 1'i (%2) duldu. Her iki grupta vardiyalı bir işte çalışıp çalışmadığı sorgulandı. 27'si (%40,3) gündüz, 2'si (%3) gece ve vardiyalı çalışıyor, 39 hasta (%58,2) çalışmıyordu. Kontrol grubunun 4'ü (%7,8) vardiyalı, 45'i (%88,2) gündüz ve 2'si (%3,9) çalışmıyordu. Gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi($p=0,03$). Hasta grubunun ve kontrol grubunun içtikleri günlük ortalama çay kahve miktarı sorgulandı. Hasta grubunun 20'si (%29,9) 1-2 bardak (hiçyada az), 17'si (%26,9) 3-5 bardak/2 kupa (orta düzey), 30'u (%44,8) 6 bardak ve üstü/3 kupa(çok) çay içiyordu. Yine 41'i (%61,2) hiç kahve içmiyordu, 21'i (%31,3) 1 fincan (az), 4'ü (%6) 2-3 fincan, 1'i (%1,5) gün içinde 3 fincandan (orta/çok) fazla kahve içiyordu. Hasta ve kontrol grubunun sigara ve alkol kullanımı sorgulandı. Hasta grubunun 14'ü (%20,9), kontrol grubunun 7'si (%13,7) sigara kullanıyordu. Hasta grubunun hiçbirisi alkol kullanmıyordu ve kontrol grubunun 2'si (%3,9) alkol kullanıyordu. Gruplar

karşılaştırıldığında aralarında anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi($p=0,218$).

Çalışmaya katılan MS hastalarının 53 (%79,1)'si RRMS, 14'ü (%20,9) progresif MS hastalarından oluşuyordu. Oral tedavi (fingolimod, dimetilfumarat, terifulinamid) alanlar 24 (%35,9), enjeksiyon tedavisi (interferon beta 1a-1b, glatiramer asetat) alanlar 28 (%41,8), infüzyon tedavisi (monoklonal antikorlar: natalizumab, ocrelizumab) alanlar 12 (%17,9) kişi, hiç tedavi almayanlar 3 (%4,5) kişiydi.

MS hastalarının ek hastalıkları sorgulandı. Bu hastalıklar içinde obezite, kalp hastalıkları, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, renal hastalık, guatr, diyabetes mellitus, mide hastalıkları, psikiyatrik hastalıklar yer alıyordu. 14 (%20,9) hastanın ek kronik hastalığı vardı, 53 (%79,1) hastanın yoktu.

Hasta ve kontrol grubunda anksiyete ve depresyon varlığı tarandı. Hasta grubunun ortalama anksiyete puanı $7,3 \pm 4,2$, kontrol grubunun ortalama anksiyet puanı $5,2 \pm 3,3$ idi. Hasta grubun ortalama depresyon puanı $7,3 \pm 3,6$, kontrol grubunun ortalama depresyon puanı $4,6 \pm 2,5$ idi. Her iki grubun ortalama puanları karşılaştırıldığında anksiyete ($p=0,004$) ve depresyon ($p=0,000$) açısından anlamlı fark gözlemlendi. Hasta grubunun 13'ünde (%19,4), kontrol grubunun 4'ünde (%7,8) anksiyete, hasta grubunun 37'sinde (%55,2), kontrol grubunun 6'sında (%11,8) depresyon varlığı belirlendi. Multiple skleroz hasta grubunda anksiyeteli hasta sayısı, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark yokken ($p=0,078$), depresyonlu hasta sayısı hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0,000$) (Tablo 4).

Yorgunluk şiddet ölçeği ile yapılan değerlendirmede hasta grubunda 40 (%59,7), kontrol grubunda 14 (%27,5) kişide şiddetli yorgunluk vardı ve yorgunluk şiddeti hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0,001$) (Tablo 4).

Tablo-5: Hasta ve kontrol grubunda anksiyete depresyon ve kronik yorgunluk

	Hasta (%)	Kontrol (%)	P
Anksiyete	13(%19,4)	4(%7,8)	0,078
Depresyon	37(%55,2)	6(%11,8)	0,000
Kronik yorgunluk	40 (%59,7)	14(%27,5)	0,001

Hasta grubunda anksiyete ve depresyon ile hastaların klinik ve demografik verileri değerlendirildi. Depresyonu olan hastalarda kronik yorgunluk anlamlı daha yüksekti($p=0,044$). Ayrıca infüzyon tedavisi alan hastalarda depresyon sıklığı anlamlı daha yüksekti ($p=0,035$).

Tablo-6: MS hasta grubunda anksiyete-depresyon ile klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişki

	Anksiyete var(n=13)	Anksiyete yok(n=54)	P1	Depresyon var(n=37)	Depresyon yok(n=30)	P2
Cinsiyet (%)						
Kadın	10(%79,9)	33(%61,1)	0,350	25(%67,6)	18(%60)	0,611
Erkek	3(%23,1)	21(%38,9)		12(%32,4)	12(%40)	
VKİ (ort.± SS)	26,2±4,1	24,8±4,1	0,307	24,7±3,8	25,6±4,5	0,374
Meslek(%)						
Gündüz	3(%23,1)	23(%42,6)		12(%32,4)	14(%46,7)	0,336
Gece	1(%7,7)	1 (%1,9)	0,124	1(%2,7)	1(%3,3)	
Sigara (%)	4(%28,6)	10(%71,4)	0,447	9(%64,3)	5(%35,7)	0,552
MS hastalık tipi(%)						
RRMS	8(%61,5)	45(%83,4)	0,274	27(%73)	26(%86,6)	0,187
PMS	5(%38,5)	9(%16,6)		10(%27)	4(%13,3)	
EDSS(ort±SS)	2,6±1,8	1,8±1,7	0,128	2,3±1,8	1,5±1,5	0,083
Son 2 yılda atak sayısı(ort±SS)	0,92±0,86	0,64±0,86	0,259	0,72±0,80	0,66±0,88	0,626
Tedavi(%)						
Oral	7(%53,8)	24(%44,4)	0,591	15(%40,5)	16(%53,3)	0,035
Enjeksiyon	4(%30,8)	20(%37)		11(%29,7)	13(%43,3)	
İnfüzyon	2(%15,4)	10(%18,5)		11(%29,7)	1(%3,3)	
Hastalık süresi(ort±SS)	5,0±3,6	7,4±5,3	0,057	6,8±5,1	7,1±5,2	0,850
Kronik yorgunluk(%)	9(%22,5)	34(%77,5)	0,538	26(%65)	14(%35)	0,044

(ort.± SS); ortalama±standart sapma

Hasta grubunda kronik yorgunluk ile hastaların klinik ve demografik verileri arasındaki ilişki değerlendirildi anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Tablo-7: MS hasta grubunda kronik yorgunluk ile klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişki

	Kronik yorgunluk var (n=40)	Kronik yorgunluk yok (n=27)	P
Cinsiyet (%)			
Kadın	29(%72,5)	14(%51,9)	0,071
Erkek	11(%27,5)	13(%48,1)	
VKİ (ort.± SS)	25,3±3,9	24,8±4,5	0,630
Meslek(%)			
Gündüz	13(%32,5)	13(%48,1)	0,266
Gece	1(%2,5)	1(%3,7)	
Sigara (%)	7(%50)	7(%50)	0,542
MS hastalık tipi(%)			
RRMS	28(%70)	25(%92,6)	0,091
PMS	12(%30)	2(%7,4)	
EDSS(ort±SS)	2,3±1,9	1,4±1,2	0,113
Son 2 yılda atak sayısı(ort±SS)	0,72±0,81	0,66±0,87	0,677
Tedavi şekli(%)			
Oral	19(%47,5)	12(%44,4)	0,270
Enjeksiyon	10(%25)	14(%51,9)	
İnfüzyon	11(%27,5)	1(%3,7)	
Hastalık süresi (ort±SS)	6,4±5,1	7,8±5,1	0,248

(ort.± SS); ortalama±standart sapma

Hasta ve kontrol grubunun yaşam kalitesi MSYK-54 enstrumanı ile değerlendirildi. Hasta grubunun MSYK fiziksel puanı ortalaması 56,50±19,45, MSYK mental puanı ortalaması 55,87±20,62, MSYK toplam puan ortalaması 112,33±38,52 idi. Kontrol grubunda MSYK fiziksel ortalama puanı 112,33±38,52, MSYK mental ortalama puanı 100,25±104,67, MSYK toplam puanlar ortalaması 169,91±15,77 idi. Sağlıklı kontrol grubunun ortalama MSYK fiziksel, MSYK-mental ve MSYK-toplam puanları, hasta grubundan istatistiksel olarak da anlamlı olarak daha yüksek idi (p=0,000) (Tablo 7).

Tablo-8: MSYK-54 ölçek ortalama puanları

	Hasta (ort±ss)	Kontrol (ort±ss)	P
MSYK-fiziksel	56,50±19,45	112,33±38,52	0,000
MSYK-mental	55,87±20,62	100,25±104,67	0,000
MSYK-toplam	112,33±38,52	169,91±15,77	0,000

ort±ss: ortalama±standart sapma

Hasta grubunun MSYK değerleri ile VKİ, hastalık süresi, son 2 yıldaki atak sayısı, EDSS skoru arasındaki ilişkiye bakıldı, EDSS skoru ile MSYK fiziksel, MSYK mental, MSYK toplam değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi (P1=0,00-P2=0,006-P3=0,003).

4.1. Primer Uyku Bozuklukları

Hasta ve kontrol grubundaki primer uyku bozuklukları tespit edildi ve her iki grup karşılaştırıldı (Tablo 8).

4.1.1. Kronik İnsomnia

Hasta grubu ve kontrol grubunda insomni varlığı karşılaştırıldı. Hasta grubunun 29' unda (%43,3), kontrol grubunun 9'unda (%17,6) kronik insomni tespit edildi. İnsomni anlamlı olarak sağlıklı kontrollere göre daha fazla idi (p=0,03).

4.1.2. Parasomnia

Hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda 4 hastada (%6), kontrol grubunun 2'sinde (%3,9) parasomnia vardı ve sadece uykuda konuşanlardan oluşmaktaydı. Her iki grup arasında parasomnia varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,476).

4.1.3. Uykuda Hareket Bozukluğu

Uykuda hareket bozukluğu için yapılan karşılaştırmada hasta grubunda 32(%47,8) kişide, kontrol grubunda 9 (%17,6) kişide hareket bozukluğu vardı. Her iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunda uykuda hareket bozukluğu yüksek bulundu(p=0,001). Alt gruplar incelendiğinde, HBS hasta grubunun 29'unda (%43,3), kontrol grubunun 8'inde (%15,7) vardı ve anlamlı olarak hasta

grubunda daha fazla idi ($p=0,001$). Bruksizm hasta grubunda 3 (%4,5) kontrol grubunda 1 (%2) kişide vardı ve gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu ($p=0,418$). Nokturnal kramp hasta grubunda 12 (%17,9) kişide saptanırken, kontrol grubunda hiç gözlenmedi ($p=0,001$).

4.1.4. Aşırı Gündüz Uykululuk (Hipersomnia)

Gündüz uykululuğu değerlendirildiğinde hasta grubunda 13 (%19,4) kişide, kontrol grubunda 12 (%23,5) kişide hipersomnia vardı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,588$).

4.1.5. Uykuda Solunum Bozukluğu

Uykuda apne ve hipersomnia riski hasta grubunun 9'u (%13,4), kontrol grubunun 7'si (%13,7) yüksek riskliydi. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,585$).

Tablo-9: Hasta ve kontrol grubunda tespit edilen uyku bozuklukları

Uyku bozukluğu türü	Hasta(%) n=67	Kontrol (%) n=51	p
Kronik insomnia	29 (%43,3)	9(%17,6)	0,030
Parasomnia	4(%6)	2(%3,9)	0,476
Uykuda hareket bozukluğu	32(%47,8)	9(%17,6)	0,001
HBS			
Bruksizm			
Nokturnal	29(%43,3)	8(%15,7)	0,001
Kramp	3(%4,5)	1(%2)	0,418
	12(%17,9)	0	0,001
Aşırı gündüz uykululuk	13(%19,4)	12(%23,5)	0,588
Uykuda solunum bozukluğu	9(%13,4)	7(%13,7)	0,585

4.1.6. Uyku Kalitesi

Hasta ve kontrol grubunda uyku kalitesi değerlendirildi. Hasta grubunda 38 (%56,7), kontrol

grubunda 9(%17,6) kişide uyku kalitesi kötüydü ve her iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin fark gözlemlendi ($p=0,000$).

4.2. Hasta Grubunda Uyku Kalitesi ve İlişkili Olabileceği Faktörler

Uyku kalitesi Pittsburgh anketi ile değerlendirildi. Toplam skor 5 ve altında olanlar (0-5) uyku kalitesi iyi, toplam skoru 5'in üzerinde olanlar (6- 21) uyku kalitesi kötü olarak tanımlandı. Hastalar uyku kalitesi iyi ve uyku kalitesi kötü olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Her iki grupta uyku kalitesi ile hastaların demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki incelendi (Tablo9).

Uyku kalitesi ile cinsiyet, VKİ, mesleki koşullar, medeni hal, günlük ortalama içilen çay kahve miktarı, sigara ve alkol kullanımı arasındaki ilişkiye bakıldı. Her iki grup karşılaştırıldığında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

Son iki yıldaki atak sayısı, hastalığın süresi, MS tedavisi arasındaki ilişkiye bakıldı. Her iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlemlenmedi.

Hasta grubunda en sık görülen uykuda hareket bozukluğu tipi olan HBS ile uyku kalitesi arasındaki ilişkiye bakıldı. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi($p=0,028$). Uyku kalitesi kötü olan hasta grubunda HBS oranı anlamlı daha yüksekti. Kronik insomnia ile uyku kalitesi arasındaki ilişki değerlendirildi. Her iki grup karşılaştırıldığında kronik insomniası olan hastaların uyku kalitesi belirgin düzeyde bozulmuştu($p=0,007$). Gündüz aşırı uykululuğu ile uyku kalitesi arasındaki ilişki değerlendirildi. Uyku kalitesi iyi olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında, uyku kalitesi kötü olan grupta hipersomnia daha yüksekti ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark gözlemlenmedi($p=0,365$). Uykuda solunum bozukluğu ile uyku kalitesi arasındaki ilişki değerlendirildi. Gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi($p=0,721$) Parasomnia ile uyku kalitesi arasındaki ilişki değerlendirildi. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlemlenmedi($p=0,628$).

Uyku kalitesi ile kronik yorgunluk arasındaki ilişki değerlendirildi. Her iki grup karşılaştırıldığında uyku kalitesinin kötüleşmesinin kronik yorgunluğu artırdığı gözlemlendi($p=0,015$).

Tablo-10: MS hasta grubunda uyku kalitesi ile klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişki

	İyi uyku kalitesi (n=29)	Kötü uyku kalitesi (n=38)	p
Cinsiyet (%)			
-Kadın	19(%65,5)	24(%63,2)	1.00
-Erkek	10(%34,5)	14(%36,8)	
VKİ (ort.± SS)	36,3±10,5	37,13±10,7	0,865
Meslek(%)			
Gündüz Gece	11(%37,9)	15(%39,5)	0,584
0		2 (%5,2)	
Sigara (%)	5(%35,7)	9(%44,3)	0,561
MS hastalık tipi(%)			
RRMS	30(%78,9)	23(%79,3)	0,670
PMS	8(%21,1)	6(%20,6)	
EDSS(ort.± SS)	1,8±1,5	2,13±1,90	0,698
Son 2 yılda atak sayısı(ort.± SS)	0,65±0,813	0,736±0,860	0,727
Tedavi(%)			
Oral Enjeksiyon	13(%46,4)	15(%40,5)	0,406
İnfüzyon	11(%39,3)	13(%35,1)	
	4(%14,3)	9(%24,3)	
Hastalık süresi (ort.± SS)	2,17±1,8	1,7±1,5	0,849
Kronik insomnia(%)	7(%24,1)	22(%75,9)	0,007
HBS*(%)	8(%27,6)	25(%72,4)	0,028
Hipersomnia (%)	4(%30,8)	9(%69,2)	0,365
UAS**(%)	3(%33,3)	6(%66,7)	0,721
Parasomnia (%)	1(%25)	3(%75)	0,628
Anksiyete (%)	6(%46,1)	7(%53,8)	0,528
Depresyon (%)	16(%43,2)	21(%56,7)	0,594
Kronik yorgunluk***(%)	18(%40,9)	26(%59)	0,015

(ort.± SS); ortalama±standart sapma*:Huzursuz bacak sendromu; **: Uyku apne sendromu; ***:Yorgunluk şiddet ölçeği kullanıldı.

4.3. MS Hastalarında Uyku Bozukluğuna Neden Olabilecek Faktörler

4.3.1. Hastalarda İnsomniya Neden Olabilecek Faktörler

MS hastaları kronik insomnia ile hastalığın demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkiye bakıldı (Tablo 10). Kronik insomnia ile cinsiyet, VKİ, mesleki koşulları, medeni hal, günlük ortalama içilen çay kahve miktarı, sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. MS hastalarında hastalığın tipi, süresi, son iki yıldaki atak sayısı, aldığı tedavi şekli, EDSS skoru, anksiyete ve depresyon varlığı, huzursuz bacak sendromu varlığı ve kronik yorgunluk ile kronik insomnia arasındaki ilişkiye bakıldı. Kronik insomniası olan hastaların 16'sında (%55,2) HBS vardı. Kronik insomniası olmayan grup ile karşılaştırıldığında sıklığı fazlaydı ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,071$).

Tablo-11: MS hasta grubunda kronik insomnia ile klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişki

	Kronik insomnia var (n=29)	Kronik insomnia yok (n=38)	p
Cinsiyet(%)			
Kadın	20(%69)	23(%60,5)	0,312
Erkek	9(%31)	15(%39,5)	
VKİ (ort.± SS)	24,6±3,5	25,4±4,6	0,442
Meslek (%)			
Gündüz	10(%34,5)	16(%42,1)	0,412
Gece	1 (%6,8)	0	
Sigara (%)	8(%57,1)	6(%42,8)	0,364
MS hastalık tipi (%)			
RRMS	25(%86,2)	28(%73,7)	0,242
PMS	4(%13,8)	10(%26,3)	
Son 2 yılda atak sayısı(ort.± SS)	0,89±0,85	0,55±0,79	0,508
Tedavi(%)			
Oral	13(%44,8)	15(%41,7)	0,452
Enjeksiyon	12(%41,4)	12(%33,3)	
İnfüzyon	4(%13,8)	9(%25)	
Hastalık süresi (ort±SS)	5,58±4,48	8,07±5,39	0,048
EDSS(ort.± SS)	1,7±1,8	2,1±1,6	0,250
HBS(%)	16(%55,2)	13(%44,8)	0,071
Anksiyete (%)	8(%61,5)	5(%38,5)	0,212
Depresyon (%)	15(%40,5)	22(%59,5)	0,630
Kronik yorgunluk(%)	17(%45,9)	20(%54,1)	0,804

(ort.± SS); ortalama±standart sapma

4.3.2. Uykuda Solunum Bozukluğuna Neden Olabilecek Faktörler

Hastalarda uykuda solunum bozukluğu riski ile hastalığın demografik ve klinik özellikleri arasındaki

ilişki değerlendirildi (Tablo 11). Uykuda solunum bozukluğu ile cinsiyet, VKİ, mesleki koşulları, medeni hal, günlük ortalama içilen çay kahve miktarı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Sigara kullanan hastalarda uykuda solunum bozukluğu sıklığı daha yüksek bulundu ($p=0,000$). MS hastalarında hastalığın tipi, süresi, son iki yıldaki atak sayısı, altığı tedavi şekli, EDSS skoru, anksiyete ve depresyon varlığı, kronik yorgunluk ile uykuda solunum bozukluğu arasındaki ilişkiye bakıldı. Anksiyete ve depresyonu olan hastalarda uykuda solunum bozukluğu riski daha yüksek bulundu ($p=0,043$, $p=0,030$). Uykuda solunum bozukluğu riski yüksek olan hastalar arasında RRMS oranı daha yüksekti ($p=0,029$). Ancak tedavi şekline bakıldığında infüzyon tedavisi alanda uykuda solunum bozukluğu riski daha yüksek gözlemlendi ($p=0,027$).

Tablo-12: MS hasta grubunda uykuda solunum bozukluğu ile hastalığın klinik ve demografik özellikleri arasındaki ilişki

	Uykuda solunum bozukluğu var(n=9)	Uykuda solunum bozukluğu yok(n=58)	p
Cinsiyet(%)			
Kadın	6(%66,7)	37(%63,8)	0,868
Erkek	3(%33,3)	21(%36,2)	
VKİ (ort.± SS)	26,4±5,5	24,9±3,9	0,339
Meslek(%)			0,579
Gündüz	2 (%22,2)	24(%41,4)	
Vardiyalı	0	1(%1,7)	
Gece	0	1(%1,7)	
Sigara (%)	6(%66,7)	8(%13,8)	0,000
MS hastalık tipi(%)			0,083
RRMS	5(%55,6)	48(%82,8)	
PMS	4(44,4)	10(%17,2)	
Son 2 yılda atak sayısı(ort.± SS)	1±0,86	0,65±0,82	0,223
Tedavi(%)			0,027
Oral	2(%22,2)	26(%46,4)	
Enjeksiyon	2(%22,2)	22(%39,3)	
İnfüzyon	5(%55,6)	8(%14,3)	
Hastalık süresi (ort.± SS)	7,7±7,4	6,8±4,7	0,629
EDSS(ort.± SS)	2,7±1,5	1,8±1,7	0,152
Anksiyete(%)	4(%30,8)	9(%69,2)	0,043
Depresyon(%)	8(%21,6)	29(%78,4)	0,030
Kronik yorgunluk(%)	5(%13,5)	32(%86,5)	0,625

(ort.± SS); ortalama±standart sapma

4.3.3. Uykuda Hareket Bozukluğuna Neden Olabilecek Faktörler

MS hastalarında uykuda hareket bozukluğu ile hastalığın demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkiye bakıldı (Tablo 12). Uykuda hareket bozukluğu ile cinsiyet, VKİ, mesleki koşulları, medeni hal, günlük ortalama içilen çay kahve miktarı, sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. MS

hastalarında hastalığın tipi, süresi, son iki yıldaki atak sayısı, altığı tedavi şekli, EDSS skoru, anksiyete ve depresyon varlığı, kronik yorgunluk ile uykuda hareket bozukluğu arasındaki ilişkiye bakıldı. Uykuda hareket bozukluğu olan hastalar arasında RRMS oranı daha yüksekti ($p=0,047$). Uykuda hareket bozukluğu olan hastalarda kronik yorgunluk da daha yüksek oranda gözlemlendi ($p=0,049$).

Tablo-13: MS hasta grubunda uykuda hareket bozukluğu ile hastalığın klinik ve demografik özellikleri arasındaki ilişki

	Uykuda hareket bozukluğu var (n=32)	Uykuda hareket bozukluğu yok (n=35)	p
Cinsiyet(%)			
-Kadın	19(%59,4)	24(%68,6)	0,436
-Erkek	13(%40,6)	11(%31,4)	
VKİ (ort.± SS)	25,24±4,37	25,06±4,06	0,859
Meslek(%)			
Gündüz	14 (%43,8)	1(%2,6)	0,579
Gece	0	14(%36,8)	
Sigara (%)	8(%25)	8(%75)	0,433
MS hastalık tipi(%)			
RRMS	22(%68,8)	31(%88,6)	0,045
PMS	10(%31,3)	4(%11,4)	
Son 2 yılda atak sayısı(ort.± SS)	0,65±0,89	0,73±0,79	0,729
Tedavi(%)			
Oral	13(%43,3)	15(%40,5)	0,620
Enjeksiyon	9(%30)	15(%40,5)	
İnfüzyon	8(%26,7)	7(%18,9)	
Hastalık süresi (ort.± SS)	6,9±4,3	7,08±5,80	0,888
EDSS(ort.± SS)	2,3±2,02	1,7±1,4	0,098
Anksiyete (%)	8(%25)	5(%75)	0,272
Depresyon (%)	18(%56,3)	19(%44,7)	0,873
Kronik yorgunluk(%)	22(%59,5)	16(%40,5)	0,049

(ort.± SS); ortalama±standart sapma

4.4. Uyku Bozukluklarının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

MS hasta grubunda görülen uyku bozukluklarının her birinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisine bakıldı (Tablo 14). Kronik insomnia olan hastalarda MSYK (yaşam kalitesi) değerleri daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,221$, $p=0,230$, $p=0,211$). Uykuda hareket bozukluğu olan hastalarda da MSYK değerleri daha düşüktü, olmayanlar ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,550$; $p=0,265$; $p=0,116$). Uykuda solunum bozukluğu riski yüksek olan hastalarda MSYK değerleri daha düşüktü, uykuda solunum bozukluğu riski düşük olanlar ile

karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak da anlamlı fark gözlendi ($p=0,030$, $p=0,025$, $p=0,022$).

Uyku kalitesi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiye bakıldı. Uyku kalitesi kötü olan hasta grubunun MSYK fiziksel puan ortalaması $50,88 \pm 19,06$, MSYK mental puan ortalaması $50,39 \pm 18,12$, MSYK toplam puan ortalaması $101,21 \pm 35,31$ idi. Uyku kalitesi iyi olan grupta kötü olan grubu göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (Tablo 13).



Tablo-14: MS hasta grubunda uyku bozuklukları ve klinik özellikler ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki

	MSYK- fiziksel (ort±SS)	MSYK- mental (ort±SS)	MSYK- toplam (ort±SS)	P1	P2	P3
Kronik insomnia var. (n=29)	53,15±20,94	52,38±20,93	105,55±40,48	0,221	0,230	0,211
Kronik insomnia yok(n=38)	59,05±18,09	58,52±20,25	117,50±36,65			
Parasomnia var(n=4)	77,88±22,17	78,11±11,14	152,99±30,36	0,175	0,250	0,590
Parasomnia yok(n=63)	55,33±18,86	54,45±20,31	109,74±37,70			
Uykuda solunum bozukluğu riski yüksek. (n=9)	43,5±20,26	41,64±18,93	85,17±37,06	0,030	0,025	0,022
Uykuda solunum bozukluğuriski düşük. (n=58)	58,51±18,7	58,07±20,12	116,54±37,29			
Uykuda hareket bozukluğubar(n=32)	51,72±20,0	52,91±20,91	104,55±39,40	0,054	0,264	0,115
Uykuda hareket bozukluğu yok(n=35)	60,86±18,13	58,57±20,26	119,43±36,82			
Hipersomnia var(n=13)	51,06±22,01	53,86±22,28	104,93±43,6	0,265	0,700	0,445
Hipersomina yok(n=54)	57,80±18,7	59,35±20,39	114,11±37,42			
Uyku kalitesi kötü olan hastalar(n=29)	50,88±19,06	50,39±18,12	101,21±35,31	0,006	0,014	0,007
Uyku kalitesi iyi olan hastalar(n=38)	63,86±17,68	63,04±21,78	126,90±38,23			
Anksiyete var (n=13)	38,20±14,93	37,67±11,92	75,64±24,92	0,000	0,000	0,000
Anksiyete yok (n=54)	60,90±17,85	60,24±19,91	121,16±36,02			
Depresyon var (n=37)	46,98±16,20	45,54±14,83	90,46±29,04	0,000	0,000	0,000
Depresyon yok(n=30)	68,24±16,64	71,06±16,18	139,30±31,09			
RRMS hastaları(n=53)	61,17±16,75	58,97±19,89	120,09±35,18	0,000	0,015	0,001
PMS hastaları(n=14)	38,79±19,29	44,10±19,69	82,93±37,48			
Kronik yorgunluk var(n=40)	50,78±18,25	51,69±19,37	102,41±37,21	0,003	0,043	0,009
Kronik yorgunluk yok(n=27)	64,97±16,23	62,05±21,21	127,02±36,24			

P1:MSYK- fiziksel puanlar ile değişenler arasındaki ilişki

P2:MSYK- mental puanlar ile değişenler arasındaki ilişki

P3:MSYK- toplam puanlar ile değişenler arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

MS merkezi sinir sisteminin kronik ve tedavisi olmayan bir hastalığıdır. Genç erişkinlerde öngörülemeyen ve sıklıkla dejeneratif seyri olan en sık nörolojik hastalıktır [91]. MS hastaları sıklıkla uyularının kötü olduğunu bildirirler ve uyku bozuklukları da MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yaygın bulunmaktadır [2]. Bu durumun nedeni multifaktöryeldir ve sıklıkla immünoterapi, semptomatik tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri, MS in yorgunluk ve ağrı gibi semptomları bu nedenler arasında gösterilmektedir [1].

Çalışmamızda uyku kalitesi Pitsburg Anketi ile değerlendirildi ve MS hastalarının kontrollere göre uyku kalitesinin anlamlı olarak daha kötü olduğu saptandı. Kadın hastalarda uyku kalitesi daha kötüydü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yapılan çalışmalarda kadın hastalarda uyku bozukluklarının prevalansı daha yüksek bulunmuştur [92-94]. Cinsiyet hormonları ve genetik faktörler kadınlar ve erkekler arasında bu farka neden olabilmektedir [95, 96]. Huzursuz bacak sendromu uyku kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve prevalansı yüksektir [97, 98]. Bizim çalışmamızda da uyku kalitesi kötü olan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Daha önce yapılan çalışmalarda hastalığın süresi arttıkça uyku kalitesinde kötüleşme olduğu bildirilmiştir [78, 99-101]. Literatürü inceleyebildiğimiz kadarı ile MS hastalarında uyku kalitesi ve MS subtipleri ve relaps sayısının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. MS hastalarında uyku kalitesi daha çok RRMS hastalarında bakılmış ve EDSS skoru ile ilişkilendirilmiştir, buna göre EDSS skorundaki artış ile uyku kalitesi arasında anlamlı olarak negatif korelasyon saptanmıştır [93, 102, 103]. Kullanılan tedavi yöntemlerinin tümü ile uyku kalitesi arasındaki bağlantıyı inceleyen kapsamlı bir çalışma yoktur. MS hastasında uyku kalitesi ile ilgili yapılan birkaç çalışmada hastalığı modifiye edici ilaçlar çalışmaya dahil edilmemiştir [104, 105]. Bir çalışmada interferon beta ve glatiramer asetat tedavisi alan hastalarda enjeksiyonun yapıldığı gecelerde uyku verimliliğinin düştüğü bildirilmiştir [106]. Başka bir çalışmada interferon beta 1a ve 1b alan hastalar değerlendirilmiş ancak uyku kalitesinde belirgin bir bozulma saptanmamıştır [101]. Çalışmamızda uyku kalitesini etkileyebilecek MS hastalığı ile ilgili klinik özelliklere değerlendirdiğimizde hastalığın süresi, son 2 yılda atak sayısı, MS hastalık tipi, uygulanan tedavinin uyku kalitesini etkilemediğini saptadık.

Depresyon ve anksiyete MS hastalarının %50'nden fazlasını etkilemektedir [107]. Birkaç çalışma MS'te klinik olarak anksiyete belirtilerinin depresif belirtiler kadar sık ve hatta daha yüksek olduğunu ve sıklıkla birlikte ortaya çıktığını göstermiştir [107-109]. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda anksiyete ve depresyonun MS hastalarının yaşam kalitesinin bozulmasında, hastaneye

yatışların ve mortalitesinin artmasında, tedaviye uyumunda ve mevcut özürllülüğün progresyonunun hızlanmasında etkili olduğu saptanmıştır [107, 110]. MS hastalarında anksiyete ve depresyonun sağlıklı kontrollere göre daha yüksek görüldüğü ve bunun uyku kalitesini olumsuz yönde etkilediği daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [92, 99, 100, 111, 112]. Bizde literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda MS hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre ortalama anksiyete ve depresyon riski puanları karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptadık.

Bazı çalışmalar, cinsiyete ve MS türlerine göre de anksiyete ve depresyon düzeylerinde farklılıklar olduğunu göstermiştir. Anksiyete, RRMS hastalarında daha yüksek , depresyon ise primer progresif MS veya sekonder progresif MS hastalarında daha yüksek olarak bildirilmiştir [113, 114]. Bizim çalışmamızda da progresif MS grubunda ve infüzyon tedavisi alan grupta depresyon sıklığını anlamlı yüksek saptadık. Monoklonol antikor tedavisi alan hastaların EDSS si anlamlı olarak diğer tedavi alanlardan daha kötü idi ($p=0.019$). Özürllülüğün daha fazla olması özellikle bu durumda etkili olabileceğini düşünüyoruz. Öte yandan, bazı çalışmalar, her iki bozukluğun oranları ile hastalık süresi, genişletilmiş engellilik durumu ölçeği, yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi gibi çalışılan değişkenlerden herhangi biri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir [113, 115]. Bizim çalışmamızda da depresyon ve anksiyete ile cinsiyet, hastalık süresi, son 2 yıldaki atak sayısı ve EDSS skoru ile anlamlı bir ilişki saptamadık.

Yorgunluk MS hastalarının %75-95'inin hayatları boyunca en az bir kez de olsa yakındığı en sık semptomlardan biridir. MS yorgunluğu, aktivitelerle ortaya çıkan yorgunluktan farklıdır ve MS'e özgül olduğuna inanılmaktadır. Yorgunluk anlaşılması ve tedavi edilmesi en güç semptomlardandır. Günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkiler, mevcut özürllülükte artışa neden olur [116]. MS dahil nöroinflamatuvar hastalıklarda yorgunluk nitro-oksidatif stres yollarının aktive olmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir [117]. MS hastasında yorgunluğa neden olan primer nedenler olarak aksonal kayıp, reorganizasyon, immünojik ve nöroendokrin nedenler yeralırken, sekonder nedenler arasında uyku bozuklukları, depresyon, stres, ilaç yan etkileri ve azalmış fiziksel aktivite yeralmaktadır [118, 119]. MS ile ilişkili yorgunluğun tedavisi, kanıtlanmış tedavilerin olmaması ve altta yatan mekanizmaların tam bilinmemesi göz önüne alındığında başarı oranı düşüktür [120]. Yorgun MS hastalarında olmayanlara göre uyku bozuklukları daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yorgun MS hastalarında en sık uyku ile ilişkili solunum bozuklukları bildirilmiştir [121, 122]. Altta yatan uyku bozukluğunun tedavisinde, MS ile ilişkili yorgunluğun iyileşmesine yol açtığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da MS hastalarında şiddetli yorgunluk sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. Yine uykuda hareket bozukluğu olan ve uyku

kalitesi kötü olan hasta grubunda patolojik yorgunluk anlamlı olarak daha fazla idi.

Kaminiska ve ark. yaptıkları çalışmada da MS hastalarında uyku apne sendromunun sağlıklı kontrollere göre daha sık görüldüğü ve uykusuzlukla değil yorgunluk ile ilişkili olduğunu saptamışlardır [122]. Bizim hasta grubumuzda yorgunluğun, uykuda solunum bozukluğu ile arasında ilişki saptanmaması çalışmamızda polisomnografi ile değerlendirme yapılmamasına bağlı olabilir. Çalışmamızda yorgun MS hasta grubunda depresyonun olmayanlara göre anlamlı daha fazla olduğunu bulduk. Bazı çalışmalarda MS hastalarında yorgunluk ile depresyon arasında belirgin bir bağlantı saptanmamıştır [123-126]. Bunun nedeni farklı ölçeklerin kullanılmış olması, örneklem sayısının azlığına bağlı olabilir. Öte yandan MS hastalarında şiddetli yorgunluk ile depresyon arasında belirgin bir ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur [127]. Bu çalışmaların birinde MS de yorgunluk ve depresyonun nedeni olabilecek faktörlerden birinin frontal ve limbik bölgedeki lezyonlar olabileceği düşünülmüş ve buna yönelik ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar yapılmasını önermiştir [128]. Bir çalışmada serumda antioksidan olan ürik asit değerindeki düşüklük ve oksidatif stres belirteci olan c-reaktif proteindeki yükseklik depresyon ve yorgunluk semptomları ile ilişkili bulmuş [129]. Bir çalışmada da MS hastalarında kronikyorgunluk ve depresyon arasındaki ilişki belirtilmiş ve bunun yaşam kalitesini de olumsuz etkilediği gösterilmiş (ancak yaşam kalitesi ölçeği olarak MSYK-54 kullanılmamıştır) [130]. Bizim çalışmamızda da depresyon ve şiddetli yorgunluk varlığının MS hastalarında yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini tespit ettik.

Yetişkinlerin üçte birinden fazlası hayatlarının belli bir bölümünde uykusuzluk(insomnia) yaşarlar ve bunların %40'ında bu durum kalıcı hale gelebilir [131]. Özellikle MS hastalarında kronik insomnianın yaşam kalitesi ve fonksiyonel işlevsellik üzerine olumsuz etkileri vardır [132]. MS de kronik insomnianın prevalansını gösterecek büyük ölçüde çalışmalar yoktur, ancak genel olarak hastaların %40-50 sini etkilediği kabul edilmektedir [133]. Bizim çalışmamızda MS hastalarında literatür ile uyumlu olarak %43,3 insomnia görüldü. MS hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı olarak insomnia daha fazla idi ve kronik insomniası olan MS hastaların uyku kalitesi anlamlı olarak kötüydü.

Kronik insomniayı ile MS hastaların demografik ve klinik özellikleri arasında ilişkiyi değerlendiren çalışmalara bakıldığında kadınlarda daha sık gözlendiği bildirilmiştir [116]. Yine RRMS hastalarında kronik insomnianın istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha yüksek görüldüğü ve bunun nedeni olarak kullanılan interferon beta 1b nin gösterildiği çalışmalar vardır [106, 134, 135].

Çalışmamızda anksiyete ve depresyon ile kronik insomnia arasında ilişki gözlenmemiştir. Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda MS de uykusuzluğunun hastalık süresi ile herhangi bir ilişkisi olmadığı saptanmış [136-138]. Ancak biz hastalığın süresi uzadıkça kronik insomnia oranının arttığını saptadık.

Kronik insomnia değerlendirilirken HBS, apne gibi diğer uyku bozukluklarının eşlik edip etmediği sorgulanmalıdır çünkü inmsomnianın temelinde bu uyku bozuklukları da yatabilmektedir. MS de HBS prevalansı %13,3-57,5 arasındadır [82, 85, 139, 140]. Uykusuzluktan şikayet eden MS hastalarının en azından bir kısmı aslında HBS'den etkilenebilmektedir [141]. Dahası, HBS'nin benzodiazepin tedavisine nispeten yanıt vermemesi ve hatta antidepresanlarla daha da kötüleşebilmesi nedeniyle, bu hastalarda erken HBS tanısı, düşük doz akşam dopamin agonistleri gibi daha etkili tedaviler verilerek hastada iyilik halini sağlayacaktır [142]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kronik insomnisi olan hastaların 16 (%55,2) sinde HBS saptadık. Kronik insomnialı hastalarda HBS görülen hasta sayısı daha fazla olmakla beraber insomniası olmayan grup ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. HBS şiddetli olduğunda uykuyu bozarak gündüz aşırı uykululuk, depresyon, uykusuzluk ve yorgunluğa neden olur [1].

MS de uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının prevalansı net değildir. Kamıska ve arkadaşları MS hastalarında UAS'ı %58 oranında bulmuştur [122]. Braley ve arkadaşları %21 gibi bir oran bulmuştur [143]. Veauthier ve arkadaşları MS hastalarında %12 oranında uyku ile ilişkili solunum bozukluğu gözlemlemiştir [121]. Braley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yine anket yöntemi kullanılmış ancak hasta sayısı 195'dir. Diğer iki çalışmada ise bizim çalışmamızdan farklı olarak polisomnografi kullanılmıştır. Veauthier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yorgunluktan yakınan hastalarda UAS'ı daha sık tespit etmiştir. Bu nedenle şiddetli yorgunluk tarifleyen MS hastalarını mutlaka uyku ile ilişkili solunum bozukluğu açısından değerlendirmek gerekir. Bizim çalışmamızda uykuda solunum bozukluğu/uyku apne sendromunun tespiti için Berlin Anketi kullanıldı ve 9(%13,4) hastada uyku ile ilişkili solunum bozukluğu riskinin yüksek olabileceği saptandı. Ancak hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda uykuda solunum bozukluğu RRMS hasta sayısında daha sık tespit ettik ancak daha önce yapılmış bir çalışmada PPMS de uykuda solunum bozukluğu daha sık gözlenmiş ancak bu çalışmada polisomnografi de kullanılmıştır [144]. Ayrıca infüzyon tedavisi alanlarda uykuda solunum bozukluğu riskini daha yüksek tespit ettik bunun nedeni monoklonal antikor tedavisinin bağlı yan etkiler olabileceğini düşündük. Daha çok hasta sayısını içeren ve MS alt tiplerine göre hasta

sayılarının daha dengeli olduğu, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta grubunun 6'sı(%66,7) sigara kullanıyordu. Sigara kullanımı ve uykuda solunum bozukluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit ettik($P=0,000$). Daha önce normal popülasyonda yapılan çalışmalar; sigara içmenin uyku apne sendromu riskini artırdığını ve sigara içenlerde uyku apne sendromu sıklığının yüksek olduğunu göstermiştir [145-148]. Sigaranın MS riskini ve MS progresyonu artırdığını da gösteren çalışmalar vardır [149-153]. Ancak MS de uykuda solunum bozukluğu ile sigara kullanımı arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmaliteratürü inceleyebildiğimiz kadarı ile saptamadık.

Uykuda solunum bozukluğu; kronik yorgunluk ve duygudurum bozukluğuna neden olabilmektedir [1]. Depresyon, genel nüfusa kıyasla UAS' ı olan kişilerde daha yaygındır ve tahmini prevalansı %17-22 arasındadır, klinik popülasyon çalışmalarında ise %21-41 arasında değişmektedir [154]. Dolayısıyla uykuda solunum bozukluğu olan MS hastalarında da depresyon ve anksiyetenin yüksek olmasını bekleriz. Çalışmamızda da uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda anksiyete ve depresyon oranlarını anlamlı yüksek tespit ettik.

MS de HBS prevalansının genel popülasyona göre yaklaşık 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir [85, 140, 155-158]. Ancak bu sıklığın neden bu kadar yüksek olduğu bilinmemektedir. Yine MS hastasında HBS nin yaşam kalitesini ve uyku kalitesini olumsuz yönde etkilediğine yönelik sonuçlar elde eden çalışmalar mevcuttur [158]. Uykuda hareket bozukluğu uyku kalitesini bozmakta ve kronik yorgunluğa da neden olabilmektedir [141]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak uykuda hareket bozukluğu olan grupta kronik yorgunluk anlamlı olarak daha fazla idi ve hasta grubunda uykuda hareket bozukluğu sağlıklı kontrollere göre daha fazla idi. Özellikle huzursuz bacak sendromu ve nokturnal kramp kontrol grubuna göre daha sık bulundu. MS alt tiplerine göre bakıldığında daha önce yapılan bir çalışmada HBS, PPMS ile ilişkili bulunmuştur [85, 159]. Biz çalışmamızda, RRMS hastalarında HBS nin daha sık olduğunu tespit ettik.

Yapılan çalışmalar göstermektedirki yaşam kalitesi MS hastalarında azalmaktadır. Ancak uyku bozukluklarının yaşam kalitesi üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar yeterli değildir. Yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada uyku kalitesinde bozulmanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğine dair sonuçlar elde edilmiştir [120, 160]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak uykuda solunum bozukluğu olan ve uyku kalitesi kötü olan hasta grubunda yaşam kalitesinin anlamlı olarak daha kötü olduğunu saptadık.

Ayrıca, depresyonun kötü yaşam kalitesi ve hastalık yönetimi ve artan intihar düşüncesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir [161]. Depresyon ve anksiyetenin, MS hastalarında yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir [161, 162]. Çalışmamızda depresyon ve anksiyetesi olan MS hastalarında yaşam kalitesini anlamlı olarak daha kötü saptadık.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada MS hastalığı için modifiye edici ilaçları olan hastalar, almayanların aksine MSLQ testinden daha iyi puanlar elde etmişlerdir [163]. Biz çalışmamızda tedavi almayan hasta grubunu değerlendirmeye almadık.

Hastaların önemli bir yüzdesinin (% 46,2) karşılaştığı fiziksel sorunlardan biri enerji eksikliği idi. Hastaların fiziksel aktiviteleri gerçekleştirmekte zorluk yaşamaları bireyin yaşam kalitesi hakkındaki algısını etkilemektedir [164, 165]. Dikkate alınması gereken bir diğer husus, EDSS ile belirlenen fiziksel engelliliktir. Bu ölçek ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi ele alan az sayıda çalışma vardır ve EDSS skoru ile yaşam kalitesi arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir [163, 166]. Bizim çalışmamızda da MS hastalarının EDSS skoru ile yaşam kalitesi arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık. Aynı zamanda bununla uyumlu olarak progresif MS grubunda da yaşam kalitesinin bozulduğunu tespit ettik.

Hem fiziksel özürlülük, hem psikiyatrik bozukluklar kişilerin yaşam kalitelerine etkilemektedir. Bu etkilenme kişileri biyolojik, ekonomik, sosyal ve psikolojik ihtiyaçları üzerinde de etki oluşturmaktadır. Yaşam kalitesi, sosyal bir çerçeve içindeki bireylerin sosyal refahı açısından da önemlidir. Yaşam kalitesi, bireysel düzeyde bir refah duygusu, kişisel ve aile hedeflerine ulaşmanın yanı sıra iyi bir sağlığa sahip olmayı içerir.

Çalışmamız göstermiştir ki MS hastalarının özürlülüğüne ek olarak depresyon, anksiyete, uykuda solunum ve hareket bozukluğu gibi komorbid durumların ve yine bunlarla ilişkili olarak yorgun olmalarının yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri vardır. Bu hasta grubunun sosyal uyumu ve refah düzeyinin iyileştirmesi amacıyla hasta takibinde, bu komorbid durumların yakın takibi ve sorgulanması önemlidir. Yine hastalığa bağlı özürlülüğünde yaşam kalitesinin de kötüleştirici etkilerinin olması nedeniyle hastaların ihtiyaçlarına göre uyarlanmış programlar ve rehabilitasyonun yaşam kalitelerini iyileştirmeye katkıda bulunacaktır.

Unutulmamalıdır ki MS doğrudan ölüme neden olmamakla birlikte, nörolojik sekellere ve başta duygudurum bozuklukları olmak üzere çoklu komorbiditelere neden olabilir. Bu nedenle,

tedavide MS' etkileyen faktörleri belirlememize izin veren yeni unsurlar sağlamanın, yorgunluk, uyku bozuklukları ve psikiyatri semptomlarının hastalık takibinde mutlaka sorgulanmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- MS hastalarında anksiyete ve depresyon varlığı uyku kalitesinde belirgin bozulmaya yol açmaktadır, bu da yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu nedenle tedavi edilmesi gerekmektedir.
- 2- MS hastalarında uyku bozuklukları sorgulanırken özellikle kronik insomnia ve huzursuz bacak senromuna dikkat edilmelidir, huzursuz bacak senromunun kronik insomniaya yol açabileceği bu durumda tedavi protokolünün değişeceği unutulmamalıdır.
- 3- Kronik yorgunluk yakınması olan her MS hastasında uyku bozuklukları sorgulanmalıdır, uykuda solunum bozukluğundan özellikle şüpheleniyor ancak anamnez ile kanıtlayamıyorsak mutlaka polisomnografi istenmelidir.
- 4- Hastalarının yaşam kalitesini iyileştirirken uyku bozukluklarının tespit edilmesi halinde mutlaka tedavi edilmelidir.
- 5- Anketlerin uzun olması, özellikle progresif hastalık formlarında kognisyonun da etkilenmiş olması anketlerin birebir hasta ile birlikte yapılmasını gerektirmiştir. Bu nedenle MS hastaları için anketlerin sadeleştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.
- 6- Çalışmamızın eksik yönleri: Aktigraf veya polisomnografi cihazı gibi uyku problemlerini daha objektif gösterebilecek yöntemlerin kullanılmamış olması, hasta sayısının az olması, hasta grubunda RRMS tanılı hasta sayısının fazla olması ve tedavi almayan MS hastalarının çalışmaya katılmamış olmasıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Brass, S.D., et al., Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep medicine reviews*, 2010; 14(2): 121-9.
2. Merlino, G., et al., Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep medicine*, 2009; 10(1): 26-34.
3. Kripke, D.F., et al., Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Archives of general psychiatry*, 2002; 59(2): 131-6.
4. Patel, S.R. and S. Redline, Two epidemics: are we getting fatter as we sleep less? *Sleep*, 2004; 27(4): 602-3.
5. Ayas, N.T., et al., A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes care*, 2003; 26(2): 380-4.
6. Stanton, B., F. Barnes, and E. Silber, Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2006; 12(4): 481-6.
7. Bhanegaonkar, A.J., Patient Preferences for Benefits and Risks Associated with Disease Modifying Drugs in Multiple Sclerosis. West Virginia University 2012;
8. Wallin, M.T., et al., Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study *The Lancet Neurology*, 2019; 18(3): 269-85.
9. Karussis, D., The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *Journal of autoimmunity*, 2014; 48: 134-42.
10. Compston, A., The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1988; 51(10): 1249-52.
11. Garg, N. and T.W. Smith, An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and behavior*, 2015; 5(9): 362-3.
12. Kantarci, O.H. Genetics and natural history of multiple sclerosis. in *Seminars in neurology*. © Thieme Medical Publishers 2008;
13. Hensiek, A., et al., HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; 72(2): 184-7.
14. Sawcer, S., et al., Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 2011; 476(7359): 214-5.
15. De Jager, P.L., et al., Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nature genetics*, 2009; 41(7): 776-7.

16. Coo, H. and K. Aronson, A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 2004; 23(1-2): 1-12.
17. Milo, R. and E. Kahana, Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews*, 2010; 9(5): 387-94.
18. Olsson, T., L.F. Barcellos, and L. Alfredsson, Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 2017; 13(1): 25-6.
19. Tejada Simon, M.V., et al., Cross reactivity with myelin basic protein and humanherpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2003; 53(2): 189-97.
20. Marrie, R.A., Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The Lancet Neurology*, 2004; 3(12): 709-18.
21. Anderson, J., et al., Abnormally phosphorylated tau is associated with neuronal and axonal loss in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Brain*, 2008; 131(7): 1736-48.
22. Lassmann, H., W. Brück, and C.F. Lucchinetti, The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology*, 2007; 17(2): 210-8.
23. Lucchinetti, C.F., et al., Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2011; 365(23): 2188-97.
24. Lassmann, H., W. Brück, and C. Lucchinetti, Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends in molecular medicine*, 2001; 7(3): 115-21.
25. Stys, P.K., et al., Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nature Reviews Neuroscience*, 2012; 13(7): 507-8.
26. Das Gupta, R. and C.J. Fowler, Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Drugs*, 2003; 63(2): 153-66.
27. Chiaravalloti, N.D. and J. DeLuca, Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 2008; 7(12): 1139-51.
28. Deloire, M., et al., Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2005; 76(4): 519-26.
29. Ruet, A., et al., Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*, 2013; 80(16): 1501-8.
30. Rao, S.M., et al., Workshop on Neurobehavioral Disorders in Multiple Sclerosis: Diagnosis,

- Underlying Disease, Natural History, and Therapeutic Intervention, Bergamo, Italy, June 25-27, 1992. *Archives of neurology*, 1993; 50(6): 658-62.
31. Patten, S.B., et al., Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*, 2003; 61(11): 1524-7.
 32. Koch, M., et al., Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*, 2008; 49(6): 948-53.
 33. Richards, R., et al., A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. 2002;
 34. Selhorst, J.B. and R.F. Saul, Uhthoff and his symptom. 1995;
 35. Frohman, E., et al., Vertigo in MS: utility of positional and particle repositioning maneuvers. *Neurology*, 2000; 55(10): 1566-9.
 36. Lublin, F.D., et al., Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 2014; 83(3): 278-86.
 37. Mowry, E.M., et al., The onset location of multiple sclerosis predicts the location of subsequent relapses. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2009; 80(4): 400-3.
 38. Eriksson, M., O. Andersen, and B. Runmarker, Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2003; 9(3): 260-74.
 39. Weinshenker, B.G., Natural history of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1994; 36(1): 6-11.
 40. Ebers, G.C., Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2004; 10(3): 8-15.
 41. Tremlett, H., D. Paty, and V. Devonshire, Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*, 2006; 66(2): 172-7.
 42. Langer-Gould, A., et al., Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Archives of neurology*, 2006; 63(12): 1686-91.
 43. Brownlee, W.J., et al., Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain*, 2019; 142(8): 2276-87.
 44. Mac Kenzie-Graham, A., et al., Disability-specific atlases of gray matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA neurology*, 2016; 73(8): 944-53.
 45. Brownlee, W.J., et al., Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? *Neurology*, 2016; 87(7): 680-3.
 46. Mescheriakova, J.Y., et al., Application of the 2017 revised McDonald criteria for multiple

- sclerosis to patients with a typical clinically isolated syndrome. *JAMA neurology*, 2018; 75(11): 1392-8.
47. Dobson, R., et al., Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013; 84(8): 909-14.
 48. Petzold, A., et al., Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 2010; 9(9):921-32.
 49. Zimmermann, H., et al., Optical coherence tomography for retinal imaging in multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, 2014; 4: 153-62.
 50. Bennett, J., et al., Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: seeing differences through optical coherence tomography. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015; 21(6):678-88.
 51. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016; 388(10053): 1545-602.
 52. Brownlee, W.J., et al., Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*, 2017; 389(10076): 1336-46.
 53. Toledano, M., B.G. Weinshenker, and A.J. Solomon, A clinical approach to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports*, 2015; 15(8): 57-8.
 54. Citterio, A., et al., Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews*, 2000; 4-5.
 55. Thompson, A., et al., Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology*, 1989; 39(7):969-70.
 56. Brown, J.W.L., et al., Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *Jama*, 2019; 321(2): 175-87.
 57. Goodin, D.S., Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: update and clinical implications. *Neurology*, 2008; 71(24/3): 8-13.
 58. Patten, S.B., et al., The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2005; 11(2):175-81.
 59. O'Connor, P., et al., Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2011; 365(14): 1293-303.
 60. Fox, R.J., et al., Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2012; 367(12): 1087-97.
 61. Günther, J. and P. Berlit, Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose, in

Arzneiverordnungs-Report 2016; 561-75.

62. Arvin, A.M., et al., Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA neurology*, 2015; 72(1): 31-9.
63. Cohen, M., et al., Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA neurology*, 2014; 71(4): 436-41.
64. Kappos, L., et al., Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 2011; 378(9805): 1779-87.
65. Zhang J., et al., alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017; 11-2.
66. Coles, A., et al., Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*, 2012; 78(14): 1069-78.
67. Massacesi, L., et al., Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. *Archives of neurology*, 2005; 62(12): 1843-7.
68. Shaygannejad, V., et al., Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Canadian journal of neurological sciences*, 2008.;35(4):476-81.
69. Finley, C.R., Common Conditions in Primary Care and Minimal Clinically Important Differences on Depression Scales. 2017;
70. Rammohan, K.W., et al., Efficacy and safety of modafinil (Provigil®) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2002; 72(2): 179-83.
71. Pucci, E., et al., Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007; 1-2.
72. Van Diemen, H., et al., Increased visual impairment after exercise (Uhthoff's phenomenon) in multiple sclerosis: therapeutic possibilities. *European neurology*, 1992; 32(4):231-4.
73. Chou, R., K. Peterson, and M. Helfand, Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Journal of pain and symptom management*, 2004; 28(2): 140-75.
74. Thorpy, M.J. and I.M. Ahmed, Approach to the patient with a sleep complaint, in *Sleep Disorders*. CRC Press, 2008; 41-53.
75. Iseki, K., et al., Hypersomnia in MS. *Neurology*, 2002; 59(12): 2006-7.
76. Nishino, S. and T. Kanbayashi, Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep medicine reviews*, 2005; 9(4): 269-310.

77. Vetrugno, R., et al., Narcolepsy-like syndrome in multiple sclerosis. *Sleep medicine*, 2009; 10(3): 389-91.
78. Tachibana, N., et al., Sleep problems in multiple sclerosis. *European neurology*, 1994; 34(6): 320-3.
79. Chaudhary, B., A. Elguindi, and D. King, Obstructive sleep apnea after lateral medullary syndrome. *Southern medical journal*, 1982; 75(1): 65-7.
80. Severinghaus, J. and P. Mitchell, Failure of respiratory center automatically while awake. *Clin. Res.*, 1962; 10: 122-7.
81. Auer, R., et al., Multiple sclerosis with medullary plaques and fatal sleep apnea (Ondine's curse). *Clinical neuropathology*, 1996; 15(2): 101-5.
82. Gomez-Choco, M., et al., Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2007; 13(6):805-8.
83. Plazzi, G. and P. Montagna, Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep medicine*, 2002; 3(5):437-9.
84. Attarian, H.P., et al., The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 2004; 61(4): 525-8.
85. Group, I.R.S., et al., Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*, 2008; 31(7):944-52.
86. Thorpy, M.J., et al., The clinical use of the Multiple Sleep Latency Test. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*, 1992;
87. Ağargün, M., et al., Epworth uykululuk ölçeğinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1999; 10(4): 261-7.
88. Monk, T.H., et al., The Pittsburgh sleep diary. *Journal of sleep research*, 1994; 3(2):111-20.
89. Aydemir, O., Hastane anksiyete ve depresyon olcegi Turkce formunun gecerlilik ve guvenilirliği. *Turk Psikiyatri Derg.*, 1997; 8: 187-280.
90. Polat, C., et al., Validity and reliability of the Turkish version of the monitoring my multiple sclerosis scale. *Archives of Neuropsychiatry*, 2017; 54(2): 131-2.
91. COMPSTON, A. and A. COLES, Multiple sclerosis, en revista *The Lancet*, 2008;372(9648): 1502-17.
92. Vitkova, M., et al., Factors associated with poor sleep quality in patients with multiple sclerosis differ by disease duration. *Disability and Health Journal*, 2014; 7(4):466-71.
93. Lobentanz, I., et al., Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2004; 110(1):6-13.

94. Lunde, H.M.B., et al., Poor sleep in patients with multiple sclerosis. *PloS one*, 2012; 7(11): 49996-7.
95. Silveyra, P., et al., Gonadal steroids modulated hypocretin/orexin type-1 receptor expression in a brain region, sex and daytime specific manner. *Regulatory peptides*, 2009; 158(1-3): 121-6.
96. Zhang, B. and Y.-K. Wing, Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*, 2006; 29(1): 85-93.
97. Liu, G., et al., Restless leg syndrome and multiple sclerosis: a case-control study in China. *Sleep and Breathing*, 2015; 19(4): 1355-60.
98. Sieminski, M., J. Losy, and M. Partinen, Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Sleep medicine reviews*, 2015; 22: 15-22.
99. Bamer, A., et al., Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2008; 14(8): 1127-30.
100. Neau, J.-P., et al., Sleep disorders and multiple sclerosis: a clinical and polysomnography study. *European Neurology*, 2012; 68(1): 8-15.
101. Mosarrezaii, A., et al., Sleep quality in patients with multiple sclerosis. *Journal of Sleep Sciences*, 2018; 3(1-2): 17-20.
102. Leonavicius, R. and V. Adomaitiene, Features of sleep disturbances in multiple sclerosis patients. *Psychiatria Danubina*, 2014; 26(3): 255-6.
103. Ghaem, H. and A.B. Haghighi, The impact of disability, fatigue and sleep quality on the quality of life in multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2008; 11(4): 236-7.
104. Taphoorn, M., et al., Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 1993; 240(7): 446-8.
105. Vetrugno, R., et al., Sleep-wake and body core temperature rhythms in multiple sclerosis with fatigue. *Clinical neurophysiology*, 2007; 118(1): 228-34.
106. Mendozzi, L., et al., Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic immunomodulant therapy: an actigraphic study. *Multiple Sclerosis Journal*, 2010; 16(2): 238-47.
107. Marrie, R.A., et al., The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015; 21(3): 305-17.
108. Carletto, S., et al., The effectiveness of a body-affective mindfulness intervention for multiple sclerosis patients with depressive symptoms: a randomized controlled clinical trial. *Frontiers in psychology*, 2017; 8: 2083-4.

109. Korostil, M. and A. Feinstein, Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 2007; 13(1): 67-72.
110. McKay, K.A., et al., Comorbidities are associated with altered health services use in multiple sclerosis: a prospective cohort study. *Neuroepidemiology*, 2018; 51(1-2): 1-10.
111. Clark, C.M., et al., Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 1992; 49(6): 641-3.
112. Côté, I., et al., Impact of sleep disorder treatment on fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013; 19(4): 480-9.
113. Bahathig, A., et al., The Prevalence and Association of Depression and Anxiety With Multiple Sclerosis in Riyadh, Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Cureus*, 2020; 12(12): 1-10.
114. Jones, K.H., et al., A large-scale study of anxiety and depression in people with Multiple Sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS Register. *PLoS One*, 2012; 7(7): 41910-1.
115. Alsaadi, T., et al., Prevalence of depression and anxiety among patients with multiple sclerosis attending the MS clinic at Sheikh Khalifa Medical City, UAE: Cross-Sectional Study. *Multiple sclerosis international*, 2015;
116. Braley, T.J. and R.D. Chervin, Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*, 2010; 33(8): 1061-7.
117. Morris, G. and M. Maes, Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and encephalomyelitis disseminata/multiple sclerosis show remarkable levels of similarity in phenomenology and neuroimmune characteristics. *BMC medicine*, 2013; 11(1): 1-23.
118. Bol, Y., et al., The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *Journal of psychosomatic research*, 2009; 66(1): 3-11.
119. Kos, D., et al., Multidisciplinary fatigue management programme in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 2007; 13(8):996-1003.
120. Veauthier, C. and F. Paul, Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. *Sleep medicine*, 2014; 15(1): 5-14.
121. Veauthier, C., et al., Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Multiple Sclerosis Journal*, 2011; 17(5): 613-22.
122. Kaminska, M., et al., Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012; 18(8): 1159-69.
123. Krupp, L.B., et al., Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 1988; 45(4): 435-7.
124. Vercoulen, J.H., et al., The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis: a

- multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Archives of neurology*, 1996; 53(7): 642-9.
125. Möller, A., et al., Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1994; 89(2): 117-21.
 126. Krupp, L.B., et al., The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*, 1989; 46(10): 1121-3.
 127. Ford, H., P. Trigwell, and M. Johnson, The nature of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of psychosomatic research*, 1998; 45(1): 33-8.
 128. Bakshi, R., et al., Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis Journal*, 2000; 6(3): 181-5.
 129. Katarina, V., et al., Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica*, 2018; 1-9.
 130. Janardhan, V. and R. Bakshi, Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *Journal of the neurological sciences*, 2002; 205(1): 51-8.
 131. Pavlova, M.K. and V. Latreille, Sleep disorders. *The American Journal of Medicine*, 2019; 132(3): 292-9.
 132. Sheaves, B., et al., Insomnia, nightmares, and chronotype as markers of risk for severe mental illness: results from a student population. *Sleep*, 2016; 39(1): 173-81.
 133. Jankovic, S.M., Injectable interferon beta-1b for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Journal of inflammation research*, 2010; 3: 25-6.
 134. Hurwitz, B.J., et al., Tolerability and safety profile of 12-to 28-week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 µg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study. *Clinical therapeutics*, 2008; 30(6): 1102-12.
 135. Alhazzani, A., et al., Insomnia among non-depressed multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery*, 2018; 54(1): 1-5.
 136. Viana, P., et al., InMS: Chronic insomnia disorder in multiple sclerosis—a Portuguese multicentre study on prevalence, subtypes, associated factors and impact on quality of life. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2015; 4(5): 477-83.
 137. Pokryszko-Dragan, A., et al., Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 2013; 34(8): 1291-6.
 138. Fragoso, Y.D., et al., Restless legs syndrome and multiple sclerosis: a Brazilian multicenter

- study and meta-analysis of the literature. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 2011; 69(2A): 180-3.
139. Deriu, M., et al., Restless legs syndrome in multiple sclerosis: A case control study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2009; 24(5): 697-701.
 140. Moreira, N., et al., Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2008; 41(10):932-7.
 141. Thorpy, M.J., New paradigms in the treatment of restless legs syndrome. *Neurology*, 2005; 64(12/3): 28-33.
 142. Braley, T.J., B.M. Segal, and R.D. Chervin, Obstructive sleep apnea and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2014; 10(2): 155-62.
 143. Abd Elsadek, S.E., M.H. Maabady, and M.A. Shafik, Sleep Disorders in Egyptian MS Patients: Clinical and Polysomnography Study. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 2019;75(5): 2921-9.
 144. Wetter, D.W., et al., Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Archives of internal medicine*, 1994; 154(19): 2219-24.
 145. Kashyap, R., L.M. Hock, and T.J. Bowman, Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 2001; 5(4): 167-72.
 146. Neruntarat, C. and S. Chantapant, Prevalence of sleep apnea in HRH princess Maha Chakri Srinthorn medical center, Thailand. *Sleep and Breathing*, 2011; 15(4): 641-8.
 147. Yosunkaya, S., R. Kutlu, and H. Vatansev, Effects of smoking on patients with obstructive sleep apnea syndrome. *The Clinical Respiratory Journal*, 2020;
 148. Poorolajal, J., et al., Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Public Health*, 2017; 39(2): 312-20.
 149. Correale, J. and M.F. Farez, Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: two different pathways are involved. *Journal of neuroimmunology*, 2015; 281: 23-34.
 150. Hernán, M.A., M.J. Oleky, and A. Ascherio, Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *American journal of epidemiology*, 2001; 154(1): 69-74.
 151. Handel, A.E., et al., Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PloS one*, 2011; 6(1): 16149-50.
 152. Zhang, P., et al., The risk of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies. *PeerJ*, 2016; 4: 1797-8.
 153. Harris, M., et al., Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep medicine reviews*, 2009; 13(6): 437-44.

154. Manconi, M., et al., High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 2007; 14(5): 534-9.
155. Manconi, M., et al., Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Multiple Sclerosis Journal*, 2008; 14(1):86-93.
156. Auger, C., J. Montplaisir, and P. Duquette, Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology*, 2005; 65(10):1652-3.
157. Li, Y., et al., Association of multiple sclerosis with restless legs syndrome and other sleep disorders in women. *Neurology*, 2012; 78(19): 1500-6.
158. Braley, T.J. and R.D. Chervin, A practical approach to the diagnosis and management of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 2015; 8(6): 294-310.
159. Veauthier, C., et al., Sleep disorders reduce health-related quality of life in multiple sclerosis (Nottingham Health Profile Data in Patients with Multiple Sclerosis). *International journal of molecular sciences*, 2015; 16(7): 16514-28.
160. Turner, A.P. and K.N. Alschuler, Anxiety is more important than depression in MS—No. *Multiple Sclerosis Journal*, 2018; 24(4): 442-4.
161. 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. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2020; 44: 102-261.
162. Ochoa-Morales, A., et al., Quality of life in patients with multiple sclerosis and its association with depressive symptoms and physical disability. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2019; 36: 1013-86.
163. Fasczewski, K.S., S.M. Rothberger, and D.L. Gill, Why do they do it? Assessing self-report physical activity behavior and quality of life in individuals with multiple sclerosis. *Journal of health psychology*, 2020; 25(7): 964-75.
164. Ryan, J.M., et al., Changing physical activity behaviour for people with multiple sclerosis: protocol of a randomised controlled feasibility trial (iStep-MS). *BMJ open*, 2017; 7(11):
165. Contentti, E.C., et al., Impact of multiple sclerosis on quality of life: comparison with systemic lupus erythematosus. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2017; 163: 149-55.

8. EKLER

Ek-1: EDSS (Expanded Disability Status Scale) Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi

0= Normal nörolojik muayene (fonksiyonel sistemlerin [103] tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)

1.0= Özürlülük yok, bir FS'de minimal bulgu (örn; 1. derece – serebral 1. derece hariç)

1.5= Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (1. dereceden fazla – serebral 1. derece hariç)

2.0= Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2.Basamak; diğerleri 0 ya da 1)

2.5= İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2.Derece, diğerleri 0 ya da 1)

3.0= Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS 3.derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'de hafif özürlülük (3/4 FS 2.Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulator hasta.

3.5= Tam ambulator hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3.derece) ve bir ya da iki FS 2.derece; veya beş FS 2.derecede (diğerleri 0 ya da 1)

4.0=Yardımsız tam ambulator hasta, bir FS'de 4.derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 1 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5=Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulator hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS'de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0=Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi) (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS'de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4.basamaktakini aşan kombinasyonları

5.5=Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktivitelerini engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek başına 5.derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4.basamaktakini aşan kombinasyonları

6.0=Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek(koltuk değneği, baston vb)gerekir.(FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

6.5=Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

7.0=Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4.dereceye ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

7.5=Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez; motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir (Genel olarak FS eşdeğerleri 4.derece bozukluk içeren birden fazla FS)

8.0=Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

8.5=Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir.(FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

9.0=Ümitsizce yatağa bağımlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4.derece ve üstünde olan kombinasyonlar)

9.5=Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma-yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4.derece üstünde olan kombinasyonlardır)

10.0=MS'e bağlı ölüm.

Ek-2: Epworth Uykululuk Ölçeği

Gündüz uyku halini değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Son bir ay içinde çeşitli durumlarda uyuklama veya uyuma olasılığını gösterir. Toplam 8 sorudan oluşur ve her soru hastanın kendisi tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulur. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanır. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. En yüksek puan 24 iken toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder (164)(Tablo 2.3.2.2). Bu ölçek Çoklu Uyku Latansı Testi ("Multiple Sleep Latency Test" -MSLT) ile zayıf doğrusal bir ilişki gösterir (165). Özgüllüğü yüksek olmamakla beraber uyku merkezlerinde uykululuk durumunu değerlendirmek için en çok tercih edilen ölçektir.

Epworth Uykululuk Ölçeği

	Uykuya dalma ihtimali (0'dan 3'e)			
Durum	Asla	Düşük düzey	Orta düzey	Yüksek düzey
Oturur vaziyette okurken	0	1	2	3
Televizyon seyredirken	0	1	2	3
Pasif bir şekilde toplu bir yerde otururkenörneğin tiyatro veya toplantı	0	1	2	3
Arabada bir saatten uzun süre yolcu olarak seyahat ederken	0	1	2	3
Öğleden sonra istirahat için uzanmışken	0	1	2	3
Birisiyle oturarak konuşurken	0	1	2	3
Öğle yemeğinden sonra sakince otururken	0	1	2	3
Araba trafikte kırmızı ışıktadır durduğunda	0	1	2	3
TOPLAM PUAN				

Ek-3: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

- 1) Kendimi gergin, 'patlayacakgibi' hissediyorum.
☐ Çoğu zaman ☐ Birçok zaman ☐ Zaman zaman, bazen ☐ Hiçbir zaman
- 2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.
☐ Aynı eskisi kadar ☐ Pek eskisi kadar değil ☐ Yalnızca biraz eskisi kadar ☐ Neredeyse hiç eskisi kadar değil
- 3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.
☐ Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli ☐ Evet, ama çok da şiddetli değil ☐ Biraz, ama beni endişelendiriyor ☐ Hayır, hiç de öyle değil
- 4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.
☐ Her zaman olduğu kadar ☐ Şimdi pek o kadar değil ☐ Şimdi kesinlikle o kadar değil ☐ Artık hiç değil
- 5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.
☐ Çoğu zaman ☐ Birçok zaman ☐ Zaman zaman, ama çok sık değil ☐ Yalnızca bazen
- 6) Kendimi neşeli hissediyorum.
☐ Hiçbir zaman ☐ Sık değil ☐ Bazen ☐ Çoğu zaman
- 7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.
☐ Kesinlikle ☐ Genellikle ☐ Sık değil ☐ Hiçbir zaman
- 8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.
☐ Hemen hemen her zaman ☐ Çok sık ☐ Bazen ☐ Hiçbir zaman
- 9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.
☐ Hiçbir zaman ☐ Bazen ☐ Oldukça sık ☐ Çok sık
- 10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.
☐ Kesinlikle ☐ Gerekliği kadar özen göstermiyorum ☐ Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum ☐ Her zamanki kadar özen gösteriyorum
- 11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.
☐ Gerçekten de çok fazla ☐ Oldukça fazla ☐ Çok fazla değil ☐ Hiç değil
- 12) Olacakları zevkle bekliyorum

☐ Her zaman olduğu kadar ☐ Her zamankinden biraz daha az ☐ Her zamankinden kesinlikle daha az ☐ Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

☐ Gerçekten de çok sık ☐ Oldukça sık ☐ Çok sık değil ☐ Hiçbir zaman

14) iyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

☐ Sıklıkla ☐ Bazen ☐ Pek sık değil ☐ Çok seyrek



Ek-4: Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği

Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği, 1989 yılında Buysse ve ark. tarafından geliştirilmiş, Ağargün ve ark. (1996) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır (166,167) . Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKÖ), son bir ay içerisinde uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, 19 maddelik bir ölçektir. 24 sorudan oluşur, 19 soru özbeöz sorusu, 5 soru eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanacak sorulardır. Ölçeğin puanlanan 18 sorusu 7 bileşenden oluşur; subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, uyku alışkanlıkları, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu hakkında hastaların kendi görüşleri öğrenilir. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanını verir. 45

Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği Soruları

1. Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.
2. Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?
3. Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre ortalama kaç dakikadır?
4. Genellikle sabah saat kaçta uyanırsınız?
5. Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır (yatakta geçirilen süre değil uykusu süresi)?

5. Geçen ay içerisinde kötü uyudum, çünkü...	Hiç yok (0)	Haftada az (1)	1'den Haftada kere (2)	Haftada 3 veya 1-2daha fazla (3)
a. 30 dak içerisinde uykuya dalamadım				
b. Uykunun ortasında ya da sabah çok erken uyandım				
c. Banyoyu kullanmak zorunda kaldım				
d. Rahat nefes alamadım				
e. Şiddetli horladım veya öksürdüm				
f. Soğuk hissettim				
g. Sıcak hissettim				
h. Kötü rüya gördüm				

i. Ağrım oldu
j. Diğer nedenler
6. Geçen ay içerisinde uykuya yardım için ne kadar sıklıkla ilaç kullanmak zorunda kaldınız?
7. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla uyanıkken araç kullanma, yemek yeme veya sosyal aktivitelerde uykululuk nedeni ile zorluk çektiniz?
8. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla isteksizlik hissettiniz?
Çok iyi (0) Oldukça iyi (1) Oldukça kötü (2) Çok kötü (3)
9) Geçen ay içerisinde genel olarak uyku kaliteniz için ne Yorum yaparsınız?

Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeğinin Değerlendirilmesi.

Soru ve sorunun puan karşılığı		Puan
Komponent 1 (subjektif uyku kalitesi)	9. soru puanı (0-1-2-3)	
Komponent 2 (uyku latansı)	2. soru: ≤ 15 dak=0, 16-30 dak=1, 31-60 dak=2, >60 dak=3 ve 5. soru a şıkkı puanının (0-1-2-3) toplamı 0=0, 1-2=1, 3-4=2, 5-6=3	
Komponent 3 (uyku süresi)	4.soru: >7 saat=0, 6-7 saat=1, 5-6 saat=2, <5 saat=3	
Komponent 4 (uyku etkinliği)	(uykuda geçen süre/yatakta kalma süresi)x100 $>85=0$, $75-84=1$, $65-74=2$, $<65=3$	
Komponent 5 (uyku bozukluğu)	5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h, 5i ve 5j'nin toplam skoru 0=0,	

1-9= 1, 10-18=2, 19-27=3	
Komponent 6 (ilaç kullanımı)	6.soru puanı (0-1-2-3)
Komponent 7 (gündüz fonksiyonları)	7.soru puanı (0-1-2-3) ve 8.soru puanı (0-1-2-3) toplamı 0=0, 1-2=1, 3-4=2, 5-6=3
Toplam Puan	

Sorulara 0-3 arası puan verilir, yüksek puanlar kötü uyku kalitesini yansıtır. Yedi ana başlıktan her birisi önce kendi içinde değerlendirilir. Sonra da 7 komponentin puanları toplanır. Toplam puan 0-21 arasında değişir. Toplam puanın 5 ve altında olması ‘’iyi uyku kalitesini’’ 5’ten büyük olması “kotu uyku kalitesini” gösterir.



Ek-5: Berlin Anketi

Berlin Anketi uyku apnesi riskini ölçen toplam üç kategoriden oluşan bir ölçektir. Hastanın VKİ, horlama özellikleri, uyku durumu ve kan basıncı ile ilgili bilgileri içeren 10 soruluk anket formundan oluşur (Tablo 2.3.2.4). Her kategori kendi içerisinde değerlendirilmekte, 2 veya daha fazla kategori pozitif sonuçlanırsa Berlin Anketi'ne göre OUAS riski yüksek kabul edilmektedir (168,169).

Berlin Uyku Anketi Soruları ve Değerlendirmesi

Kategori 1

Horlamanız var mı?

Evet(1 puan) Hayır Bilmiyorum

Horlamanızın şiddeti ne kadardır?

Nefes alma sesinden biraz fazladır Konuşma sesi gibidir
Konuşma sesinden daha şiddetlidir (1 puan) Çok şiddetlidir, yan odadan duyulabilir (1 puan)

Horlama sıklığınız nedir?

Hemen her gece (1 puan) Haftada 3-4 gece (1 puan)
Haftada 1-2 gece Ayda 1-2 gece Hemen hemen hiçbir zaman

Horlamanızdan diğer insanlar rahatsız olur mu?

Evet(1 puan) Hayır Bilmiyorum

Uyku sırasında nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?

Hemen her gece (1 puan) Haftada 3-4 gece (1 puan) Haftada 1-2 gece
Ayda 1-2 gece
Hemen hemen hiçbir zaman

Kategori 2

Uykudan uyandığınızda kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?

Hemen her sabah (1 puan) Haftada 3-4 sabah (1 puan)
Haftada 1-2 sabah Ayda 1-2 sabah Hemen hemen hiçbir zaman

Gündüz saatlerinde kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?

Hemen her gün (1 puan) Haftada 3-4 gün (1 puan) Haftada 1-2 gün
Ayda 1-2 gün Hemen hemen hiçbir zaman

Hiç araç kullanırken uyuyakaldığınız veya uyumak üzere iken fark ettiğiniz oldu mu?

Evet(1 puan) Hayır Bilmiyorum

Araç kullanırken aşırı uykululuk veya uyuyakalma ne kadar sıklıkla olur?

Hemen her gün (1 puan) Haftada 3-4 gün (1 puan)

Haftada 1-2 gün

Ayda 1-2 gün

Hemen hemen hiçbir zaman

Kategori 3

Hipertansiyon veya obezite (VKİ >30kg/ m²)

Evet(1 puan)

Hayır.

Berlin Anketipuanlamayöntemi

Anlamli puan	Sonuç
Kategori 1 ≥ 2	3kategoriden 2 veya daha fazlası (+) ise yüksek risk
Kategori 2 ≥ 2	≥ 2 Yüksek risk
Kategori 3 ≥ 1	≤ 1 Düşük risk
Toplam	

Ek-6: Yorgunluk Şiddet Ölçeği

Hastanın adı- soyadı:

Test tarihi:

FSS, yorgunluk semptomlarının ciddiyetini derecelendiren dokuz adet farklı durumu ifade eden kısa sorulardan oluşur. Her şıktaki durumu okuyunuz ve geçen ay içerisindeki durumu tam yansıtan, bu durumlara katılıp yada katılmamayı değerlendiren 1’den 7’ye kadar olan sayılardan biri işaretleyiniz.

İşaretleyeceğiniz düşük bir değer (örn:1) bu duruma kesinlikle katılmadığınızı , yüksek bir değer ise (örn: 7) kesinlikle katıldığınızı ifade etmektedir. Her soru için sadece bir sayıyı (1 ile 7 arasında) işaretlemeniz gerekmektedir. Gecen hafta boyunca gördüm ki;

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

Ek-7: Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi (Msyk)-54 Enstrümanı

Bu sorular, sizin sağlığını ve aktivitelerinizi sorgulamaktadır. Her bir soruya aşağıdaki rakamlardan (1,2,3,...) birini işaretleyerek cevap veriniz. Eğer soruların cevabından emin değilseniz, lütfen verebileceğiniz en iyi cevabı verin ve cevaba ait açıklamayı köşesine yazınız. Formun okunması veya işaretlenmesinde yardıma ihtiyacınız olduğunda, lütfen yardım istemekten çekinmeyin.

1.Genel olarak sağlığınız hakkında ne söyleyebilirsiniz? (bir rakamı işaretleyiniz)

Mükemmel 1 Çok iyi 2 İyi 3 Biraz iyi 4 Kötü 5

2.Bir yıl öncesiyle kıyasladığınızda şimdiki sağlık durumunuzu genel olarak nasıl değerlendirirsiniz? (bir rakamı işaretleyiniz)

Bir yıl öncesine göre şimdi çok daha iyi 1

Bir yıl öncesine göre şimdi biraz daha iyi 2

Hemen hemen aynı 3

Bir yıl öncesine göre şimdi biraz daha kötü 4

Bir yıl öncesine göre şimdi çok daha kötü 5

3.-12. Aşağıdaki sorular tipik olarak gün içinde yapabileceğiniz aktivitelerle ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri yapmanızı kısıtlıyor mu? Eğer öyleyse, ne kadar?

(Her satırda 1,2 veya 3 rakamlarından birini işaretleyiniz)

	Evet, Çok kısıtlı(1)	Evet Biraz kısıtlı (2)	Hayır Kısıtlı değil(3)
3.Koşma, ağır eşyaları kaldırma, ağır sporlara katılma gibi ağır aktiviteler	1	2	3
4.Masayı hareket ettirme, elektrik süpürGESİNİ itme, bowling veya golf oynama gibi orta şiddetli aktiviteler	1	2	3
5.Alışveriş torbalarını kaldırma veya taşıma	1	2	3
6.Birkaç kat merdiven çıkma	1	2	3
7.Bir kat merdiven çıkma	1	2	3

8.Eğilme, çömelme veya diz üstüne gelme 9.1600 metreden fazla yürüme	1	2	3
10.Birkaç sokak yürüme (500-1000m)	1	2	3
11.Bir sokak yürüme (200m)	1	2	3
12.Banyo yapma veya giyinme	1	2	3

13-16. Son 4 hafta içinde fiziksel sağlığınızın sonucu olarak işinizde veya diğer düzenli günlük aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerden birini yaşadınız mı?

	EVET(1)	HAYIR(2)
13. İşyerinde veya diğer aktivitelerimde harcadığım zamanı azalttım	1	2
14. İstedğimden daha az başarılıyım	1	2
15. İşim veya diğer aktivitelerimin çeşidinde kısıtlanma oldu	1	2
16. İşimi veya diğer aktivitelerimi yerine getirmede zorluk çektim (örneğin fazladan çaba harcıyordum)	1	2

17-19. Son 4 hafta içinde ruhsal problemlerinizin (depresyon veya anksiyete gibi) sonucu olarak işinizde veya diğer düzenli günlük aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerden birini yaşadınız mı?

	EVET (1)	HAYIR(2)
17. İşyerinde veya diğer aktivitelerimde harcadığım zamanı azalttım?	1	2
18. İstedğimden daha az başarılıydım	1	2
19. İşimi veya diğer aktivitelerimi her zamanki gibi dikkatli yapmadım	1	2

20. Son 4 hafta içinde fiziksel sağlığınız veya ruhsal problemleriniz sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla veya katıldığınız gruplarla yaptığınız sosyal aktivitelerinizi ne kadar etkiledi? (bir rakamı işaretleyiniz)

Hiç etkilemedi 1 Hafif etkiledi 2 Orta derecede etkiledi 3 Oldukça etkiledi 4
Aşırı derecede etkiledi 5

21. Son 4 hafta içinde ne kadar vücut ağrınız vardı? (bir rakamı işaretleyiniz)

Hiç yok 1 Çok hafif 2 Hafif 3 Orta şiddette 4 Şiddetli 5
Çok şiddetli 6

22. Son 4 hafta içinde ağrı sizin normal işlerinizi (hem sizin dışındaki hem de evin içindeki) ne kadar etkiledi? (bir rakamı işaretleyiniz)

Hiç etkilemedi 1 Hafif etkiledi 2 Orta derecede etkiledi 3
Oldukça etkiledi 4 Aşırı derecede etkiledi 5

23-32. Bu sorular son 4 hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve olayların sizinle nasıl ilgili olduğuna dairdir. Her bir soru için lütfen kendinize en yakın olan cevabı işaretleyin (her satırda bir rakam işaretleyiniz)

	Her zaman (1)	Hemen hemen Her zaman (2)	Genellikle (3)	Bazen (4)	Nadiren (5)	Hiçbir zaman (6)
23. Son 4 hafta içinde kadar süre tamamen enerji doluydunuz?	1	2	3	4	5	6
24. Son 4 hafta içinde kadar süre çok sınırlı bir kişiydiniz?	1	2	3	4	5	6
25. Son 4 hafta içinde ne kadar süre hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar kendinizi çöküntü içinde hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
26. Son 4 hafta içinde ne kadar süre sakin ve barışıldınız?	1	2	3	4	5	6
27. Son 4 hafta içinde ne kadar süre çok enerjiniz vardı?	1	2	3	4	5	6

28. Son 4 hafta içinde ne kadar süre umutsuz ve cesaretsizdiniz?	1	2	3	4	5	6
29. Son 4 hafta içinde ne kadar süre kendinizi yıpranmış hissettiniz?	1	2	3	4	5	6

	Her zaman (1)	Hemen her zaman(2)	Genellikle (3)	Bazen (4)	Nadiren (5)	Hiçbir Zaman (6)	Hiçbir zaman
30. Son 4 hafta içinde ne kadar süre mutlu bir kişi oldunuz?	1	2	3	4	5	6	
31. Son 4 hafta içinde ne kadar süre kendinizi yorgun hissettiniz?	1	2	3	4	5	6	
32. Son 4 hafta içinde ne kadar süre sabahları uyandığınızda kendinizi dinlenmiş hissettiniz?	1	2	3	4	5	6	

33. Son 4 hafta içinde fiziksel sağlığınız veya ruhsal problemlerinizi sosyal aktivitelerinizi (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar etkiledi? (bir rakamı işaretleyiniz)

Her zaman 1

Çoğu zaman 2

Bazı zamanlar 3

Biraz 4

Hiçbir zaman 5

Genel Sağlık

34-37. Aşağıdaki ifadelerden hangisi sizin için DOĞRU veya YANLIŞ? (Her satırda bir rakam işaretleyiniz)

	Kesinlikle doğru(1)	Genellikle doğru(2)	Emin değilim (3)	Genellikle yanlış (4)	Kesinlikle Yanlış (5)
34.Diğer insanlardan daha kolay hasta olurum	1	2	3	4	5
35.Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
36.Sağlığımın daha kötüye gideceğini beklerim	1	2	3	4	5
37.Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5

Sağlıkla İlgili Endişe (Her satırda bir rakam isaretleyiniz)

	Her zaman (1)	Hemen hemen her zaman (2)	Genellikle (3)	Bazen (4)	Nadiren (5)	Hiçbir zaman (6)
38. Son 4 hafta içinde						

ne kadar süre sağlık problemlerinizi nedeniyle cesaretinizi kaybettiniz?	1	2	3	4	5	6
39. Son 4 hafta içinde ne kadar süre sağlığınızla ilgili endişe duydunuz?	1	2	3	4	5	6
40. Son 4 hafta içinde ne kadar süre sağlığınız yaşamınızda bir üzüntü kaynağı oldu?	1	2	3	4	5	6
41. Son 4 hafta içinde ne kadar sağlık problemlerinizi nedeniyle zayıfladığınızı hissettiniz?	1	2	3	4	5	6

Bilişsel Fonksiyon

Son 4 hafta içinde ne kadar süre... (Her satırda bir rakam işaretleyiniz)

	Her zaman (1)	Hemen hemen her zaman (2)	Genellikle (3)	Bazen (4)	Nadiren (5)	Hiçbir zaman (6)
42. Dikkatinizi vermede veya düşünmede zorluk çektiniz?	1	2	3	4	5	6
43. Bir aktivite üzerinde uzun süreli dikkatinizi vermede zorluk çektiniz?	1	2	3	4	5	6
44. Hafızanızla ilgili sorunlarınız oldu?	1	2	3	4	5	6
45. Aile üyeleri veya arkadaşlarınız sizin hafızanızda veya dikkatiniz vermede problemlerinizi olduğunu fark ettiler?	1	2	3	4	5	6

Cinsel Yaşam

46-50. Bu sorular sizin cinsel yaşamınız ve cinsel yaşamınızdan ne kadar memnun olduğunuzla ilgilidir. Lütfen sadece son 4 hafta içindeki yaşamınızla ilgili mümkün olduğu kadar doğru cevabı işaretleyiniz. Son 4 hafta içindeki aşağıdaki sorular sizin için ne kadar problem olmuştu? (Her satırda bir rakam işaretleyiniz)

ERKEK

	Problem değildi (1)	Çok az problem oldu (2)	Biraz problem oldu (3)	Çok fazla problem oldu (4)
46.Cinsel ilgi azlığı	1	2	3	4
47.Sertleşme veya sertleşmeyi sürdürmede zorluk	1	2	3	4
48.Cinsel doyuma ulaşma güçlüğü	1	2	3	4
49.Cinsel eşi memnun etme yeteneği	1	2	3	4

KADIN

	Problem değildi (1)	Çok az problem oldu (2)	Biraz problem oldu (3)	Çok fazla problem oldu (4)
46.Cinsel ilgi kaybı	1	2	3	4
47.Yetersiz vajinal ıslanma (haznede ıslanma)	1	2	3	4
48.Cinseldoyuma ulaşma güçlüğü	1	2	3	4
49.Cinsel eşi memnun etme yeteneği	1	2	3	4

50. Genel olarak son 4 hafta içinde cinsel yaşamınızdan ne kadar memnun oldunuz?

Çok memnun 1 Biraz memnun 2 Ne memnun ne de memnuniyetsiz 3
Biraz memnuniyetsiz 4 Çok memnuniyetsiz 5

51. Son 4 hafta içinde barsak veya mesane problemlerinizi aileniz, arkadaşlarınız veya katıldığınız grup içindeki sosyal aktivitelerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç etkilemedi 1 Hafif etkiledi 2 Orta derecede etkiledi 3
Oldukça etkiledi 4 Aşırı derecede etkiledi 5

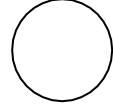
52. Son 4 hafta içinde ağrınız yaşamdan zevk almanızı ne kadar etkiledi?

Hiç etkilemedi 1 Hafif etkiledi 2 Orta derecede etkiledi 3
Oldukça etkiledi 4 Aşırı derecede etkiledi 5

53. Genel olarak yaşam kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz? Aşağıdaki ölçekten bir rakamı işaretleyiniz.

Mümkün Olan En Kötü Yaşam Kalitesi En İyi Yaşam Kalitesi
(Ölmek kadar kötü ya da ölmekten biraz daha kötü)

10.....9.....8.....7.....6.....5.....4.....3.....2.....1.....0



54. Yaşamınızla ilgili neler hissettiğinizi aşağıdakilerden hangisi en iyi tanımlar?

Korkunç 1 Mutsuz 2 Çoğunlukla memnun değil 3
Karışık-çesit derecede memnun ve memnun değil 4 Çoğunlukla memnun 5
Çok memnun 6 Harika 7

MSQoL-54 PUANLAMA KATEGORİLERİ

PUAN

Fiziksel fonksiyonlar (2.-3.-4.-5.-6.-7.-8.-9.-10.-11.-12.cevaplar)

Genel sağlık (1.-34.-35.-36.-37 cevaplar)

Enerji/yorgunluk (23.-27.-29.-31.-32. cevaplar)

Fiziksel rol kısıtlaması (13.-14.-15.-16. cevaplar)

Ağrı (21.-22.-52. cevaplar)

Cinsel fonksiyonlar (46.-47.-48.-49. cevaplar)

Sosyal Fonksiyonlar (20.-33.-51. cevaplar)

Sağlıkla ilgili endişe (38.-39.-40.-41 cevaplar)

Genel yaşam kalitesi (53.-54. cevaplar)

Duygusal iyilik (24.-25.-26.-28.-30. cevaplar)

Duygusal rol kısıtlaması (17.-18.-19 cevaplar)

Bilişsel fonksiyonlar (42.-43.-44.-45. cevaplar)

Fiziksel sağlık durum ortalaması (1.-2.-3.-4.-5.-6.-7.-8. maddeler)

Bilişsel sağlık durum ortalaması (8.-9.-10.11.-12. maddeler)

MSQoL-54 genel toplam (fiziksel sağlık durum ortalaması ve bilişsel sağlık durumu ortalamalarına göre)

tez

ORIGINALITY REPORT

12%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.noroimmunoloji.org Internet	844 words — 5%
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	242 words — 1%
3	ilacvetedavidernegi.org Internet	153 words — 1%
4	ajans.akonder.org Internet	141 words — 1%
5	dent.ege.edu.tr Internet	68 words — < 1%
6	dergipark.ulakbim.gov.tr Internet	50 words — < 1%
7	sbf.zirve.edu.tr Internet	49 words — < 1%
8	acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080 Internet	49 words — < 1%
9	dspace.ankara.edu.tr Internet	46 words — < 1%
10	ihslc.mehmetakif.edu.tr Internet	46 words — < 1%
11	www.firattipdergisi.com Internet	34 words — < 1%

12	www.saraygazetesi.com Internet	33 words — < 1%
13	www.dusunenadamergerisi.org Internet	32 words — < 1%
14	www.azkurs.org Internet	30 words — < 1%
15	www.noroloji.org.tr Internet	26 words — < 1%
16	genomicmedicinucuk.com Internet	25 words — < 1%
17	SEMİZ, Murat, ERDEM, Fatma, ERDEM, Alim, TUMAN, Taha Can, DEMİR ORAN, Meral, KAYKA, Nefise and YILDIRIM, Osman. "Akut miyokard infarktüs geçiren hastalarda travma sonrası stres bozukluğu belirtileri", Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015. Publications	24 words — < 1%
18	www.seicukmedj.org Internet	21 words — < 1%
19	www.tahud.org.tr Internet	20 words — < 1%
20	lifecreatmiy.com Internet	20 words — < 1%
21	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Crossref	19 words — < 1%
22	prezi.com Internet	15 words — < 1%
23	tip.harran.edu.tr Internet	14 words — < 1%

- 24 AKINCI, Erhan and ORHAN, Fatma Özlem. "Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları", Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2016. Publication 13 words — < 1%
- 25 alonot.com Internet 12 words — < 1%
- 26 www.ankaramsderneği.org Internet 12 words — < 1%
- 27 www.diader.org.tr Internet 12 words — < 1%
- 28 www.fizyoterapistalperkizil.com Internet 11 words — < 1%
- 29 ÇAKMAK, Evrim, HAYTA, Emrullah, DOĞAN, Sevil Ceyhan, DOĞAN, Ömer Tamer, ÖZŞAHİN, Sefa Levent, TUNÇ, Gökay, ÇALIŞKAN, Sema Nur and AKKURT, İbrahim. "Obstrüktif uyku apne sendromu ve fibromiyalji sendromu birlikteliği", Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010. Publication 10 words — < 1%
- 30 adudspace.adu.edu.tr:8080 Internet 10 words — < 1%
- 31 www.journals.istanbul.edu.tr Internet 10 words — < 1%
- 32 mafiadoc.com Internet 10 words — < 1%
- 33 Fatma Biçici, Sibel Berksoy Hayta, Melih Akyol, Sedat Özçelik, Ziyne Çınar. "Evaluation of sleep quality in patients with psoriasis", TURKDERM, 2015 Journal 9 words — < 1%
- 34 GÖZMEN KESKİN, Şükran and AKIL, İpek. "Tıkalıcı uyku apnesi olmayan tonsiller hipertrofili çocuklarda kan basıncının 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı

monitorizasyonu ile değerlendirilmesi", Logos Yayıncılık, 2012.
Publications

- | | | |
|-----------|--|----------------|
| 35 | tez.sdu.edu.tr
<small>Internet</small> | 8 words — < 1% |
| 36 | www.journalagent.com
<small>Internet</small> | 8 words — < 1% |
| 37 | onkder.org
<small>Internet</small> | 8 words — < 1% |
| 38 | new.ejpsy.eg.net
<small>Internet</small> | 8 words — < 1% |
| 39 | www.informatik.hu-berlin.de
<small>Internet</small> | 8 words — < 1% |
| 40 | www.fizyoterapiseminerleri.hacettepe.edu.tr
<small>Internet</small> | 8 words — < 1% |
| 41 | www.istanbulsaglik.gov.tr
<small>Internet</small> | 8 words — < 1% |
| 42 | YILDIRIM, KOCAMAN, Nazmiye, OKANLI, Ayşe, KARABULUTLU, YILMAZ, Elanur, KARAHISAR, Fadime and OZKAN, Sedat. "Hemodiyaliz hastalarının anksiyete ve depresyon belirtilerine hastalık algısının etkisi: Çok merkezli bir çalışma", Esform Ofset, 2013.
<small>Publications</small> | 7 words — < 1% |
| 43 | ÖZKAN AKSOY, Nilgün, ÇAKIR, Burçin, GÜNGEN, Adil Can, ÇELİK, Erkan, BURSALI, Özlem and ALAGÖZ, Gürsoy. "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Retina Sinir Lifi Tabakası ve Ganglion Hücre Kompleksi Üzerine Etkisi", MEBAS Medikal Basın, 2017.
<small>Publications</small> | 7 words — < 1% |
| 44 | ÖZCAN AYDEMİR, Tuba, MERAL, Hasan and ÖZCAN, Hakan. "Ordu Üniversitesi Öğrencileri Arasında Huzursuz Bacak Sendromu Sıklığı, Özellikleri ve Farkındalığı", Türk Nöropsikiyatri Derneği/Turkish | 6 words — < 1% |

Neuropsychiatric Society, 2013.

Publications

- 45 KÖSE, Esra, TURGUTALP, Kenan, KIYKIM, Ahmet and ÇELİK, Fatma. "The association between feeding habits, nutritional parameters and quality of sleep in hemodialysis patients", Türk Nefroloji Derneği, 2014. 6 words — < 1%
Publications
- 46 Ramagopalan, S.V.. "Can we predict multiple sclerosis?", Lancet Neurology, 200912. 6 words — < 1%
Crossref
- 47 İlkey Özdemir, Çiçek Hocaoglu, Mustafa Koçak, H. Önder Ersöz. "Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda yaşam kalitesi ve ruhsal belirtiler / Quality of life and psychiatric symptoms in the patients with type 2 diabetes mellitus", Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences, 2011. 6 words — < 1%
Crossref

41

2020

2020

2020

2020

2020