



**T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA AĞRI, UYKU KALİTESİ VE
DUYGU DURUMUN HASTALIĞIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hava Özlem DEDE
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TAŞKIN DUMAN**

HATAY – 2012

**T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA AĞRI, UYKU KALİTESİ VE
DUYGU DURUMUN HASTALIĞIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hava Özlem DEDE
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TAŞKIN DUMAN**

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA AĞRI, UYKU KALİTESİ VE DUYGU
DURUMUN HASTALIĞIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Hava Özlem DEDE

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Taşkın DUMAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr. Taşkın DUMAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Taşkın DUMAN
2. Doç. Dr. İsmet MELEK
3. Doç. Dr. Nebi YILMAZ

I. İÇİNDEKİLER

II. TABLOLAR LİSTESİ.....	v
III. GRAFİKLER LİSTESİ.....	vi
IV.KISALTMA VE SİMGELER.....	vii
V.TEŞEKKÜR.....	ix
VI.ÖZET.....	x
VII.ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multiple Skleroz.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji.....	4
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.5. Klinik- bulgular.....	6
2.1.5.1. Hastalığın Klinik Tipleri.....	6
2.1.5.2. Klinik Bulgular.....	7
2.1.6. Labaratuvar.....	10
2.1.7. Tanı.....	11
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	12
2.1.9. Tedavi	13
2.2. Ağrı	16
2.2.1. Tanım.....	16
2.2.2. Ağrı Matriksi.....	16
2.2.3. Ağrının İnici Kontrolü.....	17
2.2.4. Ağrının Modülasyonu.....	18
2.2.5. Kronik Ağrıda Kortikal Mekanizmalar.....	18
2.2.6. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları.....	19

2.2.7. Nöropatik Ağrının İmmünolojik Komponenti.....	19
2.2.8. Nöropatik Ağrı Semptomları.....	20
2.2.9. Nöropatik Ağrı ve Komorbidite.....	21
2.2.9.1. Nöropatik Ağrı ve Uyku.....	22
2.2.9.2. Nöropatik Ağrı ve Komorbid Psikiyatrik Hastalıklar.....	22
2.2.10. Nöropatik Ağrı Skalaları.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Hasta Seçimi.....	24
3.2. SF 36 Yaşam Kalitesi Ölçeği.....	25
3.3. Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği.....	25
3.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi ve Epworth Uykululuk Skalası.....	26
3.5. McGill- Ağrı Anketi.....	26
3.6. Beck Depresyon Envanteri.....	27
3.7. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ.....	57
7. KAYNAKLAR.....	59
8. EKLER.....	76
Ek- A: Beck Depresyon Ölçeği.....	76
Ek- B: Mc-Gill Ağrı Anketi.....	77
Ek- C: Epworth Uykululuk Skalası.....	78
Ek- D: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi.....	79
Ek- E: Genişletilmiş Özürllülük Durumu Skalası.....	83
Ek-F: Fonksiyonel Bağımsızlık Skalası.....	86
Ek- G: SF- 36 Formu.....	88
9. ÖZGEÇMİŞ.....	92

II.TABLolar LİSTESİ

Tablo1: Nöropatik Ağrı Semptomları.....	20
Tablo 2: Başlangıç semptomlarının dağılımı.....	35
Tablo 3: MS hastalık süresince görülen atakların özellikleri	35
Tablo 4: Ağrı tarifi sıklıkları	40
Tablo 5: hasta grubunda SF 36 yaşam kalitesi inceleme ölçeği puanları	44
Tablo 6: Kontrol grubunda SF 36 yaşam kalitesi inceleme ölçeği puanları.....	45
Tablo 7: FBO ve PUKI skoru ilişkisini gösteren çapraz tablo.....	46
Tablo 8: Ağrı varlığına etkili faktörler analiz tablosu.....	47
Tablo 9: Ağrı Varlığına Etkili Faktörlerin Multivariate Analizi.....	48
Tablo 10: Depresyon varlığına etkili faktörlerin univariate analiz tablosu.....	48
Tablo 11: depresyon varlığına etkili faktörlerin multivariate analiz tablosu.....	49
Tablo 12: PUKI skoruna etkili faktörlerin tek yönlü varyans analizi tablosu.....	50
Tablo 13: PUKI skoruna etkili faktörlerin multivariate analiz tablosu.....	50

III. GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı.....	29
Grafik 2: Hasta grubunda yaş dağılımı.....	30
Grafik 3: Kontrol grubunda yaş dağılımı.....	30
Grafik 4: Hasta ve kontrol gruplarında eğitim durumu.....	31
Grafik 5: Hasta grubunda medeni durum.....	31
Grafik 6: kontrol grubunda medeni durum.....	31
Grafik 7: Hasta ve kontrol gruplarında yaşanan yer	32
Grafik 8: hasta grubunda sigara içme.....	32
Grafik 9: kontrol grubunda sigara içme.....	32
Grafik 10: MS hastalık başlangıç yaş dağılımı.....	33
Grafik 11: MS hastalık yılı.....	34
Grafik 12: Başlangıç semptomlarının dağılımı.....	34
Grafik 13: Hasta Grubunda Alınan MS Proflaksi Tedavisi dağılımı.....	36
Grafik 14: FBÖ özürölülük oranları.....	36
Grafik 15: Hasta grubunda gündüz uykululuk sıklığı.....	37
Grafik 16: Hasta ve kontrol gruplarında PUKI değerdendirmesi.....	37
Grafik 17: Hasta ve kontrol gruplarında Beck depresyon envanteri skorları.....	38
Grafik 18: Hasta grubunda ağrı lokalizasyonu dağılımı.....	39
Grafik 19: Hasta grubunda ağrının şekli.....	39
Grafik 20: Ağrının şiddetinin dağılımı.....	41
Grafik 21: MRG bulgularının dağılımı.....	41
Grafik 22: Hasta grubunda EDSS puan dağılımı.....	42
Grafik 23: MS hastalık yılı dağılım çizelgesi.....	42
Grafik 24: SF 36 skorları hasta ve kontrol grubu karşılaştırması.....	43
Grafik 25: SF 36 skorları.....	44

IV. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AA:	Ağrı Algısı
ACC:	Anterior Corpus Callosum
AMPA:	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ARAS:	Assending Retüküler Aktive edici Sistem
BDI:	Beck Depression Inventory
B-MS:	Benign Multiple Skleroz
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BSU:	Beyinsapı Uyarılmış Potansiyel
CD4:	Cluster of Differentiation 4
CD8:	Cluster of Differentiation 8
CGRP:	Calcitonin Gene Related Peptide
EDSS:	Expanded Disability Status Scale
EEG:	Elektroensefalografi
EFNS:	European Federation of Neurological Societies
Emosyonel K:	Emosyonel Kısıtlılık
Enerji K:	Enerji Kapasitesi
EUS:	Epworth Uykululuk Testi
FBÖ:	Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği
FF:	Fiziksel Fonksiyon
FK:	Fiziksel Kısıtlılık
GABA:	Gamma-aminobutyric Acid
GYA:	Günlük Yaşam Aktivitesi
HLA:	Human Leukocyte Antigen
IASP:	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
IFN:	Interferon
IgG:	Immün Globulin G
i.v.:	Intra venoz
INO:	Inter Nükleer Oftalmopleji
LDP:	Uzun Süreli Depresyon
LTP:	Uzun Süreli Potensiyalizasyon
MCS:	Mental Component Summary Scores
MHC:	Major Histocompatibility Complex
MOS- 20:	Medical Outcomes Study-20 Question Short Form Survey
MPQ:	McGill- Ağrı Anketi
MRG:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MS:	Multiple Skleroz
MSA:	Mental Sağlık Algısı
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
N:	Sayı
NREM:	Non- REM
OKB:	Oligoklonal Band
PAG:	Periaquaduktal Gri Cevher
PCS:	Physical Component Summary Scores
PP-MS:	Primer Progresif Multiple Skleroz

PR-MS:	Progresif Relapsing Multiple Skleroz
PUKİ:	Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi
REM:	Rapidly Eye Movement
RR-MS:	Relapsing Remitting Multiple Skleroz
RVM:	Rostral Ventral Medulla
SA:	Sağlık Algısı
SF:	Sosyal Fonksiyon
SF 36:	Short Form 36
SP-MS:	Sekonder Progresif Multiple Skleroz
SUP:	Sensoriyel Uyarılmış Potansiyel
Th:	T Helper Hücre
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
VEP:	Visual Evoked Potential

V. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde emeğini esirgemeyen, bana bilimsel bakış açısını, bilim insanı tavır ve sorumluluğunu, günümüz gerçekleriyle nasıl bilim insanı olunabileceğini öğreten sayın hocam Prof. Dr. Taşkın Duman'a;

Eğitimim sürecinde doktorluğun bilimsel bilgisi yanında doktorluk sanatının inceliklerini de benimle paylaşan sayın hocam Doç Dr. İsmet Melek'e;

Mesleki bilgisi ve tecrübesi yanında bilim kadını olarak duruşunu da kendime örnek aldığım sayın hocam Doç. Dr. Esra Okuyucu'ya;

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Cahit Özer'e ;

Rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Hasan Kaya'ya, Prof. Dr. Asena Akdemir'e, Yrd Doç Dr Mustafa Arı'ya, Doç Dr. Cahide Yılmaz'a, Yrd Doç Dr Mustafa Kurt'a ve EMG eğitimim süresince emeğini ve bilgisini benden esirgeyemeyen Prof. Dr. Ayşe Dicle Turhanoğlu'na;

Her zaman dostluk içinde çalıştığım, desteklerini her zaman hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma;

Birlikte yorulup, birlikte büyüdüğüm tüm hastane çalışanlarına;

Yaşamımın her döneminde bana her zaman destek olan anneme ve babama ve bu zorlu uzmanlık eğitimim süresince sabrından dolayı eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hava Özlem Dede

VI. ÖZET

Giriş ve Amaç: Multiple skleroz, merkezi sinir sisteminin genç popülasyonda en yaygın görülen demyelinizan hastalığıdır. Bu çalışma MS hastalarında kronik ağrı, depresif duygu durumu ve uyku bozukluklarının özelliklerinin saptanması ve bunların klinik özelliklerle ilişkilerinin değerlendirilmesi amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, nöroloji polikliniğinde MS tanısıyla takip edilen 60 hasta ve kontrol grubunda 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm katılımcılara SF 36 testi, PUKİ, EUS, BDI ve hasta grubuna Mc-Gill Ağrı Envanteri, EDSS, FBÖ uygulandı. Hasta grubundaki gönüllülere beyin ve servikal MRG yapıldı.

Bulgular: Toplam 90 katılımcının %75.6'sı kadın, %24.4'ü erkek idi. EUS hasta grubunda %51.7 normal, %48.3 patolojik; kontrol grubunda %100 normaldi. PUKİ hasta grubunda %53.3 normal, %46.7 patolojik, kontrol grubunda %93.3 normal, %6.7 patolojikti. BDI hasta grubunda %28.3 depresyon yok, %40.0 hafif depresyon, %21.7 orta derecede depresyon, %10 ağır depresyon; kontrol grubunda %66.7 depresyon yok, %30 hafif depresyon, %3.3 orta derecede depresyon saptandı. Hasta grubunda 51 kişinin (%85) ağrı şikayeti vardı.

Sonuç: Çalışmamızda MS hastalarında uyku bozukluğu, depresyon ve ağrı varlığı arasında ilişki gösterilmiştir. MS hastalarında ağrı oluşumuna etkili faktörler arasında depresyon varlığı en etkili değişken olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Multiple Skleroz, Ağrı, Depresyon, Uyku kalitesi, Fonksiyonel Bağımsızlık

VII. ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis is the most frequent demyelination disease of central nervous system, of the young population. The aim of the study is establishing the properties of chronic pain, depression and sleep disturbance in the MS patients, and determine the relationship with the clinic features and this symptoms.

Materials and Methods: Sixty MS patients who were followed by neurology department and thirty healthy voluntary in control group were included in this study. SF 36 scoring, PUKI, EUS and BDI administered to all participants, and Mc-Gill Pain Questionnaire, EDSS, Functional Independence Measurement were administered to the MS patient. Brain and cervical MRI were performed to the patients.

Results: Twenty four point four percent was male, seventy five point six percent was female of the 90 participants. EUS was 51.7% normal, 48.3% pathological in the patients group and 100% was normal in control group. PUKI was 53.3% normal, 46.7% pathological in the patients group and 93.3% normal, 6.7% pathological in control group. BDI was 28.3% not depression, 40.0% mild depression, 21.7% moderate depression, 10% severe depression in the patients group; in control group: 66.7% not depression, 30% mild depression, 3.3% moderate depression. Fifty one (85%) of the patients complained from pain.

Conclusion: The relationship of sleep disturbance, depression and pain was demonstrated in the study. The most effective variant was determined in this study was depression in the MS patients for pain.

Key words: Multiple Sclerosis, Pain, Depression, Sleep Quality, Functional Independence

GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), yaygın olarak, merkezi sinir sistemi (MSS) miyelinine yönelen, çok odaklı lezyonlar ve klinik belirtiler meydana getiren, otoimmün bir hastalıktır(1).

Merkezi sinir sisteminde farklı alanları ve fonksiyonları değişik şekillerde etkileyebilmesi MS'in özellikleri arasındadır. Bu nedenle klinik özellikler ve semptomatoloji hastadan hastaya oldukça değişkenlik gösterir. Semptomlar primer ve sekonder olarak gruplandırılabilir. Motor disfonksiyonlar, sensorial bozukluklar, otonomik sisteme ait bozukluklar, serebellar bulgular, kranial sinir disfonksiyonları, visuel sisteme ait bozukluklar, beyin sapı bulguları primer semptomlar olarak sayılmaktadır. Yorgunluk, baş ağrısı, kognitif kayıplar, psikiyatrik semptomlar, ağrı, paresteziler, periferik nöropati, trigeminal sensorial nöropati, uyku bozuklukları da sekonder semptomlar olarak kabul edilmektedir. MS hastaları için sekonder semptomların da primer semptomlar kadar önemli olabileceği vurgulanmaktadır(2). MS hastalarında sekonder semptomların görülme sıklıkları ağrı için %40-65, depresyon %25-55, uyku bozukluğu için %45-55 olarak bildirilmiştir(2,3).

Depresyon, kronik hastalık sürecinde hastalığa bir reaksiyon olarak gelişebileceği gibi hastalık gelişiminin bir sonucu ya da verilen tedavilerin bir yan etkisi olarak ortaya çıkabilir. Depresyonun MS hastalarında genel popülasyona oranla daha fazla izlenmesi, atak sırasındaki MS hastalarının remisyon dönemindekilere oranla daha deprese olması, bazı MS hastalarında depresyonun MS atağından önce izlenmesi ve spinal kord tutulumlu olanlara göre primer santral sinir sistemi tutulumu ile giden hastalarda depresyon varlığının daha çok göze çarpması, bu durumun hastalık süreci ile ilişkili olduğunu düşündüren gözlemlerdir(4).

Ağrı, MS hastalarında hastalık kliniğinin çoklu semptomları arasında sayılmaktadır ve bu kabullenme 1980'lere kadar uzanmaktadır(5). 1986 yılında Vermote ve arkadaşları 83 MS hastasını McGill ağrı anketiyle değerlendirerek ağrı şikayetinin sıklığına dikkat çekmişlerdir(6). Ağrı varlığının yaşam kalitesini etkileyen önemli bir faktör olduğu, fonksiyonel bağımsızlık ölçeği (FBÖ), SF 36 (Short Form 36), yaşam kalitesi değerlendirme ölçeği gibi yaşam kalitesi ölçekleriyle yapılan birçok çalışmada saptanmıştır(7). MS hastalığında görülen başlıca ağrılar; trigeminal nevralji(%2), disestezi ağrılar(%18.1), sırt ağrısı(%16.4), tonik spazm ağrısı(%11) ve diğerleri (%9) olarak belirlenmiştir(8). Ağrının şiddetinin kadın cinsiyet, ileri yaş, düşük sosyokültürel seviye, stabil olmayan hastalık kliniği ve depresyon varlığı ile arttığı gösterilmiştir(9). Yapılan çalışmalar(2); MS hastalığında ağrı varlığının belirlenmesinin hastalık tedavisinde önemli yeri olduğunu vurgulamaktadır.

Uyku bozuklukları, MS hastalarında sağlıklı popülasyona göre üç kat fazla izlenmektedir. MS'de sık görülen uyku bozukluğu formları: insomnia, solunum ile ilişkili uyku bozuklukları, sirkadiyen ritim ile ilişkili uyku bozuklukları, huzursuz bacak sendromu, narkolepsi, REM uykusu davranış bozuklukları şeklinde sıralanabilir(10). Böylesine sıklıkla ve farklı kliniklerle karşımıza çıkabilen uyku bozukluğu ve gündüz yorgunluğunun MS hastalarında özel olarak incelenmesinin günlük yaşam aktivitesine doğrudan katkı sunacağı öngörülmektedir.

Bu çalışma MS hastalarında kronik ağrı, depresif duygu durumu ve uyku bozukluklarının özelliklerinin saptanması ve bunların klinik özelliklerle ilişkilerinin değerlendirilmesi amacıyla planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

2.1.1. Tanım

Multipl Skleroz kronik inflamatuvar bir hastalıktır. MSS beyaz cevher inflamasyonu, demyelinizasyon ve glial sklerozis ile seyreder. Beyin ve spinal kordun birden fazla alanını etkileyen demiyelizan plaklar sözkonusudur. MS’de MSS’nin özellikle beyaz maddesindeki sinir liflerine ait myelinde harabiyet meydana gelir, ek olarak aksonal yıkım da gelişebilmektedir(11). MS’de demyelinize plakların yerleşim bölgeleri ile ilişkili olarak nörolojik fonksiyon bozuklukları çeşitlilik göstermekte ve MSS’de birden fazla ve farklı bölgelerin lezyonuna ait klinik belirtiler görülmektedir(12).

2.1.2.Epidemiyoloji

MS başlangıç yaşı ortalama ve ortanca değeri 23.5 ile 30 yaş aralığındadır. Kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erken olabilir. Relapsing remitting formu yaklaşık 25-29 yaş aralığında erken yaşta başlayarak 40-44 yaş aralığında progresif forma dönebilir. Primer progresif MS ortalama başlangıç yaşı 29-34’dür. Nadiren de olsa yedinci dekadattan sonra başlangıç da olabilir(13,14). MS vakalarının %5’inde başlangıç 18 yaşından öncedir. Bu vakaların çoğu ergen yaşta, küçük bir kısmı hayatın ilk dekadında başlar(15). Bununla birlikte literatürde, 15 aylık çocuklarda da MS görülebildiği bildirilmektedir(16). Multipl sklerozun, 17-65 yaşları arasında, dünyada yaklaşık olarak 1.000.000 insanı etkilediği ifade edilmiştir(17).

Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan bir çok epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre prevalans bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bütün Avrupa, ABD'nin kuzeyi, Kanada, güney Avustralya ve Yeni Zellanda'da prevalans $>30/100000$; Ukrayna, Sibiry, ABD'nin güneyi, kuzey Avustralya, güney Akdeniz ülkeleri, Güney Afrika, Güney Amerika'nın orta bölümünde prevalans $5-29/100000$; Afrika'nın geri kalan bölümü, Asya, Karaibler, Meksika, Güney Amerikanın kuzeyi, Venezuela ve Kolombiya'da prevalans $<5/100000$ olarak belirlenmiştir(18).

Aynı coğrafyada yaşayan fakat ırk ve etnik farklılıkları olan topluluklarda prevalans ve klinik özellikler açısından ırklara göre farklı prezentasyonlar bildirilmektedir. Prevalansın coğrafi bölgelere göre değişiklikler göstermesi ilginin göçmenler üzerinde odaklanmasına neden olmuştur. Yüksek riskli bir bölgeden düşük riskli bir bölgeye göç edilmesi MS riskini azaltır. Fakat burada göç yaşı önemlidir. 15 yaşından önce düşük riskli bölgeden yüksek riskli bölgeye göç edilirse risk artar(19).

Türkiye'de MS görülme sıklığı $30-40/100.000$ olduğu ileri sürülmektedir. Edirne'de yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada $30/100.000$ oranında görüldüğü bildirilmiştir(20).

Kadın cinsiyet ağırlıktadır, olguların yaklaşık %70'lik kısmını kadınlar oluşturur(21).

2.1.3. Etyoloji

Multipl skleroz, etyolojisinde genetik, çevresel, viral ve otoimmün etkenlerin rol aldığı otoimmün bir hastalık olarak düşünülmektedir(22,23). Hastalığa duyarlılık genellikle genetik olarak tespit edilmekle birlikte başlangıcın bir çevre faktörü tarafından tetiklendiği kabul edilmektedir(12). Farklı etnik gruplarda farklı "human leukocyt antigen" (HLA) ilişkileri bildirilmiştir. Kuzey Avrupalılar'da MS; "Class I HLA" A3, B7 ve özellikle de "Class II HLA" DR2, DQW1 ve DQB1 ile bağlantılıdır(24).

Tek yumurta ikizlerinin birinde MS varken, diğlerinin de MS olma riskinin yalnızca %30 olması, MS etyolojisinin yalnızca genetik bakımdan açıklanamayacağını gösterir. Yeterli veri bulunmamasına rağmen bazı gıda maddeleri, infeksiyöz ajanlar, toksinler, psikolojik stres, anestezi, ameliyat ve travma

dahil olmak üzere bir çok çevresel faktörün MS'i tetiklediği belirtilmektedir(25,26,27).

Beyaz ırk, siyah ve doğu ırklarına göre MS'e daha yatkındır(25). Multipl sklerozun, ılıman iklimlerde daha sık görülmesi, yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgelere puberte öncesi göç edilmesi ile MS riskinin azalması, tersi yönde bir göç olayında riskin artması, MS olgularının serum ya da beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda yüksek seviyelerde bir çok infeksiyöz ajanın tespit edilmiş olması çevresel faktörlerin MS etyolojisinde önemli olduğunu göstermektedir(28).

2.1.4. Patogenez

Multiple skleroz SSS'in en yaygın demyelinizan hastalığıdır. MS'in patogenezi henüz tam olarak netleşmemiştir. Myelin komponentine karşı T hücre reaksiyonunun gelişmesiyle oluşan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Lezyonlarda CD4+ ve CD8+ hücrelerin her ikisi de mevcuttur. Çoğu, myelin basic proteinine karşı reaktiftir. Günümüzde kabul gören görüş MS'teki otoimmünitenin gelişimini herediter ve çevresel faktörlerin birlikte sağladığı şeklindedir(29).

Eksperimental alerjik ansefalomyelit hastalığı, farelerde myelin basic proteiniyle immünizasyon sonucu oluşturulmuş bir tablodur, duyarlanmış T hücreleri ile duyarlı olmayan hayvanlara taşınabilir(29).

Multipl skleroz patogenezi ile ilgili en çok kabul gören hipotezler şunlardır:

1-“Myelin basic protein” ya da diğer miyelin proteinleri için spesifik periferik T hücreleri, virüs, diğer infeksiyöz ajanlar veya çevresel uyarıcıların etkisi ile aktive edilir(29).

2-Aktif T hücreleri kan-beyin bariyerini geçer ve MSS'ye girer. Bu süreç adhezinler, selektinler, integrinler ve matriks metalloproteinazlar dahil olmak üzere çeşitli moleküller aracılığıyla oluşmaktadır. En erken bulgu, kan-beyin bariyeri devamlılığının lokalize kaybıdır(30).

3- Merkezi sinir sistemine geçtikten sonra, aktif T hücreleri, sitokinler ve kemokinler gibi immün medyatörlerin sekresyonuyla oligodendrositlerin ölümü, miyelin kılıfının hasar görmesi ve akson dejanerasyonu ile sonuçlanan bir

inflamatuvar kaskadı başlatır. Bazı bulgular, oligodendrosit ölümünün en azından apoptozun bir parçası olarak oluştuğunu göstermektedir(30,31).

Multipl skleroz hastalığında aksonal bütünlük kaybıyla ilgili veriler, hastalıkla ilgili bir “akson hipotezinin” doğmasına neden olmuştur. Bu hipoteze göre, akson hasarı, MS olguları için sorun olan kalıcı nörolojik özürllülüğün oluşmasına yol açmaktadır(32). Kalıcı özürllülüğün son aşamalara kadar oluşmamasının sebebinin, MSS’nin belirli bir eşiği geçene dek akson hasarı ile başa çıkabilmesi olduğu düşünülmektedir(32).

2.1.5. Klinik Bulgular

2.1.5.1. Hastalığın Klinik Tipleri

MS’in klinik özellikleri ve doğal seyri oldukça geniş bir spektrum gösterir. MS’in doğal seyrine göre kategorilere ayrılarak ilk kez McAlpine tarafından önerilmiş ve halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

“Relapsing remitting” multipl skleroz (RR-MS): Multipl sklerozun en sık görülen (%55-85) formudur. Sıklıkla monosemptomatik başlar: %88 monosemptomatik-%21 izole optik nevrit, %10 izole beyinsapı disfonksiyonu, %47 uzun track lezyonları-, %22 kombine başladığı bildirilmiştir(33). Relaps ve remisyonlarla seyreder. Ataklar en az yirmi dört saat sürmeli ve bir önceki atakla arasında en az bir ay olmalıdır(34,35).

Primer progresif multipl skleroz (PP-MS): %5-10 oranında görülür. Kadın/erkek oranı 1:1’dir. En sık motor tutulum ve özellikle sürekli progresyon gösteren bir paraparezi ile başlar. Başlangıçtan itibaren özürllülüğün ilerleyici seyir gösterir. Başlangıç yaşı bu formda daha geçtir. Prognoz kötüdür(36).

Sekonder progresif multipl skleroz (SP-MS): %30-50 oranında görülür. RR-MS tanısı alan hastaların %50’si on yıl içinde SP-MS’ye dönüşür. MSS’de sürekli bir yıkım vardır. Yavaş bir şekilde nörolojik defisitlerde artma olur. Prognoz kötüdür(36).

Progresif “relapsing” multipl skleroz (PR-MS): Multipl sklerozun en kompleks olan formudur. %4-5 oranında görülür. PP-MS’de görüldüğü gibi belirtiler ilerleyici bir özelliğe sahiptir. Fakat PP-MS’den farklı olarak RR-MS’ye benzer akut alevlenmelerle seyreder. Oluşan nörolojik defisitlerdeki kayıp geri dönmez. Mortalite oranı çok yüksektir(34).

Benign multipl skleroz (B-MS): Genellikle hafif duysal belirtilerle başlar. Başlangıçta ataklar görülebilir. Bir veya iki atak sonra tamamen iyileşme olur ya da minimal bir nörolojik defisit kalabilir. MS’nin bu formunda kesinlikle progresyon görülmez(35,37).

2.1.5.2. Klinik Bulgular

Multipl skleroz, sıklık sırasına göre güçsüzlük, parestezi, yürüme zorluğu, optik nörit, çift görme, ataksi ve vertigo gibi belirtiler ile başlamaktadır. Multipl sklerozun başlangıç bulgu ve belirtileri ile hastalığın genel gidişi çok değişkendir. Olguların %40’ında güçsüzlük ana yakınmadır. %20-48’inde optik nörit başlangıç bulgularındandır. Pareteziler sıklıkla bulunur ve ağrılıdır. Serebellar belirtiler hastalık ilerledikçe artar ve sakatlığa yol açabilir(38).

Motor bozukluklar: Multipl sklerozda ilk belirti olarak motor tutulum hastaların %32-41’de görülür. En sık güçsüzlük görülür. Daha çok alt ekstremitelerde olur. Derin tendon reflekslerinde artış saptanır. Patolojik refleksler ortaya çıkar. Spastisite, refleks spazmlar, koordinasyon bozukluğu izlenebilir. Spastik paraparezi de MS’de çok sık görülür(39).

Somatosensoriyal bozukluklar: Multipl sklerozun başlangıç bulgularının büyük bir çoğunluğunu oluşturur. Hastaların %52-70’de görülür. Uyuşukluk, iğnelenme ve yanma hissi vardır. Pozisyon ve vibrasyon duyusunda bozulma olur. Daha nadir olarak ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozulabilir. MS’de Lhermitte belirtisi oluşabilir. Tat almada bozukluk, işitmede bozukluk ve vertigo olabilmektedir(39,40).

Beyin sapı belirtileri: En sık nistagmus ve diplopi görülür. MS'nin karakteristik belirtilerinden birisi de internükleer oftalmopleji'dir(39,40). MS'de en iyi bilinen okulomotor patoloji INO (internükleer oftalmopleji)'dur. INO en sık MS.de %34-53 oranında oldukça sık izlense de diğer beyinsapı lezyonlarında da oluşabilir. Bilateral de olabilir, özellikle hastalık ilerleme sürecinde gözlenir(41).

Serebellar belirtiler: MS hastalarının %50'sinde görülür. En sık olarak gövde ataksisi bulunur. İntansiyonel tremor, dismetri, disdiakokinezi ve serebellar dizartri olabilir(40,12).

Mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları: Multipl sklerozlu olguların %80'inde mesane fonksiyon bozukluğu vardır. Yetiştirememe, idrar yapamama, sık idrar yapma gibi belirtiler görülebilir. MS'de sık görülen nörojenik mesanede ya dolumda yetersizlik, ya boşaltmada yetersizlik ya da her ikisi de olabilir. En sık dolumda yetersizlik görülmektedir(40). Bağırsak fonksiyon bozukluğu, MS olgularında %60 oranında görülür. En yaygın yakınma kabızlıktır. Diğer bağırsak fonksiyon bozuklukları ise, diyare, gaz sıkıntısı, kolon hareketlerinde yavaşlama ve ileustur(40).

Spastisite: Multipl skleroz olgularında yaygın olarak karşımıza çıkan, hareket kısıtlılığına, eklem kontraktürlerine, yürüme ve transfer zorluklarına, kötü hijyene ve Günlük yaşam aktivitesi'nin (GYA) kısıtlanmasına yol açan önemli bir sorundur. Geçici ya da sürekli kas tonusu artışı bazen de ağrılı kramplar şeklindedir. Özellikle alt ekstremitelerde olur. PP-MS özellikle spastik paraparezi ile başlayabilir(39,40).

Görsel fonksiyon bozuklukları: Multipl sklerozun başlangıç bulgularının %14-23'ünü oluşturur. Optik nörit en sık görülen bulgulardandır. Olgu genellikle tek taraflı görme kaybıyla gelir. Ayrıca çift görme, fotofobi ve göz hareketleriyle artan ağrı tanımlanan sık belirtilerdir. Muayenede görme keskinliğinde azalma ve santral skotom görülür(40).

Cinsel fonksiyon bozuklukları: Erkeklerin %91'ini, kadınların %72'sini etkilemektedir. Erkeklerde en sık olarak erektil disfonksiyon görülür. Ayrıca libido azalması ve ejakulasyon bozukluğu olabilir. Kadınlarda libido azalması, vajinal

sekresyon azalması ve genital duyu kaybı olabilir. MS'de özellikle yorgunluk, spastisite, ağrı, mesane ve barsak disfonksiyonları cinsel fonksiyonları etkileyebilir(40).

Bilişsel fonksiyon bozuklukları: Multipl sklerozlu olgularda mental değişiklikler ve çeşitli bilişsel bozukluklar %30-70 oranında görülmektedir. En sık hafıza, dikkat ve konsantrasyon bozuklukları olur. Sorunlarla başa çıkmada güçlük, depresyon, öfori ve emosyonel labilite karşılaşılan diğer sorunlardır(42,43).

Yorgunluk: Multipl sklerozun en önemli belirtilerinden birisidir. %50-90 oranında görüldüğü bildirilmektedir(40). MS olgularında tipik olarak, sıcaklık ile artıp soğuk ile azalan ve GYA'yı etkileyen bir yorgunluk vardır. MS'de oluşan yorgunluk özellikle öğleden sonraları meydana gelir. Depresyona bağlı olan yorgunluk ve bitkinlik ise genellikle sabah saatlerinde başlar. Bu iki farklı durumun klinik ayrımının yapılması önerilmektedir(44,45).

Parestezi ve ağrı: Multipl skleroz olgularında %40-65 oranında gözükmektedir. %10'u akut geri kalanı kronik ağrı şeklinde karşımıza çıkar(46,47,48). Akut ağrı çoğunlukla şiddetli, ani ve yanıcı tarzda olur. Uzun sürelidir ve radikülopati veya yumuşak doku yaralanması ile karıştırılmamalıdır. Tedaviye dirençli olabilir. Bu tür olgularda genellikle posterior kolon demyelinizasyonu bulunmuştur ve trisiklik antidepresanlar etkili değildir(49). Femurdan dize kadar yayılan ancak daha aşağıya gitmeyen kronik ağrı diğer sık görülen belirtidir. Bu genellikle postüre bağlıdır ve sıklıkla skolyoz ile ilişkilidir. Ağrılı bacak spazmları sıktır. Bunlar genellikle sakatlığı artmış, basınç yaraları olan olgularda görülmektedir(50,51). Ağrı doğrudan MS ile ilişkili olabileceği gibi, yanlış postüre bağlı kas ve eklem ağrıları şeklinde de olabilmektedir. Sebebi bilinmeyen ağrı ve üst motor nöron tutulum bulguları olan olgularda MS olasılığı akla gelmelidir(50).

Paroksizmal belirtiler: Multipl skleroz olgularının %15-17'sinde görülür. Duysal uyaran, anksiyete, hiperventilasyon, gövde ve ekstremitte hareketi ile tetiklenebilir(39). MS olgularında görülen paroksizmal belirtiler; tonik nöbetler,

ağrılı tonik spazm, epilepsi, istem dışı hareketler, dizartri, ataksi, Lhermitte belirtisi, kaşıntı, parestezi / ağrı / yanma, trigeminal nevralji, atipik nevralji, baş ağrısı olarak sıralanabilir.

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

MS'e spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Hastaların %40'ında BOS proteinini hafif artmıştır. Bu artış 100mg'dan fazla ise baska hastalıklar araştırılmalıdır. Hastaların %70-90'ında BOS'ta IgG artmıştır(53,54). $(\text{BOS IgG} \times \text{Serum albumin}) / (\text{Serum IgG} \times \text{BOS albumin})$ formülü ile hesaplanan IgG indeksi de çok önemli bir parametredir. Bu oranın 0,7'den büyük olması intratekal Ig sentezi olduğunu gösterir. MS'lilerde BOS'daki MSS tarafından üretilen gamma globulin, elektroforezde oligoklonal bandı(OKB) oluşturur. Klinik kesin MS olgularının %96'sında OKB pozitifdir. BOS'ta mm3 de 50'den daha az mononükleer pleositozis olabilir; hastaların %66'sında hücre sayısı normaldir(55).

Günümüzde Manyetik Rezonans Görüntüleme beyin, beyin sapı, optik sinir ve spinal kord üzerindeki asemptomatik plakların gösterilmesinde çok duyarlıdır(56,57). T2 ağırlıklı kesitlerde, birçok asimetrik, iyi sınırlı lezyonlar, genellikle periventriküler ve lateral ventriküle dik olarak uzanan oval şekilli lezyonların bulunması MS'i akla getirir. Akut atak döneminde lezyonlarda kranial MRG'de kontrast madde tutulumu olabilir(58). Kontrastlı inceleme 0.1mmol/kg gadolinium 30 saniye içinde verildikten sonra ve en az 5-10 dakika beklendikten sonra post-kontrast yapılır. MRG'de aktif lezyonların kan beyin bariyerinin bozulduğunun göstergesidir. Nodüler, diffüz, halka tarzı kontrast tutulumu olabilmektedir(59).

Uyarılmış potansiyeller de tanıya yardımcıdır(60). Örneğin vizüel uyarılmış potansiyeller (VEP) optik sinir, kiazma veya trakt patolojilerine sensitiftir. Klinik MS'lilerin %85'inde, olası MS'lilerin %58'inde anormal yanıt alınır. En sık bulgu interoküler P100 latans farklılığıdır. P100 dalga şekli korunmuşken latansın uzamış olması, görme yolları üzerinde demyelinizasyon olduğunu gösterir(60). Beyin sapı uyarılmış potansiyelleri (BSUP); klinik kesin MS'lilerin %67'sinde, olası MS'lilerin %41'inde bozuktur. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SUP) normal klinik

sensoriyel bulguları olan MS'lilerin sensoriyel anormallilerini açığa çıkarmak için kullanılır. Klinik MS'lilerin %77'sinde, olası MS'lilerin %67'sinde pozitifdir(60). Günümüzde MS tanısı için kullanılmakta olan Mc Donald kriterlerinde VEP anormallikleri yer alırken BSUP ve SUP anormalliklerine yer verilmemiştir(38).

2.1.7. Tanı

Multiple skleroz tanısı; diğer bütün nedenler dışlandığında, klinik veriler eşliğinde zaman ve mekan içerisinde dağılmış ak madde lezyonlarının belirlenmesine dayanır. Yakın zamana kadar Poser ölçütlerine (1983) göre tanı konulurken MRG, BOS ve VEP gibi laboratuvar incelemelerinin multipl skleroz tanısında etkin bir şekilde kullanılması ile yeni tanı ölçütleri olan Mc Donald tanı kriterleri geliştirilmiştir; 2005 yılında tanı kriterleri yeniden revize edilmistir(38,61).

Mc Donald Tanı Kriterleri

Mc Donald ve arkadaşlarının 2001 yılındaki tanı kriterleri iki yada daha fazla lezyonun farklı zamanlarda merkezi sinir sistemini etkilemesinin yanı sıra MRG, BOS incelemesi ve VEP gibi laboratuvar yöntemlerinin kullanılması esasına dayanır.

Bu tanı kriterlerine göre:

-Atak en az 24 saat sürer.

-İlk atağın başlangıç semptomları ile ikincisinin arasında en az 30 gün olmalıdır.

-Bu tanı kriterleri içinde "MRG'de dissemine lezyonlar"ve "MRG'de zaman içinde yeni lezyonlar" tanımları geçmektedir.

Bunlarda şu şekilde açıklanabilir:

MRG de dissemine lezyonlar: Bunlardan en az 3'ü olmalı

1) Gadolinyum tutan bir lezyon veya T2 de en az 9 lezyon

2) En az 1 infratentoryal lezyon

3) En az 1 jukstakortikal lezyon

4) En az 3 periventriküler lezyon

MRG'de zaman içinde yeni lezyonlar: Yeni gadolinyum tutan lezyon veya en az 3 ay sonra çekilen yeni MRG'de yeni gadolinyum tutan lezyon veya yeni T2 lezyon olmalıdır.

Bu tanı kriterlerine göre şu durumlarda MS akla gelir:

- En az iki atak; en az 2 lezyona ait objektif klinik bulgu var ise,
 - En az iki atak; 1 lezyona ait objektif klinik bulgu durumunda MRG de dissemine lezyonlar; veya MRG de en az 2 lezyon + BOS anormalliği varsa,
 - Bir atak; en az 2 lezyona ait objektif klinik bulgu varlığında, MRG de zaman içinde yeni lezyonlar, veya ikinci bir atak olursa,
 - Bir atak; 1 lezyona ait objektif klinik bulgu (klinik izole sendrom) varlığında MRG de dissemine lezyonlar; veya MRG de en az 2 lezyon + BOS anormalliği; ve MRG de zaman içinde yeni lezyonlar, veya farklı lokalizasyonda ikinci atak varsa,
- Primer progresif MS de BOS anormalliği, mekansal ve zamansal yayılım varsa MS akla gelir.

Mekansal yayılım su şekilde açıklanır:

- 1) Beyinde en az 9 lezyon veya
- 2) En az 2 spinal kord lezyonu veya
- 3) Kordda 1 lezyon+beyinde 4-8 lezyon veya
- 4) Anormal VEP + beyinde 4-8 lezyon veya
- 5) Anormal VEP+beyinde 4 den az+kordda 1 lezyon

Zamansal yayılım su şekilde açıklanır: MRG ile gösterilen zaman içinde yeni lezyonlar ya da bir yıllık progresyon(58).

2005 yılında tanı kriterleri yeniden revize edildi. Yeni T2 lezyonu için gerekli olan süre 1 ay olarak düzenlendi. PPMS tanı kriterleri ise hastalığın bir yıl boyunca progresyonu ile pozitif beyin MRG (9 T2 lezyonu veya 4 T2 lezyonuna ilave olarak pozitif VEP), pozitif spinal kord MRG (iki fokal T2 lezyonu) ve pozitif BOS bulgularından ikisinin olması şeklindedir.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

MS'in ayırıcı tanısında, inflamatuvar hastalıklar (granulamatoz anjitis, sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, Behçet hastalığı, poliaretritis nodoza, paraneoplastik ensefalomiyelopati, akut dissemine ensefalomyelit, postenfeksiyöz ensefalomyelit), enfeksiyon hastalıkları (Lyme nöroborelyozis, insan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1 enfeksiyonu, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, progresif multifokal lökoensefalopati, nörosifiliz), granülomatöz hastalıklar (sarkoidoz, wegenger granülomatozu, lenfomatoid granülomatozis), myelin hastalıklar (metakromatik

lökodistrofi, adrenomyelolökodistrofi), genetik hastalıklar (Adult polyglusian body hastalığı, Herediter serebro-retinal vaskülopati, Herediter spastik paraparezi, Lizozomal enzim hastalığı, Mitokondrial sitopatiler, Organik asidemi, Peroksizomal hastalık, Wilson hastalığı), metabolik hastalıklar (kobalamin eksikliği, folat eksikliği, vitamin eksikliği), tümörler, psikiyatrik hastalıklar (anksiete, depresyon, konversif hastalıklar), toksik hastalıklar (nitroz oksit toksisitesi, santral pontin myelinosis, radyasyon), vasküler patolojiler (antifosfolipit sendromu, CADASIL, vaskülit), yapısal bozukluklar (vasküler malformasyon, disk servikal spondiloz, Arnold Chiari malformasyonu) ve diğer hastalıklar (kronik yorgunluk sendromu, komplike migren, nöroretinitis, santral seroz koroidopati) söz konusudur(62-64).

2.1.9. MS Tedavisi

Akut Atak Tedavisi: MS ataklarında glukokortikoid tedavisi Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu (EFNS) tarafından ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir. MS atak dönemi tedavisinde klinik düzelmede etkili olmasına rağmen uzun dönem tedavide etkinliği gösterilememiştir(67,68). Metilprednizolon orta etki süreli bir glukokortikoiddir. Dolaşımda kalış süresi 12-36 saattir. Etki başlama süresi genomik etkileri için 15-30 dk ile saatler arasında değişirken, non genomik etkileri saniyeler içinde başlar. MS atak tedavisinde glukokortikoid tedavisinin inflamatuvar yanıtı azaltmadaki temel etki mekanizmaları arasında; inflamatuvar sitokin kaskadını kırmak, T hücre aktivasyonunu baskılamak, immün hücrelerin santral sinir sistemine geçişini yavaşlatmak, aktive olmuş immün hücrelerin apoptozunu kolaylaştırmak, nitroz oksit ve tümör nekroz faktör alfanın sitotoksik etkilerini dolaylı yollardan azaltmak sayılmaktadır. Metilprednizolon tedavisinin uygulama şekli ve dozu 5-10 gün süre ile 1gr/gün intra venöz uygulanma olarak önerilmektedir(69). MS akut atak döneminde kan beyin bariyerindeki defekt sonrası kranial MRG’de kontrast tutulumu olan lezyon sayısında 3 günlük i.v. metilprednizolon tedavisi sonrasında %96 azalma olduğu gösterilmiş olmakla beraber metilprednizolon tedavisinin tamamlanması ardından bir çok lezyonun geri döndüğü gözlenmiştir.

Plazmaferez, glukokortikoid tedavisine yanıt alınmayan ağır ataklarda kullanımı 1990'lı yıllarda önerilmiş olan bir tedavi alternatifidir(70). Glukokortikoid tedavisine dirençli RRMS olgularında %40 yarar bildiren çalışmalar mevcuttur(71).

Profilaktik Tedavi: Profilaktik tedavideki ana hedeflerden biri hastalığın doğal seyrini değiştirmektir. Atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, süregelen ilerleyici döneme girişi önleme, özür lülüğün ilerlemesini durdurma hedeflenir. Manyetik Rezonans Görüntüleme'de görülen hastalık aktivitesini etkileme ve değiştirme ikinci hedeftir. İmmünmodulator ajanlar atak ve iyileşmelerle giden MS formunda etkilidirler(72).

İmmünmodulator Tedavi: İmmünmodulator ilaçların proinflatuar sitokinleri baskıladığı, supressor T hücrelerini arttırdığı, genel olarak Th1 tipi immün yanıtı Th2 tipi yanıtı dönüştürdüğü bilinmektedir. İnterferon beta ve glatiremer asetat bu grupta sayılan ilaçlardır(72).

İnterferonlar (IFN): İki tip interferon vardır (a ve b). MS'de IFN b kullanılır. IFN b'nın iki şekli vardır; IFN b 1a ve IFN b 1b'dir. IFN'lar immünoşpresif sitokinleri indüklemek suretiyle inflamatuvar olayların üzerinde etki gösterirler(73). T hücrelerin SSS içine migrasyonunu azaltırlar. Otoreaktif T hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederler. MHC Class II moleküllerini inhibe ederler, böylece MSS içine daha az antijen girer(74).

IFN'lar gebelerde, IFN b ve human albumine karşı hipersensitivitesi, intihar öyküsü olanlarda, karaciğer hastalarında ve 18 yaş altında olanlarda kontrendikedir. IFN b'nın genel yan etkileri arasında grip benzeri semptomlar (burun akıntısı, kas ağrısı, güçsüzlük, terleme), enjeksiyon yerinde kızarma, şişme, ağrı, karaciğer enzimlerinde artma, kemik iliği depresyonu, hipersensitivite reaksiyonları, antinükleer antikor gelişimi ve depresyon yer alır(75).

Kullanılmakta olan 3 tip interferon preparatı bulunmaktadır:

1. IFN b 1b (Betaferon): Gün asırı 8 milyon ünite subkutan yapılır. RRMS formu dışında sekonder progresif formda da etkili olduğu bildirilmektedir(72).

2. IFN b 1a (Rebif): Sadece RRMS'de kullanılır. Haftada 3 gün subkutan 6 milyon ünite (22 mg.) veya 12 milyon ünite (44 mg.) uygulanır.

3. IFN b 1a (Avonex): Sadece RRMS'de kullanılır. Haftada bir gün 6 milyon ünite intramüsküler uygulanır.

Glatiramer Asetat (Copaxone): Alanin, glutamin, lizin ve tirozinden oluşan sentetik bir kopolimerdir; myelin bazık proteininin yapısını taklit eder. RRMS'de 20mg. subkutan her gün uygulanır. Yan etki olarak enjeksiyon yeri reaksiyonu, 'flushing', göğüste sıkısma hissi, dispne ve anksiyete yaratabilir(76,77)

Glatiramer asetat ile iki yıllık relaps oranında %28 azalma gösterilmiştir. IFN beta 1b'nin 2 yıllık klinik izlem çalışmasında atak sıklığını %34 azalttığı saptanmıştır. IFN b 1 a'nın iki yıllık izlemde atak sıklığında azalma sıklığı %32'dir. (55,74,77-80).

İmmünmodulator tedaviler ile beklenen sonuç elde edilemeyen hastalarda alternatif tedavi seçenekleri olarak immünglobulin tedavisi, fingolimod, natalizumab ve immün supresan tedaviler alternatiflerdir.

IV İmmünglobulin: RRMS'de 2 yıl boyunca her ay 150-200 mg/kg uygulanmış ve relaps hızını %42-59 oranında azalttığı görülmüştür. Ancak bu konuda yapılan araştırmaların metodolojik problemleri olduğu bildirilmiştir(81).

Natalizumab: Görece yeni ve güvenilirliği kuşkulu bir ilaçtır. α 4 integrin antagonistidir. Atak sıklığını %68'lere varan oranda azalttığı bildirilmiştir. 4 haftada bir 300mg IV infüzyon şeklinde verilir. En sık görülen yan etki alerjik reaksiyonlardır. Aynı zamanda immünmodulator (interferon β) veya immünsupresan (azathioprin) tedavi alan 3 vaka progresif multifokal lökoensefalopati tanısı almıştır. İmmünmodulator veya immünsupresan tedavi olarak immün sistemi baskılanan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir(82).

İmmünsüpresif tedavi: Azatiopürin, metotreksat, siklofosfamid, cladribine ve mitoxantrone MS'de kullanılan immünsüpresif tedavi seçenekleridir. Mitoksantron ve siklofosfamidin immünmodulator etkileri de bildirilmiştir(72).

MS tedavisinde yeni kullanılan ve araştırma aşamasında olan ilaçlar bulunmaktadır. Bunlar alemtuzumab, daclizumab, rituksimab gibi monoklonal antikorlar ile teriflunamid, cladribin, laquinimod ve fumarik asit esterleridir(82-87).

Semptomatik Tedavi: Önlenemeyen veya kür sağlanamayan bir hastalıkta fonksiyonel etkilenmeyi en aza indirecek semptomatik tedavi çok önemlidir. Bu

nedenle spastisite, ağrı, konstipasyon, mesane fonksiyon bozuklukları, empotans ve depresyon tedavi edilmelidir(72).

2.2. Ağrı

2.2.1. Tanım

Evrensel bir deneyim olan ve yüzyıllardır insanoğlunun açıklamaya çalıştığı ağrı kavramının günümüzde en geçerli tanımını Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) yapmıştır. Bu teşkilata göre ağrı; var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşla gitmeyen duyuşsal ve emosyonel bir deneyimdir(88). Albert Schweitzer ağrıyı “insanoğlunun ölümden dahi korkunç efendisi” olarak tanımlamıştır. Ağrı en eski sağlık problemi olmasına rağmen fizyolojisi ancak son zamanlarda aydınlanır hale gelmiştir(89). Efsanelere göre Yunan tanrıçası “Poiné”, ölümlüleri cezalandırmak için yeryüzüne gönderilmiştir. “pain-ağrı” sözcüğünün kaynağı da Poiné’e atfedilmektedir. Günümüzdeki ağrı tıbbının kurucusu Bonica, ağrı yaklaşımının multimodal ve multidisipliner bir yapı kazanmasını sağlamıştır(90).

2.2.2. Ağrı Matriksi

Ağrı, çevresel ve endojen organizmaya zararlı uyaranların, bu uyaranlara duyarlı yapıların uyarılması ile oluşan aksiyon potansiyelinin santral sinir sistemine taşınması, orada bilgisel kodlara çevrilerek anlaşılması ve buna uygun reaksiyonların verilmesidir. Somatosensoriyel kortekste sonlanan ağrı, basit bir duyu değildir. Nosiseptif uyarı sonrası birçok kortikal ve subkortikal bölgeler aktive olur. Bunlar arasında anterior singulat korteks(ACC), insula, frontal korteks, primer ve sekonder somtasensoriyel korteksler (S1,S2) ve amigdala yer alır(91). Ağrı matriksi, medial ya da lateral talamik yapılardan kortekse uzana projeksiyonlara göre medial ve lateral ağrı sistemleri olarak ikiye ayrılır. Lateral sistemler(S1 ve S2, lateral talamus ve muhtemelen posterior insula) esas olarak ağrılı uyarının lokalizasyon ve şiddetinin ayırılmasında görev alır(92). ACC ve anterior insular korteks, limbik sistemin komponentleridir ve ağrının duygulanımsal (bilişsel- değerlendirici) parçalanmasında rol alır. İnsula, ağrılı ve ağrısız termal uyarının hem şiddet hem de lateralizasyonunu

kodlarken, ağrı duyulanımında da rol alır(93). Bu nedenle insula, medial ve lateral sistemlerin arasında yer alır ve her ikisinden de gelen bilgilerin entegrasyonunu hızlandırır(94). Prefrontal alanların aktivasyonu ağrının daha çok bilişsel kısmıyla ilişkilidir(95).

2.2.3 Ağrının İnici Kontrolü

Peri aquaduktal gri cevherden (PAG) çıkan ağrılı uyaran, diensefalon ve limbik önbeyinden inen etkilerle entegre edilir. PAG aynı zamanda katekolaminerjik etkiyi ayarlayan sistemlerden de etkilenir ve otonomik kontrolde rolü olan rostral medulla ile de iki yönlü bağlantısı vardır(96). Beyinsapında ağrıyı azaltan antinosiseptif yollar kadar ağrıyı fasilite eden ya da pronosiseptif yollar da vardır(97). PAG’da bulunan enkefalin ve serotonin içeren hücreler, medüller rafe nükleusun aktive edilmesini sağlar. İnhibitör özellik gösteren bu nörotransmitterler, dorsolateral funikulustaki inici lifler tarafından taşınır ve substantia gelatinosa (lamina IIa) enkefalin içeren internöronlarla sinaps yaparlar(98). Suprasegmental kontrol sırasında görev alan nörotransmitterler amin, aminonosit ve peptit yapısında olmak üzere üç ana gruptur. Amin yapısında olanlar dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin ve histamindir. Aminoasit yapısında olanlar GABA, glisin ve aspartik asit, peptit yapısında olanlar ise P maddesi, endojen opioid peptidler, somatostatin ve vazoaaktif intestinal peptittir.

Bu eksitator ve inhibitör yollar ağrıya verilecek emosyonel yanıtların belirlenmesinde önemlidir(99).

İnen modulasyon yollarından salgılanan serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi monoaminler primer nosiseptif afferentler, arka boynuz projeksiyon nöronları, lokal eksitator ve inhibitör internöronlar ve glia hücrelerinde bulunan reseptörler aracılığıyla nosisepsiyonu kontrol ederler. Monoaminlerin antinosiseptif etkileri presinaptik 5HT1B (serotonin), α -2(norepinefrin) ve D2/D3 (dopamin) reseptörleri tarafından düzenlenir. Buna karşın serotonin hem postsinaptik 5-HT2, hem de presinaptik ve postsinaptik 5-HT3 reseptörleri aracılığıyla, dopamin ise D1 reseptörlerini aktive ederek eksitator (nosiseptif) etki de gösterir(100).

Ağrının spinal kontrolünde opioid reseptörlerinin de etkisi vardır. Beyin sapı ve spinal kord arka boynuzdaki μ -OR’ler antinosisepsiyonda rol oynarlar(101).

2.2.4 Ağrının Modülasyonu

Bildirilen ağrı şiddeti ile onu tetikleyen periferik uyaran arasındaki ilişki, uyanıklık düzeyi, anksiyete, depresyon, dikkat ve beklenti gibi pek çok faktöre bağlıdır. Dikkatte yapılacak basit manuplasyonlar bireyin subjektif ağrı deneyimini değiştirebilir. Ağrı sırasında dikkatin başka yöne çekilmesi durumunda medial ağrı sisteminde (orbitofrontal, dorso ve medial prefrontal korteks ve rıstral singulat kortekslerde) artmış aktivite, lateral ağrı sistemlerinde (talamus ve insula gibi) ise azalmış aktivite gözlenir(102). Prefrontal ve singulat kortekslerde dikkatin dağıtılması esnasında gözlenen azalmış aktivite, ağrı algısındaki azalmayı, muhtemelen antinosisseptif yolları etkileyerek sağlamaktadır. Anksiyetenin tetiklediği artmış ağrı algısı, artmış nosisseptif durumdakinden farklı olarak, beyinde hipokampal formasyonda (entorinal korteks) aktivite artışına sebep olmaktadır(103).

2.2.5 Kronik ağrıdaki kortikal mekanizmalar

Beyin görüntüleme çalışmaları ve pek çok deneysel ağrı modelleri sonucunda, kronik ağrıdaki muhtemel kortikal mekanizmalar şu başlıklar altında özetlenebilir:

- Sinaptik transmisyonadaki plastisiteye bağlı artmış AMPA cevapları
- GluR1 aracılı LTP(uzun süreli potensiyalizasyon)
- LTD(uzun süreli depresyon) kaybına bağlı artmış glutamat salınımı
- Yapısal reorganizasyona bağlı yeni intra ve inter kortikal bağlantıların gelişmesi
- Nöronal hücre ölümü ve disinhibisyon
- Değişmiş inen yollardaki modülasyona bağlı ACC(anterior singulat korteks) ve RVM(rostral ventral medulla) 'den gelen artmış fasilituar etki
- Artmış inen fasilitasyon

2.2.6. Nöropatik ağrı mekanizmaları

Nöropatik ağrı gelişiminde ve sürdürülmesinde periferik sinir sonlanmalarından kortekse kadar duyu yollarıyla ilgili tüm yapılar ve bu yapıların üzerinde bulunan çok sayıdaki farklı reseptörler ile nöronlar ve diğer hücrelerden salgılanan mediyatörler rol oynamaktadır. Bu yolların her birinin aktivasyonu

statik ve dinamik allodini, hiperaljezi, spontan ağrı ve “wind-up” gibi nöropatik ağrı sendromlarının ortaya çıkmasına neden olur. Bu semptomların ortaya çıkışı periferik sinir sonlanmaları, sinir gövdesi, spinal kord arka boynuz, spinal kord, beyinsapındaki merkezler ile subkortikal ve kortikal yapıların birinde ya da daha fazlasında nöropatik ağrıya yol açan plastik değişikliklere bağlıdır. Bu plastik değişikliklerden ve nöropatik ağrının ortaya çıkmasından ikisi periferde olmak üzere beş farklı mekanizma sorumludur(104).

Nöropatik ağrı mekanizmaları:

- 1- Periferik sensitizasyon
- 2- Ektopik deşarj
- 3- A beta liflerinin reorganizasyonu
- 4- Santral sensitizasyon
- 5- Spinal kordaki inen modulatuar ağrı yollarındaki değişiklikler(105).

2.2.7. Nöropatik ağrının immünolojik komponenti

Nöropatik ağrı, periferik ya da santral sinir sisteminde izlenen yapısal bozukluklar nedeni ile ortaya çıkan kompleks ve kronik bir ağrıdır. Guillain Barre ve multiple skleroz gibi otoimmün özellik taşıyan sinir sistemi hastalıklarında nöropatik karakterde ağrı izlenmektedir. Bu süreçte immün sistemin her basamakta rol aldığı düşünülmektedir. İmmün sisteme ait hücrelerin aktivasyonu ve hasarlı bölgede toplanmaları ile nöropatik ağrı arasında ilişki vardır(106). Nöropatik ağrıda rol alan mediyatörler ve hücreler; makrofajlar, T hücreler, mast hücreleri, kalsitonin gen related peptid (CGRP), substans P, nitrik oksit, nöroregülin, sinir büyüme faktörü, glial line derived neurotrophic factor, nörotropinler, sitokinler (TNF alfa, matriks metalloproteinazlar, Interlokin 1, Interlökin 6), bradikinin, serotonin, prostoglandinler olarak sıralanabilir(108).

2.2.8. Nöropatik ağrı semptomları

Sinir sistemi hasarını takiben ortaya çıkan değişik patofizyolojik mekanizmalar nöropatik ağrı semptomlarına ve nöropatik ağrı sendromuna yol açar(108).

Nöropatik ağrı semptomları (Tablo 1) ve klinik özellikleri:

- Kalite: yanıcı, bıçak saplanır tarzda, elektrik çarpar gibi, künt, sızlayıcı, zonklayıcı, derin ağrı
- Şiddet: hafiften çok şiddetli ağrıya dek değişen şiddette
- Ağrının paterni: sürekli, uzun- kısa süreli, saplanıcı-şimşek çakar tarzda anlık, saniyeler süren ağrı, keskin ağrı
- Negatif sensoriyel semptomlar: duyu kaybı ile giden; hipoestezi, hipoaljezi, uyuşma
- Pozitif sensoriyel semptomlar:
 - o spontan ağrı; paresteziler iğnelenme, yanıcı ağrı, keskin ağrı, elektrik çarpar gibi
 - o uyarılmış ağrı; alodini, hiperaljezi(109)

Tablo1: Nöropatik ağrı semptomları (108)

Semptom	Mekanizma
Parestezi	Ektopik deşarj
Dizestezi	Ektopik deşarj, santral sensitizasyon
Elektrik çarpar gibi saplanıcı	Ektopik deşarjlar, inhibitör mekanizmaların kaybı
Hiperaljezi	Periferik ve santral sensitizasyon
Allodini	Santral sensitizasyon (a beta liflerine karşı), santral reorganizasyon, inhibitör mekanizmaların kaybı
Hiperpati	Perifeirk ve santral sensitizasyon, inhibitör mekanizmaların kaybı
Sürekli spontan ağrı(yanıcı)	Periferik sensitizasyon, ektopik deşarj, inhibitör mekanizmaların kaybı

2.2.9. Nöropatik ağrı ve komorbidite

Nöropatik ağrıya eşlik eden uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete gibi farklı hastalıkların olması, hastalığın sürecini ve tedaviye olan cevabını

etkilemektedir. Hem nöropatik ağrı hem de ona eşlik eden hastalıkların altında yatan fizyopatolojik mekanizmalar benzer özellikler gösterir. Nöropatik ağrısı olan bir hastanın uyku ve duygu durum bozukluklarının bazılarının tedavisinde etkin olan antidepresan ve antiepileptik ilaçlardan nöropatik ağrı tedavisinde de fayda sağlanır(110).

2.2.9.1. Nöropatik ağrı ve Uyku

Sağkalım ile doğrudan bağlantısı olan uykunun periyodik olarak birbirini izleyen iki değişim dönemi vardır. Bunlar hızlı göz hareketlerinin olduğu REM (rapid eye movements) ve olmadığı nonREM (NREM) dönemleridir. Ortaya çıkan elektroensefalografik (EEG) değişimlere dayanarak sağlıklı bireylerde önce 4 evreden oluşan NREM dönemi görülür. İlk iki evre yüzeysel, son iki evre derin uyku dönemini oluşturur. Bu evreden sonra REM evresi görülür. Sağlıklı erişkin bireylerde NREM uykunun %75'ini, REM dönemi %25'ini oluşturmaktadır. Gece uykusu boyunca uykunun süresine bağlı olarak her biri yaklaşık 90-120dakika süren 3-6 arasında NREM-REM dönemleri oluşur. Uykunun ilk üçte birinde NREM'in derin basamakları egemen durumdadır. Uykunun ortasında ve ikinci yarısından yavaş dalgalı uyku süresi kısılır, REM dönemi süresi uzar(111).

Uyku-uyanıklık kontrolü beyin sapı çıkan retiküler aktive edici sisteminin(ARAS) spesifik nöronal grupları tarafından oluşturulur:

- 1- pedünkülopontin nukleus (kolinerjik)
- 2- laterodorsal tegmental nükleuslar (kolinerjik)
- 3- lokus sereleus (nonadrenerjik)
- 4- rafe nükleusları (serotonerjik)

ARAS; intralaminar talamik nükleuslar, posterior hipotalamus, bazal ön beyine projeksiyon yaparlar. Uyku- uyanıklık döngüsünde yer alan diğer nörotransmitterler:

- 1- histamin (tuberomamiller nükleus): tetikte olma ve uyanıklığı artırır
- 2- dopamin (ventral tegmental alan): uyanıklığı artırır
- 3- hipokretin(dorsolateral hipotalamus): uyanık olma halini artırır
- 4- uykuyu arttıran nörokimyasallar: γ amino bütirik asit (GABA)(ventrolateral preoptik alan), galanin, adenosin, sitokinler (interlokinler, C-reaktif protein, tümör nekroz faktör α), prostaglandin D2,

delta uykusu indükleyen peptid, muramil peptidler, büyüme hormonu salgılatıcı faktör, kortistatin, opioid peptidleri.

Kronik ağrısı olan hastaların %70'inden fazlası uyku bozukluğuna rastlanmaktadır. Kronik ağrısı olan hastalarda yapılan bir anket çalışmasında, bu hastaların çoğunluğu uyku bozukluğunun ana sebebini çektikleri ağrıya dayandırmaktadır(111). Nöropatik ağrılı hastalarda en sık görülen uyku hastalıkları insomnia ve gün boyu artmış uyku halidir. Bu hastaların özellikle uykuya dalmakta, başlamakta ve uykuyu sürdürmekte güçlükleri olmaktadır(112). Uyku bozukluğu olduğunda ağrı eşiği düşmekte, kaslarda ağrı ve sertleşme olmakta ve bu durum nöropatik ağrıyı kötüleştirmektedir. Uyku bozukluğu olan nöropatik ağrılı bir hasta değerlendirilirken önce ağrı durumu ele alınmalı, ardından uyku problemi üzerine yoğunlaşılmalıdır. Nicelik ve nitelik olarak doğru bilgilere uyku bozukluklarını değerlendirebilen Türkçe güvenilirlik ve geçerlilikleri yapılmış Pittsburg uyku kalite indeksi (PUKİ), Epworth uykululuk ölçeği (EUS) sayılabilir(113).

2.2.9.3. Nöropatik ağrı ve komorbid psikiyatrik hastalıklar

Nöropatik ağrıya en sık eşlik eden psikiyatrik hastalıklar duygudurum ve anksiyete bozukluklarıdır. Bu hastalıklar ile nöropatik ağrı arasında karşılıklı bir etkileşim olup, birliktelikleri mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Hastanın uygun tedaviye rağmen ağrısının devam etmesi psikiyatrik bozukluklara olan yatkınlığı arttırmaktadır. Kronik ağrısı olanlarda depresyon oranları %22 ile %100 arasında bulunmuştur(114,115). Anksiyete bozukluğu olan hastaların ağrı eşiğinin değiştiği, ağrıya toleranslarının azaldığı ve ağrı ölçeklerinde daha kötü skorlar elde ettikleri saptanmıştır(116). Nöropatik ağrı ve komorbid psikiyatrik hastalıkların tedavisinin yapılabilmesi için tanıda kullanılacak Türkçe geçerlilik ve güvenilirlikleri yapılmış testlerden en sık tercih edilenleri Beck depresyon envanteri(BDI) ve Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğidir.

2.2.10. Nöropatik ağrı skalaları

Ağrı skalaları tek veya çok boyutlu ve kendi kendine değerlendirmeye veya gözleme dayalı skalalar şekilde sınıflandırılmaktadır. Klinik izlemde ağrının

başlangıçtaki yoğunluğunu ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amaçlanır. Ağrı değerlendirme yöntemleri(105).

- 1- Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri
 - a. Görsel analog skala
 - b. Sözel tarif skalaları
 - c. Sayısal değerlendirme skalaları
 - d. Yüz ifadesi skalası
 - e. Dermatomal ağrı çizimi
- 2- Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri
 - a. McGill ağrı anketi
 - b. LANNS ağrı anketi
 - c. Dartmouth ağrı anketi
 - d. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı
 - e. Karşıt yöntem karşılaştırması
- 3- Objektif kriterli ağrı derecelendirme yöntemleri
 - a. Davranışsal ölçümler
 - b. Fizyolojik ölçümler
 - c. Nörofarmakolojik yöntemler
 - d. Nörolojik ölçümler

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışmasına Kasım 2011- Şubat 2012 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Demyelinizan hastalık polikliniğinde takip edilen Multiple Skleroz(MS) hastalığı tanısı almış olan hastalar dahil edildi. Bu tez çalışması için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yazılı onamları alındı. Bu tez çalışması nedeniyle hastaların tedavilerine müdahale edilmedi.

3.1. Hasta Seçimi:

Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış; Relapsing remitting MS, primer progresif MS, sekonder progresif MS, relapsing progresif MS hastaları hastalık süresi, alınan MS tedavisi, yaş ve cinsiyet gözetilmeksizin ardışık olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

Son üç ay içinde akut atak tanısı ve tedavisi almış olanlar, ağrı veya uyku bozukluğu nedeniyle tedavi alıyor olanlar, analjezik özellikli ilaç kullananlar, uykuyu etkileyecek ilaç kullananlar, sistemik hastalığı veya MS dışında tıbbi problemi olanlar. Son 3 ay içerisinde uykuyu etkileyebilecek akut tıbbi problem yaşayanlar, ağrı eşiğini etkileyebilecek durumlara sahip olanlar değerlendirme dışı tutuldu.

Çalışmaya kesin MS tanısı olan 60 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim durumu, hastalık süresi, sigara kullanımı, MS tedavisi için kullandıkları ilaçlar, kranial MR bulguları, nörolojik muayene bulguları kaydedildi. Sağlıklı gönüllü grubuna bilinen kronik sistemik hastalığı ve düzenli ilaç kullanımı olmayan, ağrı şikayeti bulunmayan sağlıklı bireyler dahil edildi. Kontrol grubu belirlemede hasta grubu ile benzer yaş sınırlarında olma özelliği dikkate alındı.

Hastaların mevcut özürlülük durumları Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (Expanded disability status scale-EDSS) ile belirlendi. Fonksiyonel

bağımsızlık ölçeği ve SF 36 formu ile hastalığa bağlı fonksiyonel kapasite ve bağımsızlık ölçeklendirildi.

3.2. SF-36 Yaşam kalitesi Ölçeği:

SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin temeli olan 1988 yılında geliştirilen MOS-20 (Medical Outcomes Study-20 Question Short Form Survey) anketi, Ware ve Sherbourne tarafından klinik uygulama ve araştırmalarda, sağlık politikalarının değerlendirilmesinde ve genel populasyon incelemelerinde kullanılmak üzere 1989 yılında geliştirilmiştir(117). Yaşam kalitesi ölçekleri içinde jenerik ölçüt özelliğine sahip ve geniş açılı ölçüm sağlayan Kısa Form-36 (Short-Form Health Survey, SF-36) şeklinde, Rand Corporation tarafından 1992 yılında tekrar düzenlenmiş ve kullanıma sunulmuştur(118). SF-36, ilk kez 1999 yılında Koçyiğit ve ark. tarafından, geçerliliği yapılarak Türk toplumuna uyarlanmıştır. Ölçekte son dört hafta içinde sağlıktaki değişim algısını ve son bir hafta içinde sağlıktaki değişim algısını içeren maddeler bulunmaktadır(119,120). Klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmaya uygun, kısa ancak kapsamlı, psikometrik özellikleri açısından güçlü bir genel sağlık anketidir. Ölçek adından da anlaşılacağı gibi 36 madde içermekte, fiziksel ve mental komponentlerden oluşmaktadır. Üç ana başlık (fonksiyonel durum, esenlik, genel sağlık anlayışı) ve 8 sağlık kavramını (fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol fonksiyon, emosyonel rol fonksiyon, mental sağlık, zindelik, yorgunluk, ağrı, (genel bakış acısı) değerlendiren çok başlıklı skala şeklindedir(117).

3.3. Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ):

FBÖ; Fonksiyonel yetersizlik seviyesini belirleyen ölçek, kendine bakım (42 puan), sfinkter kontrolü (14 puan), transfer (21 puan), hareket (14 puan), iletişim (14 puan) ve sosyal algı (21 puan) olmak üzere 6 kategori ve toplam 18 aktiviteyi değerlendirmektedir. Skorlama 18-126 arasında değişmektedir. Her aktivite için 7 puanlı bir ölçek kullanılmaktadır. FBÖ, iki alt ölçüme ayrılmıştır. Motor FBÖ 13 fonksiyonel aktiviteden, bilişsel FBÖ ise 5 bilişsel aktiviteden oluşur. FBÖ'ne göre hastaların özürlülük durumu yüksek, orta ve düşük özürlülük seviyesi şeklinde gruplandırılmıştır. Toplam FBÖ skoru 36 puan ve altındaysa yüksek, 37-72 puan

arasındaysa orta, 73 puan ve üzerindeyse düşük özürlülük düzeyi şeklinde tanımlanmaktadır(121).

3.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi ve Epworth Uykululuk Skalası:

MS hastalarının uyku kalitelerini değerlendirmek amacıyla Ağargün ve ark. tarafından Türkçe'ye uyarlanan, geçerlilik ve güvenilirliği yapılan Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) kullanıldı(122). Ayrıca gündüz aşırı uykululuk değerlendirmesi için tüm dünyada standart olarak kullanılan Epworth Uyku Skalası (EUS) kullanıldı(123).

PUKİ son bir ay süresindeki uyku kalitesini değerlendirmektedir. PUKİ toplam 24 soru içerir, bunların 19 tanesi öz bildirim sorusu 5'i ise eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanan sorulardır. Öz bildirim soruları uyku kalitesi ile ilgili değişik faktörleri içerir. Bunlar uyku süresinin, uyku latansının ve uyku ile ilgili özel soruların sıklık ve şiddetinin tahmini ile ilgilidir. Puanlamaya katılan 18 madde, 7 bileşen puanı şeklinde gruplandırılmıştır. Bileşenlerin bazıları tek bir madde ile belirtilmekte, diğer bazıları ise birkaç maddenin gruplandırılması ile elde edilmektedir. Her bir madde 0 -3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşen puanının toplamı, toplam PUKİ puanını verir. Toplam puan 0- 21 arasında bir değere sahiptir. Toplam puanın yüksekliği, uyku kalitesinin kötü oluşuna işaret eder. Toplam puan 5'ten fazla olduğunda uyku kalitesinde bozukluktan bahsedilir. Çalışmamızda da toplam puanı 5'ten az olanlar “normal” olarak kabul edildi(122,124,125).

EUS' da sekiz adet günlük aktivite esnasında uykuya yatkınlık sorgulanmaktadır. Bu durumlarda hastaların uykuya dalma olasılıklarını sıfır ile üç arasında derecelendirmeleri istenmiştir. Daha sonra derecelendirme sonuçları toplanarak en yüksek 24 puan olabilen toplam değer hastanın Epworth uykululuk skoru olarak belirlenmiştir. Toplam puanın 10 puanın üzerinde olması uyku kalitesinin kötü oluşuna işaret eder(123).

3.5. McGill- Ağrı Anketi:

Çalışmaya alınan gönüllülerin ağrı profillerinin değerlendirilmesi için çok boyutlu ağrı değerlendirme testlerinden McGill ağrı değerlendirme anketi kullanıldı. -McGill- Ağrı Anketi (MPQ), ilk kez Melzack ve Katz tarafından ilk kez 1971’de

geliştirilmiştir(126). Dört bölümden oluşur. MPQ'nun ilk bölümünde, hastanın ağrısının etkilediği vücut bölgesi veya bölgelerini işaretlemek üzere ön ve arkadan görünümü çizilmiş iki vücut resmi vardır. Hastanın ağrısının yerini, vücut şeması üzerinde işaretlemesi ve ağrı derinden geliyorsa 'D' vücut yüzeyinde ise 'Y' harfi ile belirtmesi istenir. İkinci bölümde ağrınız neye benziyor sorulur. Ağrıyı duyuşsal algısal ve değerdendirme yönünden tanımlayan 2 ile 6 arasında değışen tanımlayıcı kelimenin yer aldığı 20 kelime grubu vardır. İlk 10 kelime grubu duyuşsal boyutu, sonraki 5'i algısal boyutu, 16. grup değerdendirmeyi, son dört grup ise ağrının farklı yönlerini gösteren çok yönlü kelimelerden oluşur. Hasta kendine uygun olan gruptan uygun olan kelimeleri işaretler. Her gruptan uygun olan bir kelime işaretlenebilir veya eğer uygun değilse grup tümüyle geçilebilir. üçüncü bölümde, ağrının zamanla ilişkisi sorulur. Ayrıca ağrıyı nelerin azaltıp nelerin artırdığı sorulur. Dördüncü bölümde ise; hastadan ağrı şiddetini belirlemeye yönelik sorular sorulur. Ağrı şiddetini tanımlayan kelimelerden oluşan bir derecelendirme skalası üzerinde değerdendirilir. McGill- Ağrı Anketinin Türkçe'ye geçerlilik ve güvenilirliği Kuğuoğlu ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılmıştır(127).

3.6. Beck Depresyon Envanteri:

Psikiyatrik komorbidite varlığı Beck depresyon envanteri ile değerdendirildi. Beck depresyon envanteri (BDI), depresyon derecesini belirlemek için kullanılmıştır. BDI'nın Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirliği Hisli tarafından yapılmıştır(128). Ölçekte her madde 0-3 arasında puan alır. Alınabilecek en yüksek puan 63'tür. On sekiz ve üzerinde olan puanlar orta ve ileri derecede depresyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir.

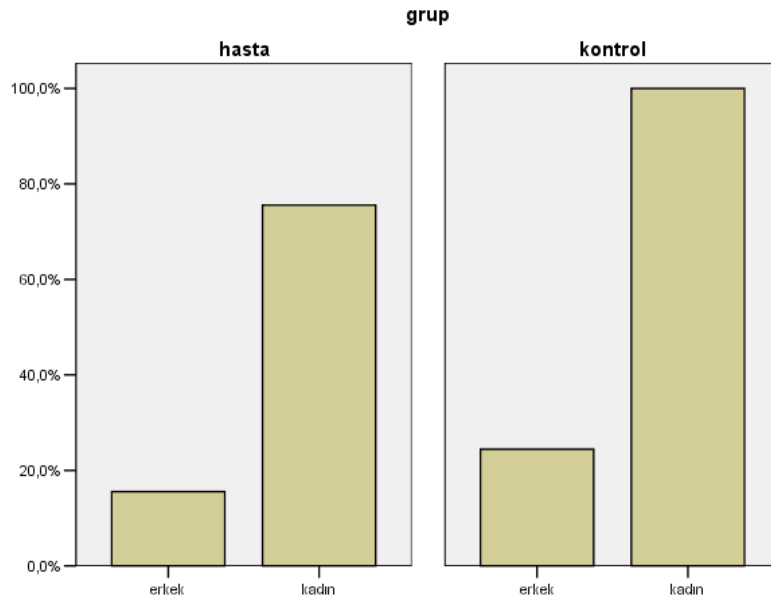
3.7. İstatiksel analiz:

Bu çalışma Statistical Package for the Social Sciences 15 kullanılarak değerdendirilmiştir. Hasta ve sağlıklı gönüllü gruplarındaki katılımcıların test sonuçları grup özellikleri ve gruplar arası özellikler karşılaştırılarak incelendi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak t-testi ile analiz edildi. Bütün değışkenler için Kolmogorov Smirnov testi ile normal dağılım incelendi. Normal dağılım gösteren değışkenler için Student's t test yapıldı. Tek yönlü varyans analizinde değışkenler

arası ilişki student t ve ki kare testiyle gösterildi; Depresyon, ağrı varlığı ve uyku kalitesi bağımsız değişken olarak kabul edilerek multivariate analiz yapıldı.

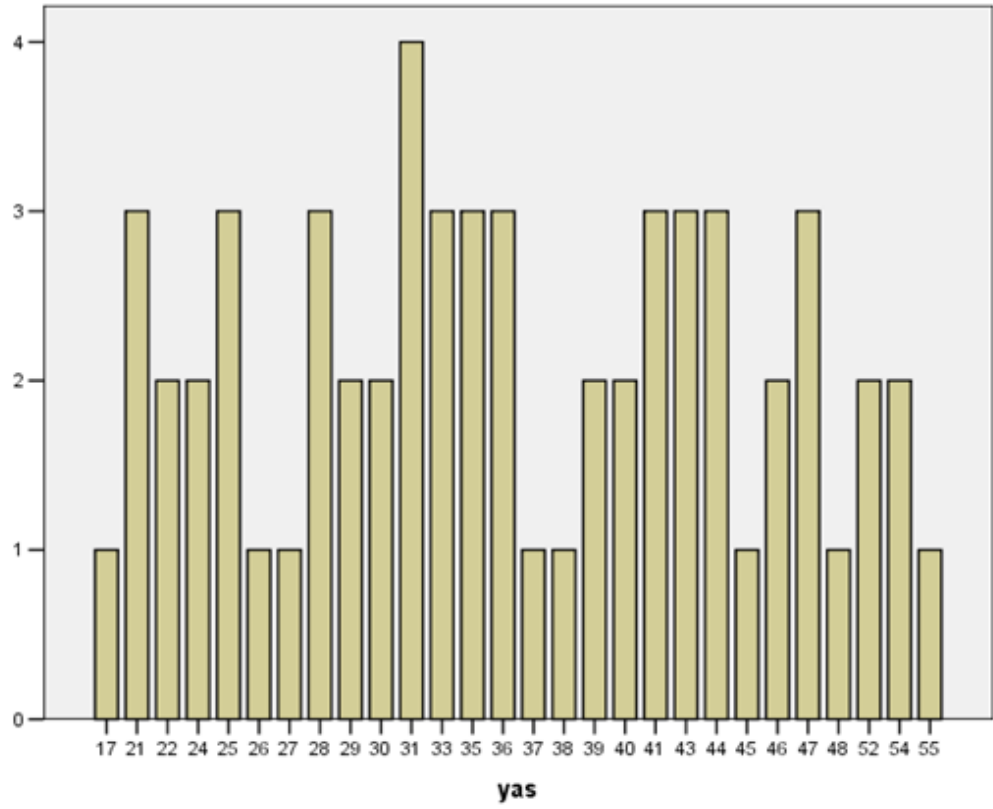
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 90 bireyin (60 hasta ve 30 kontrol) %24.4'ü erkek, %75,6'sı kadındı. Kontrol grubunun %73.3'ü kadın, %26.7'si erkek, hasta grubunun %76.7'si kadın, %23.3'ü erkekti (Grafik 1).

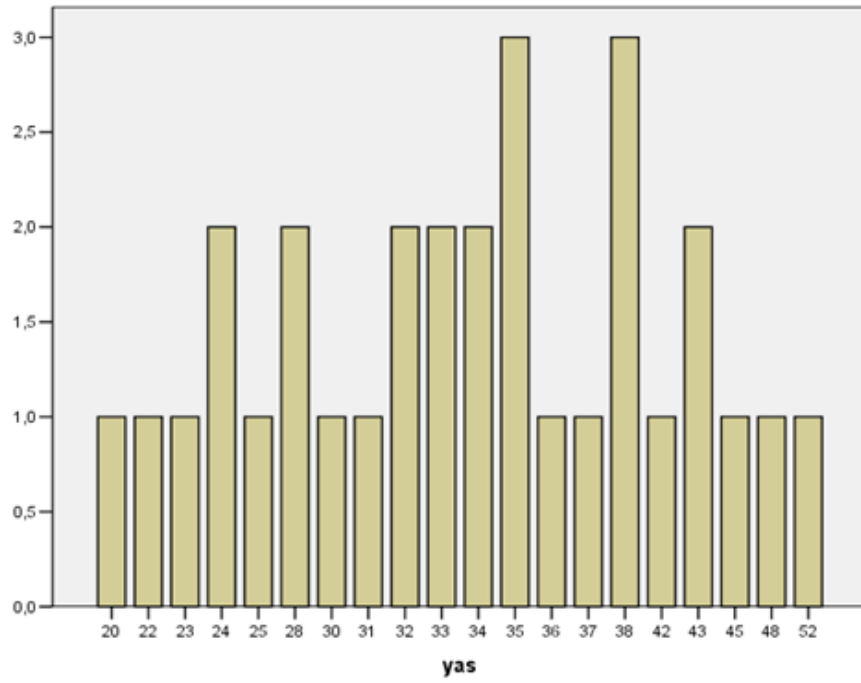


Grafik 1: Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı

Yaş ortalaması hasta grubunda 35.80 ± 9.679 iken kontrol grubunda 33.93 ± 7.834 idi (Grafik 2 ve 3). Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0.063$).

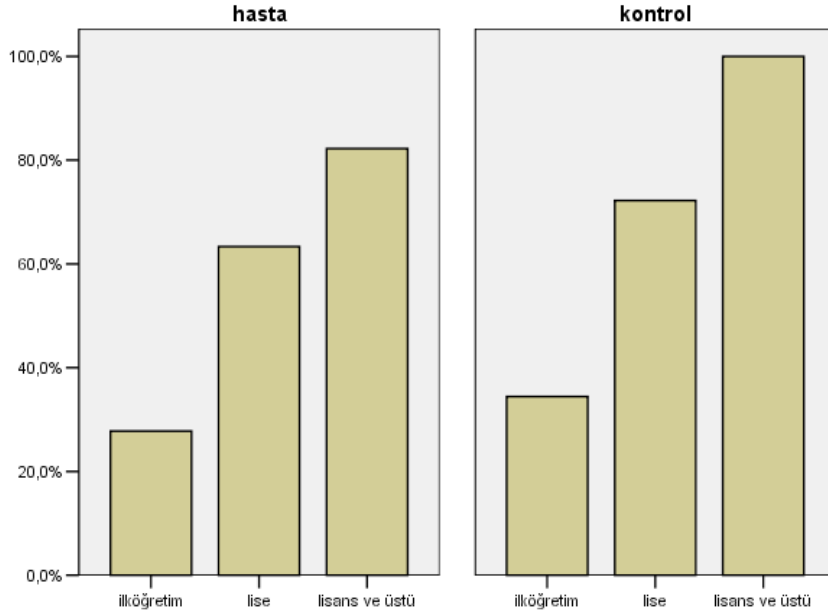


Grafik 2: Hasta grubunda yaş dağılımı



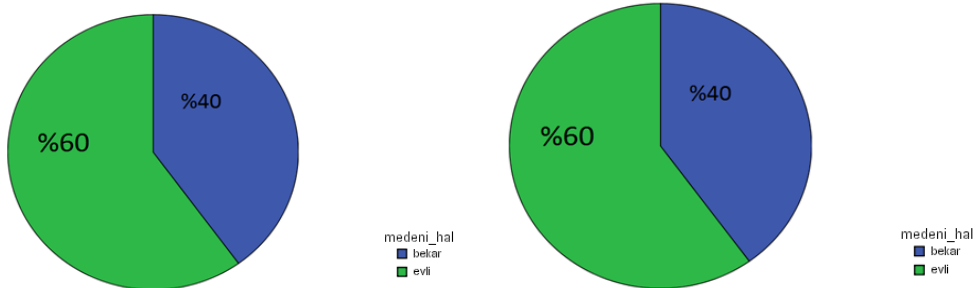
Grafik 3: Kontrol grubunda yaş dağılımı

Eğitim durumu; hasta grubunda %41 ilköğretim, %43.3 lise, %15 lisans ve üstü iken kontrol grubunda %20 ilköğretim, %26,7 lise, %64 lisans ve üstü idi (Grafik 4). Eğitim durumu açısından hasta ve kontrol gruplarının dağılımları farklılık gösteriyordu (p: 0.001).



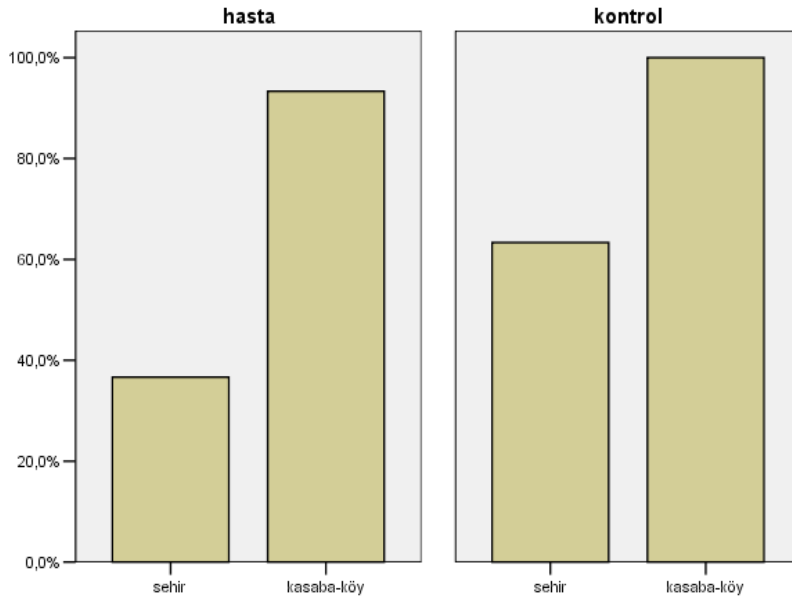
Grafik 4: Hasta ve kontrol gruplarında eğitim durumu

Medeni hal, hasta ve kontrol grubunda %60 evli, %40 bekar şeklindeydi (Grafik 5 ve 6).



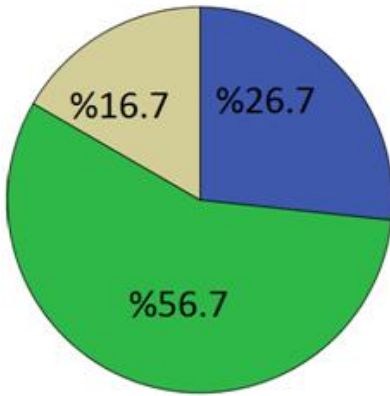
Grafik 5: Hasta grubunda medeni durum Grafik 6: kontrol grubunda medeni durum

Yaşadığı yer; hasta grubunda şehir %55.0, kasaba-köy %45.0. Kontrolde grubunda %80 şehir merkezi %20 kasaba-köy idi (Grafik 7). Hasta ve kontrol grupları yaşanılan yerlerin dağılımı açısından farklılık gösteriyordu (p=0.022).

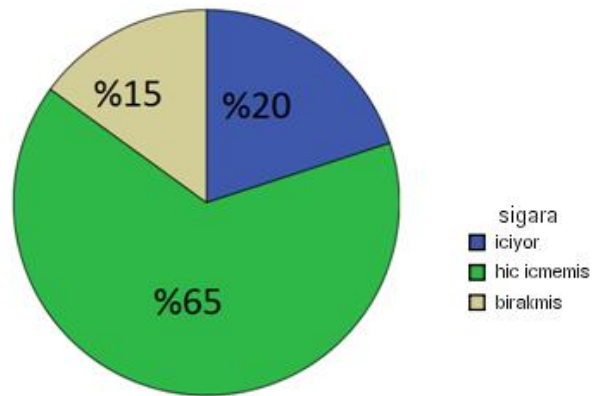


Grafik 7: Hasta ve kontrol gruplarında yaşanan yer

Sigara içme oranları, hasta grubunda %20 içiyor, %15 bırakmış, %65 hiç içmemiş. Kontrol grubunda %26.7 içiyor, %16.7 bırakmış, %56.7 hiç içmemişti (Grafik 8 ve 9). Sigara içme açısından, hasta grubu ile kontrol grubu farklı değildi ($p:0.71$).

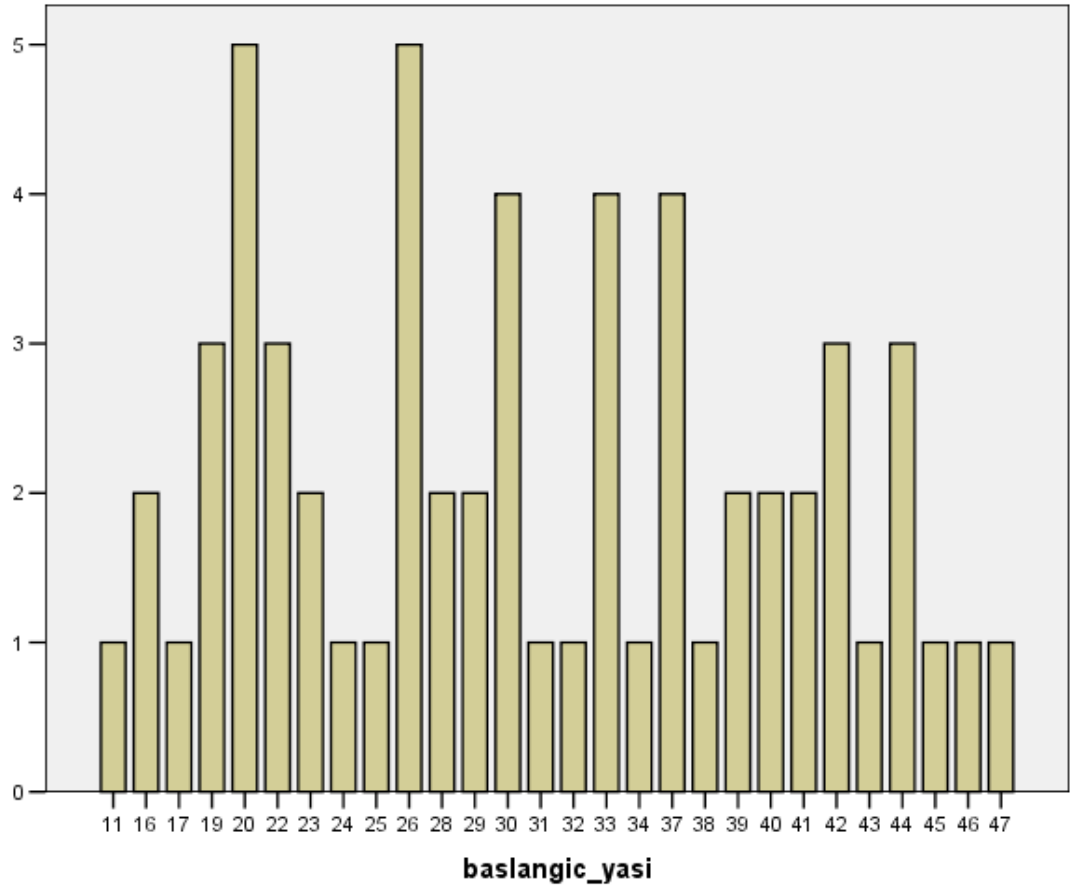


Grafik 8: hasta grubunda sigara içme



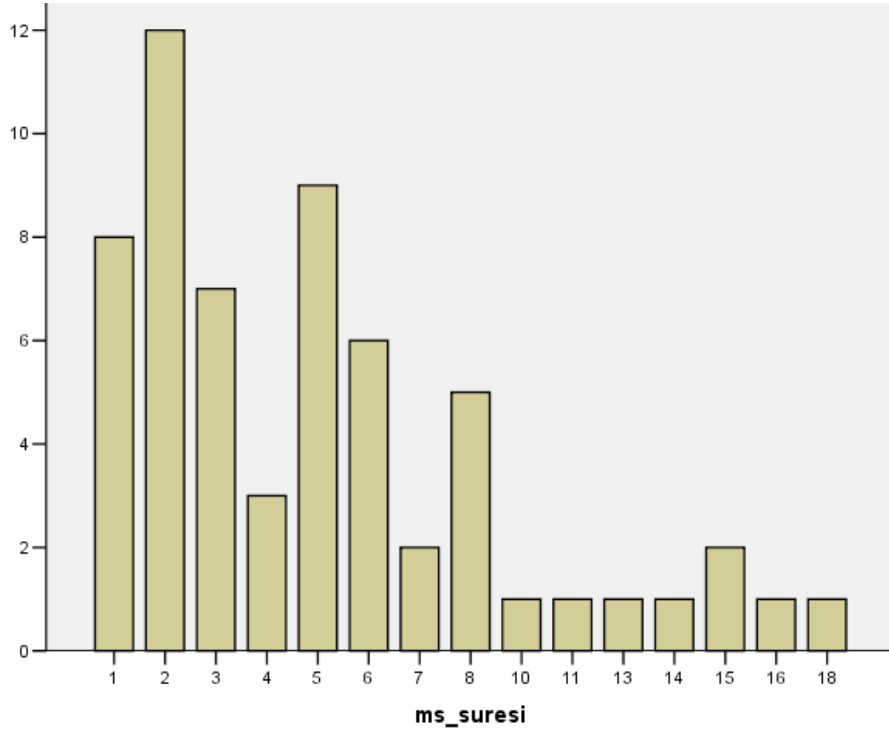
Grafik 9: kontrol grubunda sigara içme

Çalışmaya alınan hastalarda MS başlangıç yaşı en az 11, en çok 47 idi. Ortalama yaş 30.6, std sapma 9.28 idi.



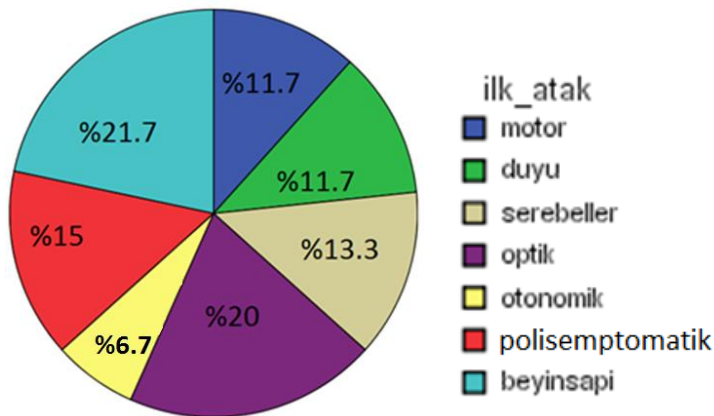
Grafik 10: MS hastalık başlangıç yaş dağılımı

Hasta grubunda, MS hastalık yılı en az 1, en çok 18 yıl, ortalama 5.2 ± 4.15 idi (Grafik 11).



Grafik 11: MS hastalık yılı

60 hastanın 51'inde (%85) MS başlangıcı monosemptomatiktir. 13 hasta (%21.7) beyinsapı tutulumu, 12 hasta (%20) optik, 8 hasta (%13.3) serebellar, 7 hasta (%11.7) duyu, 7 hasta (%11.7) motor, 4 hasta (%6.7) otonomik semptomlarla başlamıştı. 60 hastanın dokuzunda (%15) ise polisemptomatik başlangıçlıydı (Grafik 12 ve Tablo 2).



Grafik 12: Başlangıç semptomlarının dağılımı

Tablo 2: Başlangıç semptomlarının dağılımı

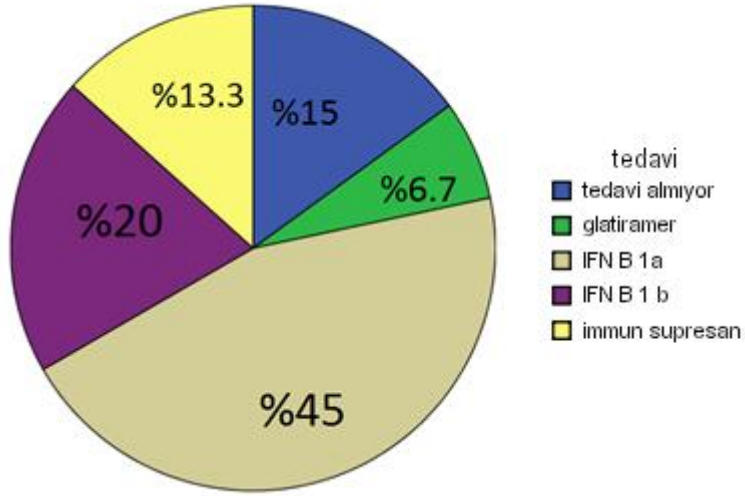
Monosemptomatik başlangıç olanları semptomlara göre dağılımı	
Beyin sapı	%21.7
Optik	%20
Serebellar	%13.3
Motor	%11.7
Duyu	%11.7
Otonomik	%6.6
Toplam	% 85

MS hastalarında hastalık süresince görülen atakların özellikleri; %13.3 (8 hasta) sadece motor atak,%5 (3 hasta) sadece optik, %3.3 (2 hasta) sadece duyuusal atak yaşamışken %78.3 kombine sistem tutulumlu atak yaşamıştı. Sadece otonomik ve sadece beyin sapı tutulumlu atak yaşayan hasta yoktu (Tablo3).

Tablo 3: MS hastalık süresince görülen atakların özellikleri

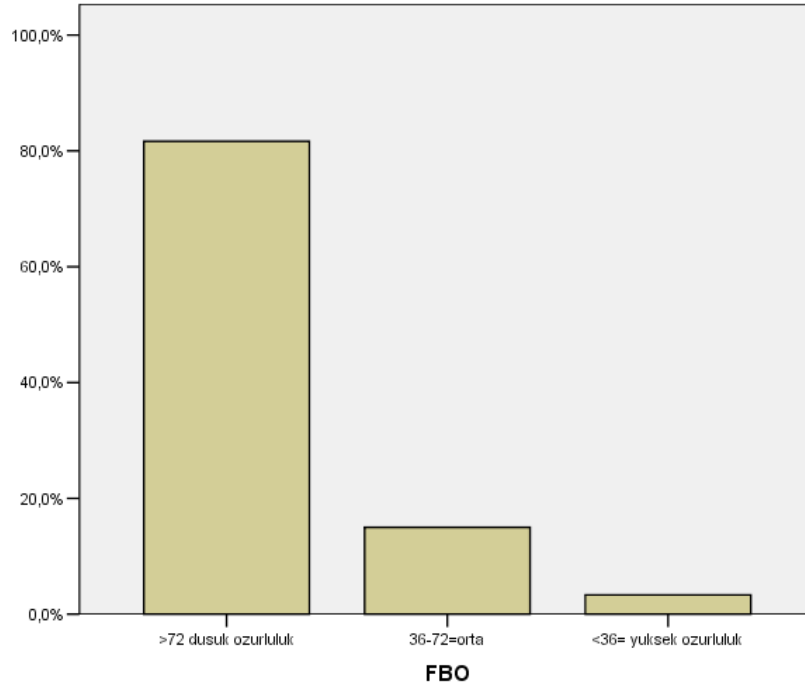
ATAK	Sıklık	Yüzde(%)	Toplam yüzde(%)
Motor	8	13,3	13,3
Duyu	2	3,3	16,7
Optik	3	5,0	21,7
Kombine	47	78,3	100,0
Toplam	60	100,0	

Hasta grubunda MS tedavisinde, %6.7 (4 hasta) glatiramer asetat, %45 (27 hasta) IFN b 1a, %20 (12 hasta) IFN b 1b, immün supresan %13.3 (8 hasta) tedavi alıyordu. %15 (9 hasta) ise MS profilaktik tedavisi almıyordu (Grafik 13).



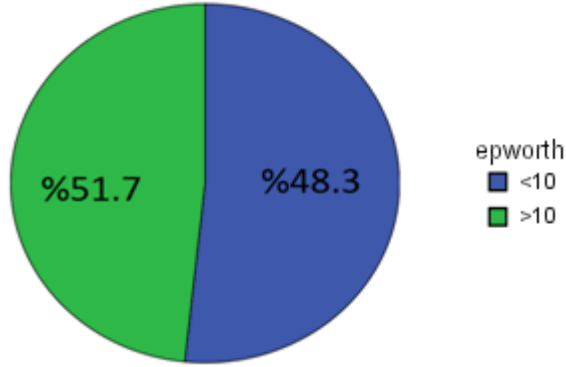
Grafik 13: Tedavi dağılımı

FBÖ değerlendirmesinde 49 hasta (%62) düşük özürlülük, 9 hasta (%15) orta özürlülük, 2 hasta (%3.3) yüksek özürlülük grubundaydı (Grafik 14).



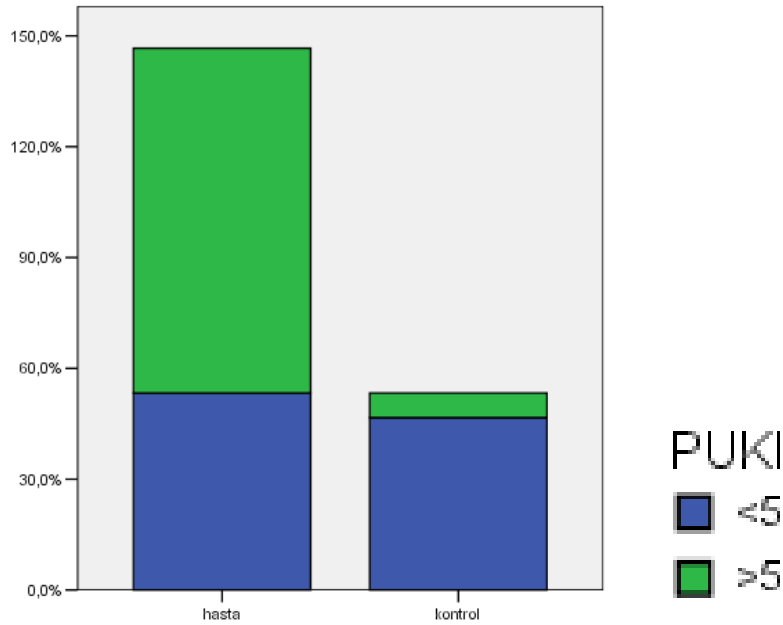
Grafik 14: FBÖ özürlülük oranları

Epworth skalası gündüz uykululuk incelemesinde, hasta grubunun %51.7'si normal, %48.3'ü patolojik olarak değerlendirildi. Kontrol grubu ise %100 normal olarak bulundu (Grafik 15).



Grafik 15: Hasta grubunda gündüz uykululuk sıklığı

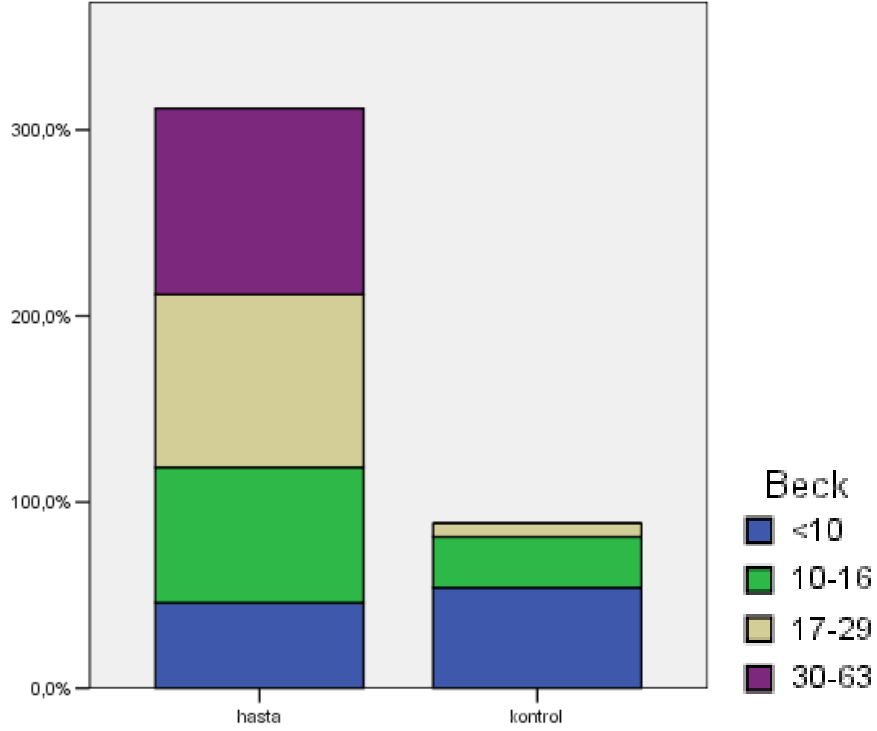
PUKI değerlendirmesinde hasta grubunun %53.3 normal, %46.7'si patolojik olarak değerlendirilirken, kontrol grubunun %93.3 normal, %6.7 patolojik bulundu (Grafik 16).



Grafik 16: Hasta ve kontrol gruplarında PUKI değerlendirmesi

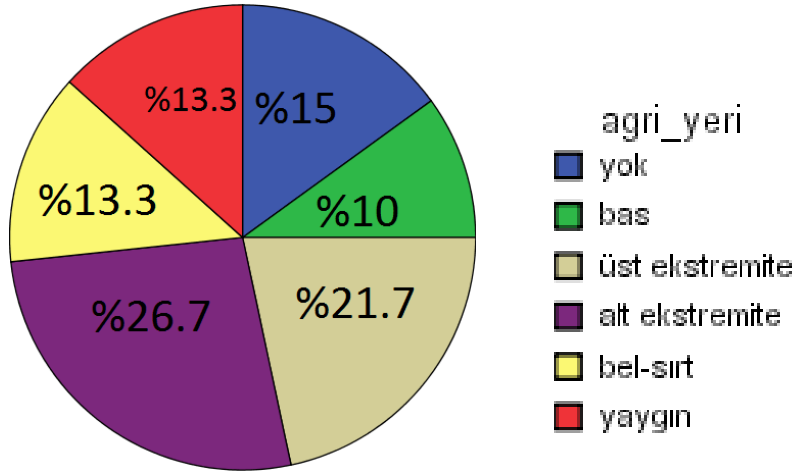
Beck depresyon envanteri sonuçlarına göre, hasta grubunda %28.3 (17 hasta) depresyon yok, %40.0 (24 hasta) hafif depresyon, %21,7 (13 hasta) orta derecede

depresyon, %10 (6 hasta) ağır depresyon yaşıyor iken. Kontrol grubunda %66,7(20 hasta) depresyon yok, %30 (9 hasta) hafif depresyon, %3.3 (1 hasta) orta derecede depresyon yaşıyor idi (Grafik 17).



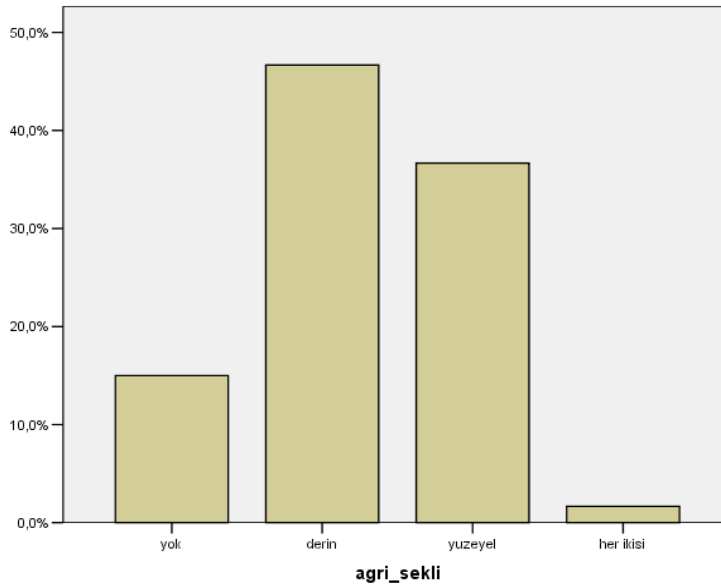
Grafik 17: Hasta ve kontrol gruplarında Beck depresyon envanteri skorları: <10: depresyon yok, 10-16:hafif, 17-29 orta, 30-63 ağır depresyonla uyumludur.

Hasta grubunda 51 hastanın (%85) ağrı şikayeti vardı. Ağrının yerinin dağılımı; %10 baş ağrısı(6 hastanın), %21.7 (13 hastanın) üst ekstremité, %26,7 (16 hastanın) alt eks, %13.3 (8 hastanın) sırt ve bel, %13.3(8 hastanın) yaygın tüm vücut ağrısı vardı (Grafik 18).



Grafik 18: Hasta grubunda ağrı lokalizasyonu dağılımı

28 hastanın %46,7 derin ağrı, 22 hastanın %36,7 yüzeysel ağrı, 1 hastanın %1.7 her iki türlü de ağrısı vardı (Grafik 19).



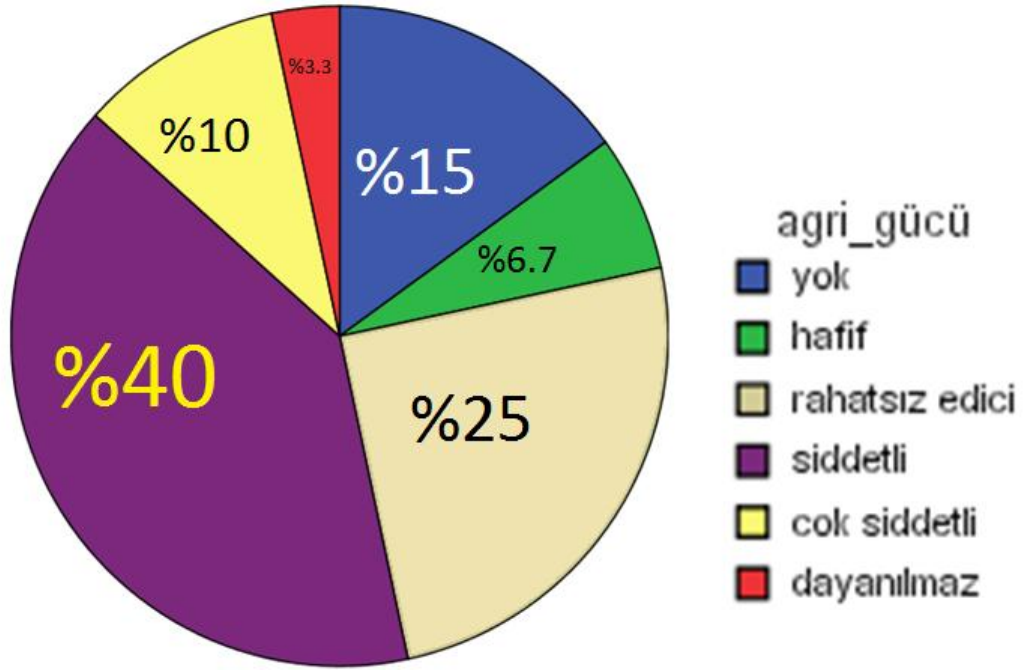
Grafik 19: Hasta grubunda ağrının şekli

Ağrının tarifini 18 hasta (%30) uyuşma-hissizlik, 9 hasta (%15) zonklayıcı, 7 hasta (%11.7) şimşekvari, 6 hasta (%10.0) künt, 3 hasta (%5.0) yanma, 3 hasta (%5.0) kasılma, 2 hasta (%3.3) burkucu, 1 hasta (%1.7) gergin, 1 hasta (%1.7) kesiliyor gibi, 1 hasta (%1.7) kaşıntı şeklinde belirtti (Tablo 4).

Tablo 4: Ağrı tarifi sıklıkları

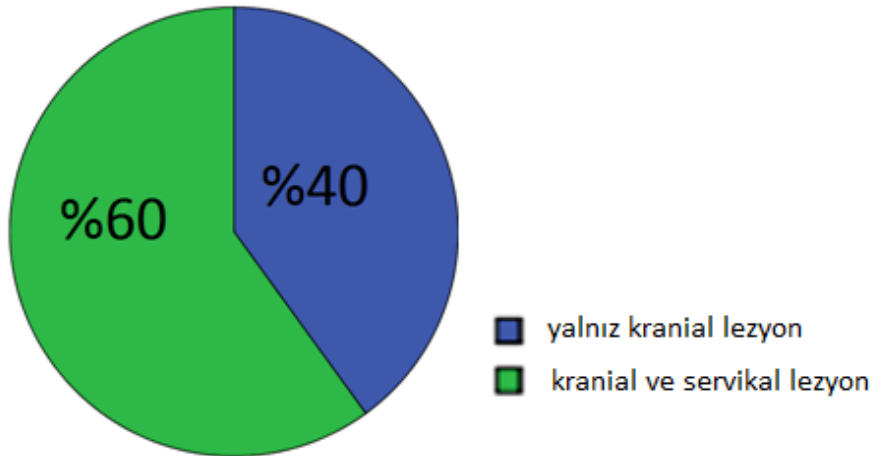
TABLO 4: Ağrının tarifi	
18 hasta (%30)	Uyuşma-hissizlik
9 hasta (%15)	Zonklayıcı
7 hasta (%11.7)	Şimşekvari
6 hasta (%10)	Künt
3 hasta (%5)	Yanma
3 hasta (%5)	Kasılma
2 hasta (%3.3)	Burkucu
1 hasta (%1.7)	Gerginlik
1 hasta (%1.7)	Kesiliyor gibi
1 hasta (%1.7)	Kaşıntı

20 hastanın (%33.3) ağrısı sürekli, 27 hastanın (%45) ritmik, 4 hastanın (%6.7) anlık ağrısı vardı. Ağrı şiddeti; 24 hastanın (%40) şiddetli, 15 hastanın (%25) rahatsız edici, 6 hastanın (%10) çok şiddetli, 4 hastanın (%6.7) hafif, 2 hastanın (%3.3) dayanılmaz derecedeydi (Grafik 20).



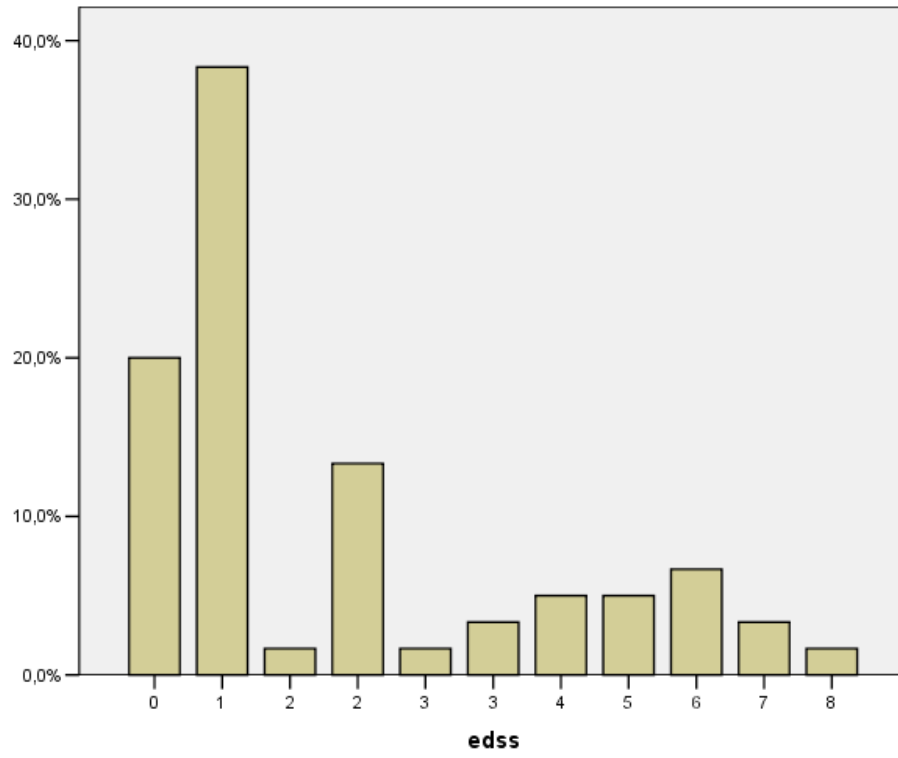
Grafik 20: Ağrının şiddetinin dağılımı

Kranial MRG'de; 24 hastanın (%40) sadece serebral lezyonu, 36 hastanın %60 hem serebral hem servikal lezyonu vardı (Grafik 21).



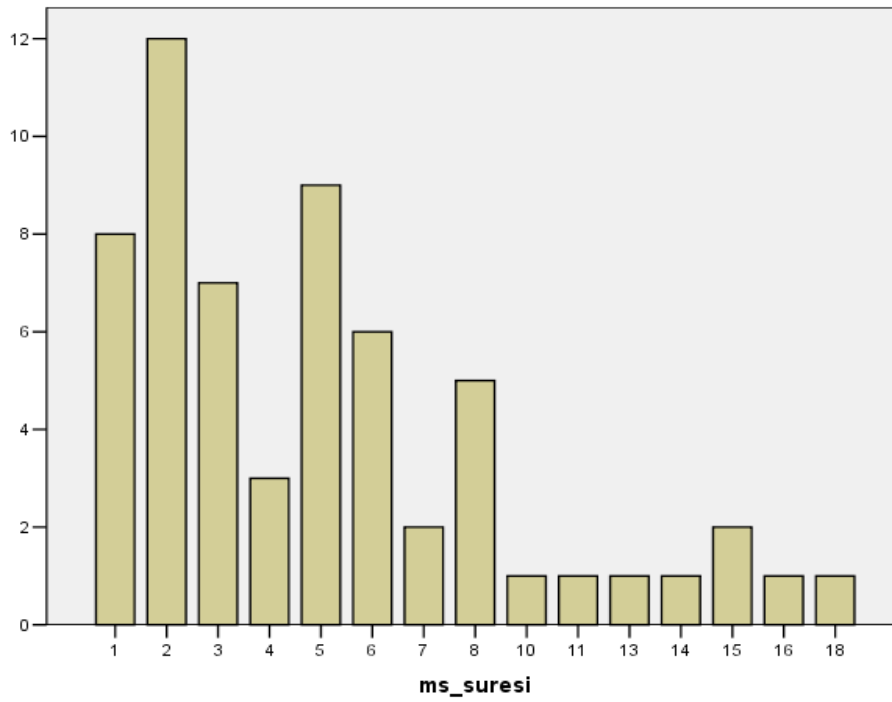
Grafik 21: MRG bulgularının dağılımı

Hasta grubunda EDSS ortalaması 2.03 +/- 2.109 idi (Grafik 22).



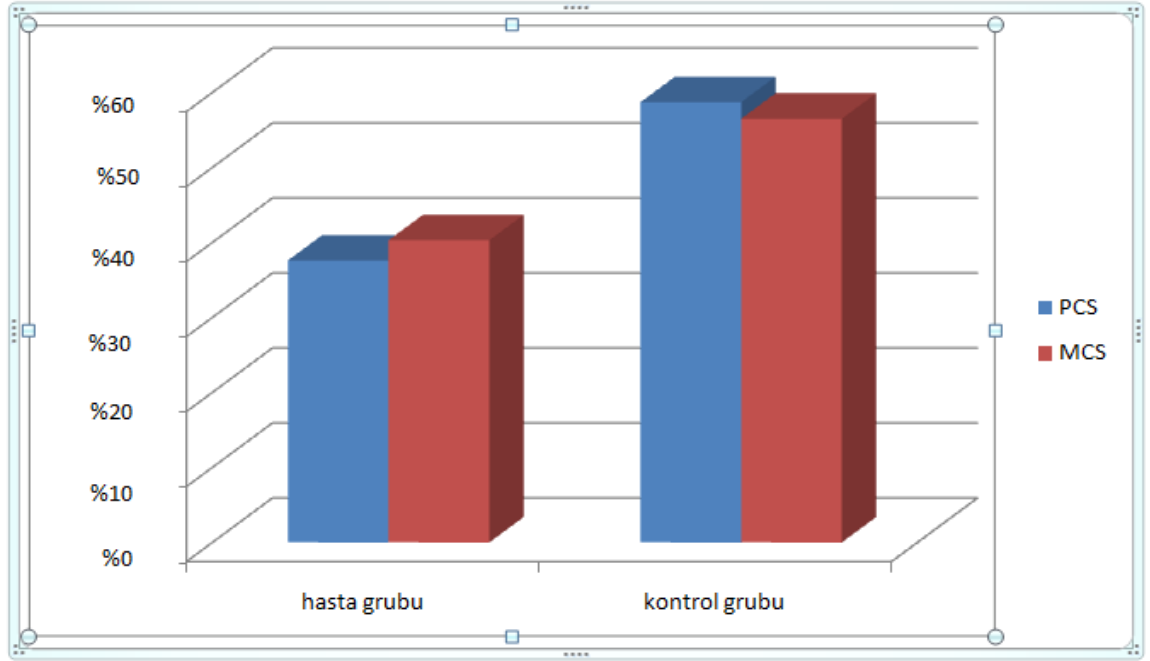
Grafik 22: Hasta grubunda EDSS puan dağılımı

MS hastalık yılı ortalama 5.20 ± 4.157 yılı (Grafik 23).



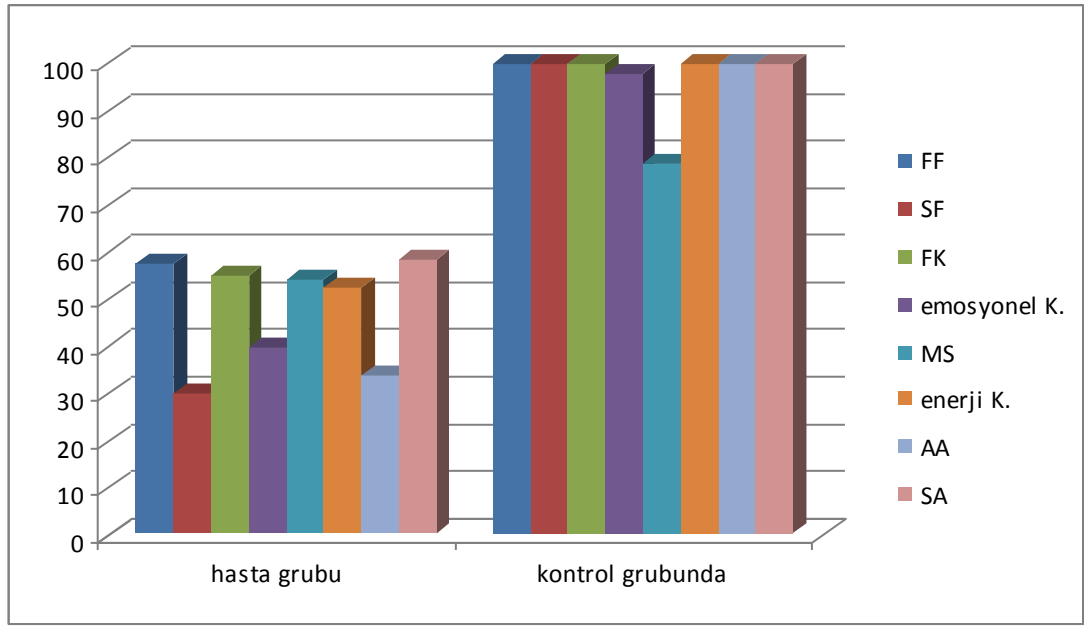
Grafik 23: MS hastalık yılı dağılım çizelgesi

SF 36, yaşam kalitesi belirleme ölçeğine göre PCS ortalaması hasta grubunda 37.697 ± 10.1153 , kontrol grubunda 58.737 ± 0.6077 idi. MCS ortalaması hasta grubunda 40.387 ± 6.2753 , kontrol grubunda 56.517 ± 1.8315 idi (Grafik 24).



Grafik 24: SF 36 skorları hasta ve kontrol grubu karşılaştırması.

Hasta grubunda SF 36 değerlendirmesinin alt gruplarının puanlaması; fiziksel fonksiyon min 0 max 100, ortalama 57.5 ± 40.2 ; sosyal fonksiyon min 0, max 100, ortalama 30.0 ± 43.86 ; fiziksel kısıtlılık min 20, max 100, ortalama 54.7 ± 17.24 ; emosyonel kısıtlılık min 10, max 72, ortalama 39.7 ± 14.93 ; mental sağlık min 25, max 80, ortalama 53.91 ± 13.18 ; enerji kapasitesi min 10, max 72, ortalama 52.29 ± 15.0 ; ağrı algısı min 0, max 100, ortalama 33.89 ± 46.12 ; sağlığın algısı min 20 max 84, ortalama 58.13 ± 13.92 idi (Grafik 25 ve Tablo 5).



Grafik 25: SF 36 skorları. FF: Fiziksel fonksiyon, SF: sosyal fonksiyon, FK: fiziksel kısıtlılık, emosyonel K.: emosyonel kısıtlılık, MSA: mental sağlık algısı, enerji K.: enerji kapasitesi, AA: ağrı algısı, SA: sağlık algısı

Tablo 5: hasta grubunda SF 36 yaşam kalitesi inceleme ölçeği puanları

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Fiziksel fonksiyon	60	,0	100,0	57,500	40,2060
Sosyal fonksiyon	60	,0	100,0	30,000	43,8603
Fiziksel kısıtlılık	60	20,0	100,0	54,767	17,2454
Emosyonel kısıtlılık	60	10,0	72,0	39,733	14,9200
Mental sağlık	60	25,0	80,0	53,917	13,1836
Enerji vitalite	60	25,0	100,0	52,292	15,0021
ağrı	60	,0	100,0	33,890	46,1287
Sağlığın algısı	60	20,0	84,0	58,133	13,9241
Valid N (listwise)	60				

Kontrol grubunda SF 36 değerlendirmesinin alt gruplarının puanlaması; fiziksel fonksiyon %100; sosyal fonksiyon %100; fiziksel kısıtlılık %100; emosyonel kısıtlılık min 92, max 100 ortalama 97.6 +- 2.37; mental sağlık min 65, max 90, ortalama 78.5 +- 6.45; enerji kapasitesi %100, ağrı algısı %100, PCS ortalama 58.73 +- 0.6, MCS ortalama 56.51 +- 1.83 idi (Tablo 6).

Tablo 6: Kontrol grubunda SF 36 yaşam kalitesi inceleme ölçeği puanları

	N	Minimu m	Maximu m	Mean	Std. Deviation
Fiziksel fonksiyon	30	100,0	100,0	100,000	,0000
Sosyal fonksiyon	30	100,0	100,0	100,000	,0000
Fiziksel kısıtlılık	30	100,0	100,0	100,000	,0000
Emosyonel kısıtlılık	30	92,0	100,0	97,600	2,3723
Mental sağlık	30	65,0	90,0	78,500	6,4527
Enerji vitalite	30	100,0	100,0	100,000	,0000
ağrı	30	100,0	100,0	100,000	,0000
Sağlığın algısı	30	72,0	100,0	88,000	5,5585
Valid N (listwise)	30	57,7	60,2	58,737	,6077
Fiziksel fonksiyon	30	51,3	60,4	56,517	1,8315
Sosyal fonksiyon	30				

Epworth skalasına göre gündüz uykululuğu incelendiğinde, hasta grubunda kadınların %45.7'sinde (21 hastada) var, %54.3'ünde (25 hasta) yok; erkeklerin %51.7sinde (8 hasta) var, %42.9'unda (6 hasta) yoktu.

Ağrı yeriyle gündüz uykululuğu arasında anlamlı ilişki saptandı: bel-sırt ağrısı olanlarda ve tüm vücutta yaygın ağrısı olanlarda Epworth testi patolojik puan aralığında bulundu (p:0.01). Ağrının zamansal yayılımıyla da Epworth puanı arasında ilişki gösterildi, ritmik ağrısı olan grupta gündüz uykululuğu daha çokken hiç ağrısı olmayan grupta gündüz uykululuğu da yoktu (p:0.09). Ağrı şiddeti “şiddetli” ve “çok şiddetli” olan grupta Epworth puanı yüksekti (p:0.014). Cinsiyet, eğitim durumu, medeni hal, yaşadığı yer, sigara içimi, kullanılan tedavi, MRG bulguları ve gündüz uykululuğu arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Epworth skalası ve PUKİ arasında tam korelasyon vardı (p:0.00). Epworth ve Beck depresyon ölçeği arasında anlamlı ilişki vardı (p: 0.006).

Gece uyku kalitesini değerlendiren PUKİ skoru patolojik olan 28 hastanın %75.i kadın, %25.i erkekti. PUKİ normal olan 32 hastanın %78.1'i kadın, %21,9'u erkekti. Cinsiyet ve PUKİ skoru arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0.05). PUKİ ile eğitim durumu, medeni hal, yaşadığı yer, sigara kullanımı, kullanılan tedavi, MRG bulgusu arasında ilişki yokken fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skoru ile ilişki vardı (p:0.038). (Tablo 7)

Tablo 7: FBO ve PUKİ skoru ilişkisini gösteren çapraz tablo

			PUKİ		TOPLAM
			<5	>5	
FBO	>72 düşük özurluluk	sayı	29	20	49
		% FBO	59,2%	40,8%	100,0%
		% PUKİ	90,6%	71,4%	81,7%
		% toplam	48,3%	33,3%	81,7%
	36-72=orta	sayı	3	6	9
		% FBO	33,3%	66,7%	100,0%
		% PUKİ	9,4%	21,4%	15,0%
		% toplam	5,0%	10,0%	15,0%
	<36= yüksek özurluluk	sayı	0	2	2
		% FBO	,0%	100,0%	100,0%
		% PUKİ	,0%	7,1%	3,3%
		% toplam	,0%	3,3%	3,3%
	TOPLAM	sayı	32	28	60
		% FBO	53,3%	46,7%	100,0%
		% PUKİ	100,0%	100,0%	100,0%
		% toplam	53,3%	46,7%	100,0%

PUKİ ve Beck depresyon ölçeği skoru ile anlamlı ilişki vardı (p:0.011). Ağrı yeri ile PUKİ skoru arasında da ilişki vardı. Bel-sırt ağrısı olanlarda ve yaygın vücut ağrısı olanlarda PUKİ skoru daha yüksekken ağrısı olmayanlarda gece uyku kalitesi iyiydi(p: 0.001). Ağrı şiddeti(p: 0.020) ve çeşidiyle(p:0.014) de anlamlı ilişki vardı. “çok şiddetli” ağrısı olanlarda ve “ritmik” ağrı varlığında gece uyku kalitesi daha bozuktu.

Kontrol grubunda da Beck depresyon ölçeği skoruyla PUKİ skoru arasında anlamlı ilişki vardı. (P:0.003). Epworth puanı tüm kontrol grubunda patolojik sınırın altındaydı.

Hasta grubunda, EDSS skoruyla fonksiyonel bağımsızlık incelendiğinde; düşük özurluluk grubundaki 49 hastanın EDSS skoru ortalaması 1.33 iken orta özurluluk grubunda 4.78, yüksek özurluluk grubunda 7.00'dı. Post hoc analizde anlamlı fark hafif özurluluk grubuyla orta ve yüksek özurluluk grupları arasındaydı(p:0.00).

Tek yönlü varyans analizinde ağrı varlığına etkili faktörler incelendiğinde; gece uyku kalitesi(p:0.002), gündüz uykululuğu(p:0.001), atak özellikleri(p:0.001), depresyon (p:0.01) ve MCS skorunun etkisi olduğu gösterildi. Atakları kombine sistem tutulumlu olanlarda ağrı %93.6 olarak bulundu. Günlük yaşam aktivitesinde bağımsızlık (p:0.475), sigara içme (p:0.320), cinsiyet (p:0.322), eğitim durumu (p:0.760), medeni hal (p:0.478), tedavi çeşidi(p:0.563) ile ağrı varlığı ilişkisinde anlamlılık gösterilemedi (Tablo 8).

Tablo 8: Ağrı varlığına etkili faktörler analiz tablosu

	AĞRI	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yas	yok	9	35,89	6,604	2,201
	var	51	35,78	10,177	1,425
ms_suresi	yok	9	3,33	2,398	,799
	var	51	5,53	4,328	,606
baslangic_yasi	yok	9	32,5556	5,59265	1,86422
	var	51	30,2549	9,79151	1,37109
PCS	yok	9	41,567	11,0769	3,6923
	var	51	37,014	9,8962	1,3857
MCS	yok	9	44,856	7,5709	2,5236
	var	51	39,598	5,7504	,8052
edss	yok	9	1,44	2,603	,868
	var	51	2,14	2,023	,283
yillik_atak_sayisi	yok	9	1,11	,333	,111
	var	51	1,25	,483	,068

Ağrı şikayeti olan grupta MS hastalık yılı ortalama 5.53 iken ağrısı olmayan grupta hastalık süresi ortalama 3.33 yıldır. MS süresi uzadıkça ağrıya daha sık rastlandı, ancak bu etki istatistiki olarak multivariate analizde anlamlı bulunmadı. Benzer şekilde başlangıç yaşının küçük olması, EDSS skorunun yüksek olması, yıllık atak sayısının fazlalığı da ortalama olarak ağrı oluşumunda etkili gibi değerlendirilse de multivariate analizde etkili bulunmadı. Multivariate regresyon analizinde enter metoduyla incelendiğinde MS hastalarında ağrıya sadece depresyon varlığının anlamlı derecede etkisi olduğu gösterildi(p:0.038). (Tablo 9)

Tablo 9: Ağrı varlığına etkili faktörlerin multivariate analizi

	B	S.E.	Wald	p	OR	95,0% güven aralığı	
						Lower	Upper
Step1(a) PUKI	-15,953	6197,719	,000	,998	,000	,000	.
Epworth	-18,113	6146,541	,000	,998	,000	,000	.
depresyon	-2,062	,995	4,295	,038	,127	,018	,894
MCS	-,120	,073	2,710	,100	,887	,769	1,023
Constant	41,074	8728,785	,000	,996	689011685431081000,000		

Tek yönlü varyans analizinde depresyon varlığıyla gece uyku kalitesi, gündüz uykululuğu, ağrı varlığı(p:0.001) ve PSC puanı (0.049), atak çeşidi(p:0.00) arasında ilişki gösterilmişken; bağımsızlık ölçeği(p:0.623), eğitim durumu(0.162), sigara içme(p:0.601), cinsiyet(p:0.614), medeni hal(p:0.434) kullanılan tedavi ile ilişki gösterilmemiştir. Multisemptomatik atağa sahip hastalarda depresyon görülme sıklığı(%80.9) daha fazla idi (Tablo 10).

Tablo 10: Depresyon varlığına etkili faktörlerin univariate analiz tablosu

	depresyon	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yas	yok	17	33,82	10,382	2,518
	var	43	36,58	9,399	1,433
ms_suresi	yok	17	4,00	2,646	,642
	var	43	5,67	4,560	,695
baslangic_yasi	yok	17	29,8235	9,32225	2,26098
	var	43	30,9070	9,36003	1,42739
PCS	yok	17	41,776	10,8679	2,6358
	var	43	36,084	9,4520	1,4414
MCS	yok	17	41,065	8,0502	1,9525
	var	43	40,119	5,5110	,8404
edss	yok	17	1,71	2,201	,534
	var	43	2,16	2,084	,318
yillik_atak_sayisi	yok	17	1,18	,393	,095
	var	43	1,26	,492	,075

Tek yönlü varyans analizinde saptanan ilişkili faktörler arasında enter metoduyla uygulanan logistik regresyon multivariate analizde depresyon varlığına ağrının istatistiksel olarak anlamlı derecede etkisi olduğu gösterildi.(p:0.038). (Tablo 11)

Tablo 11: depresyon varlığına etkili faktörlerin multivariate analiz tablosu

		B	S.E.	Wald	p	OR	95,0% güven aralığı	
							Lower	Upper
Step 1	PUKI	-2,001	1,324	2,286	,131	,135	,010	1,809
	Epworth	,342	1,250	,075	,785	1,407	,121	16,307
	Ağrı	-1,953	,943	4,288	,038	,142	,022	,901
	PCS	-,031	,037	,712	,399	,969	,902	1,042
	Constant	3,620	1,492	5,883	,015	37,340		

Gece uyku kalitesini etkileyen faktörler incelendiğine tek yönlü varyans analizinde epworth skoru(p:0.00), depresyon varlığı(p:0.001), ağrı varlığı(p:0.02), atak çeşidi (p:0.010), PCS ve MCS skoru ilişkili bulunmuştur. Logistic regresyon modelinde gece uyku kalitesinde depresyon(p:0.024) ve PCS(p:0.025) skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili bulundu.

PUKI skoruyla fonksiyonel bağımlılık (p:0.56), sigara içme (p:0.71), cinsiyet (0.57), eğitim(0:593), medeni hal (p:0.563), tedavi çeşidi (0.258) arasında anlamlı ilişki gösterilemedi (Tablo 12).

Tablo 12: PUKİ skoruna etkili faktörlerin tek yönlü varyans analizi tablosu

	PUKİ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yas	yok	32	33,59	9,860	1,743
	var	28	38,32	8,986	1,698
ms_suresi	yok	32	4,22	3,056	,540
	var	28	6,32	4,959	,937
baslangic_yasi	yok	32	29,3750	9,68121	1,71141
	var	28	32,0000	8,76863	1,65712
PCS	yok	32	41,219	10,2247	1,8075
	var	28	33,671	8,4883	1,6041
MCS	yok	32	41,903	6,9775	1,2335
	var	28	38,654	4,9307	,9318
edss	yok	32	1,64	2,017	,357
	var	28	2,48	2,158	,408
yillik_atak_sayisi	yok	32	1,16	,369	,065
	var	28	1,32	,548	,104

PUKİ skoru patolojik olan grupta EDSS ortalaması 2.48 iken PUKİ skoru normal olan grupta EDSS skoru 1.64 idi. Benzer şekilde hastalık süresi de uyku kalitesi kötü olan grupta 6.32 yıl, uyku kalitesi iyi olan grupta ortalama 4.22 yıldır. (Tablo 13).

Tablo 13: PUKİ skoruna etkili faktörlerin multivariate analiz tablosu

	B	S.E.	Wald	P	OR	95,0% güven aralığı	
						Lower	Upper
Step 1(a) Pain	-20,371	11467,547	,000	,999	,000	,000	.
depresyon	-2,275	1,011	5,063	,024	,103	,014	,746
PCS	-,084	,037	5,008	,025	,920	,854	,990
MCS	-,111	,065	2,915	,088	,895	,788	1,017
Constant	8,121	3,189	6,485	,011	3364,059		

5.TARTIŞMA

Dünyada 17-65 yaş arası yaklaşık olarak 1.000.000 insanı etkilediği düşünülen MS'in genç yaşta en sık görülen MSS hastalığı olduğu belirtilmektedir(17). MS başlangıç yaşı ortalama değeri 23.5 ile 30 yaş aralığındadır. Çalışmamızda MS başlangıç yaşı en az 11, en çok 47 idi. Ortalama yaş 30.6, std sapma 9,28 idi. MS, hastalar için klinik gidişi tahmin edilemeyen, lezyonun anatomik dağılımına bağlı olarak çok çeşitli belirti ve bulgularla ortaya çıkar(129). Motor bozuklukların yanı sıra duysal bozukluklar, beyin sapı ve serebellum tutulumuna bağlı belirtiler, mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları, cinsel fonksiyon bozuklukları, görsel belirtiler, spastisite, bilişsel fonksiyon bozuklukları, ağrı ve yorgunluk gibi pek çok belirti ve bulgu görülebilmektedir(130). MS başlangıç semptomlarının sıklıkları çalışmalar arası farklılık göstermektedir. Confavreux ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanmış çalışmalarında izole optik nörit %18, isole beyin sapı disfonksiyonu %9, izole uzun tract disfonksiyonu %52, polisemptomatik başlangıç %21 olarak saptanmıştır(131). Myhr ve arkadaşlarının 2001 yılındaki çalışmalarında beyinsapı/serebeller sistem bulgusu %34, duyu %34, motor bulgu %32, sfinkter kusuru %2, multi sistem etkilenme %18 olarak bildirilmiştir(132). Bizim çalışmamızda 60 hastanın 51'inde (%85) MS başlangıcı monosemptomatiktir. 13 hasta (%21.7) beyinsapı tutulumu, 12 hasta (%20) izole optik nörit, 8 hasta (%13.3) serebellar, 7 hasta (%11.7) duyu, 7 hasta (%11.7) motor, 4 hasta (%6.7) otonomik semptomlarla başlamıştı. 60 hastanın dokuzunda (%15) ise polisemptomatik başlangıçlıydı. MS farklı coğrafyalarda ve farklı populasyonlarda farklı klinik özellikler sergileyebilmektedir.

Multipl sklerozlu çoğu olguda yaşam süresi, populasyonun beklenen yaşam süresi ile benzer olup, hastalar uzun süre özürlü ve fonksiyonel olarak bağımlı yaşamak zorunda kalabilmektedir. Hastalığın önemi mortalitesinden çok yarattığı bu özürlülüğün kaynaklanabilmektedir(133). Çalışmamızda fonksiyonel bağımsızlığı FBÖ ile değerlendirdik. Olgularımızın %62'si (49 hasta) düşük özürlülük, %15'i (9 hasta) orta özürlülük, %3.3'ü (2 hasta) yüksek özürlülük seviyesindeydi. FBÖ ile EDSS skorları arasında korelasyon saptandı($p<0.05$). Yapılan karşılaştırmalı araştırmalarda MS'li hastalarda yaşam kalitesi puanları sağlıklı insanlardan ve diğer kronik hastalıklardan düşük

bulunmuştur. Yaşam kalitesinin (fiziksel ve ruhsal sağlık, kendine bakım ve bağımsızlık, meslek ve kişiler arası ilişkiler, sosyal ve toplumsal destek, kişisel inançlar ve genel yaşam kalitesini değerlendirme) 10 sorudan oluşan kısa formunun uygulandığı 60 MS'li hastanın sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir araştırmada, hastalarda yaşam kalitesinin tüm alan puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur(134). SF-36 ile yapılan bir başka çalışmada yaşam kalitesi puanları sağlıklı gönüllülerde hastalardan düşük bulunmuştur(135). Bizim bulgularımızda da hasta grubunda SF 36 değerlendirmesinin alt gruplarının puanlaması; fiziksel fonksiyon min 0 max 100, ortalama 57.5 +/- 40.2; sosyal fonksiyon min 0, max 100, ortalama 30.0 +/- 43.86; fiziksel kısıtlılık min 20, max 100, ortalama 54.7 +/- 17.24; emosyonel kısıtlılık min 10, max 72, ortalama 39.7 +/- 14.93; mental sağlık min 25, max 80, ortalama 53.91 +/- 13.18; enerji kapasitesi min 10, max 72, ortalama 52.29 +/- 15.0; ağrı algısı min 0, max 100, ortalama 33.89 +/- 46.12; sağlığın algısı min 20 max 84, ortalama 58.13 +/- 13.92 iken kontrol grubunda SF 36 değerlendirmesinin alt gruplarının puanlaması; fiziksel fonksiyon %100; sosyal fonksiyon %100; fiziksel kısıtlılık %100; emosyonel kısıtlılık min 92, max 100 ortalama 97.6 +/- 2.37; mental sağlık min 65, max 90, ortalama 78.5 +/- 6.45; enerji kapasitesi %100, ağrı algısı %100, PCS ortalama 58.73 +/- 0.6, MCS ortalama 56.51 +/- 1.83 idi. MS'li hastalarda hastalık süresinin yaşam kalitesi üzerine etkisiyle ilgili araştırmalar farklı sonuçlar vermektedir. Hastalık süresinin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini gösteren araştırmaların yanında(135-137) herhangi bir ilişki bulmayan araştırmalar da vardır(138,139). Depresyon ve anksiyetenin MS'li hastalarda yüksek oranda görülmesi ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi, yaşam kalitesi parametrelerini öznel depresyon algısı, nesnel depresyona göre daha kuvvetli etkilemesi MS hastalarında psikiyatrik değerlendirmenin önemini gösterdiği öne sürülmüştür(140).

MS hastalarında uyku bozuklukları sağlıklı popülasyona göre daha sık gözlenir ve hastaların yaklaşık %24 -54'ünü etkilediği bildirilmektedir(141,142). İnsomnia, solunum ile ilişkili uyku bozuklukları, sirkadiyen ritim ile ilişkili uyku bozuklukları, Huzursuz Bacak Sendromu, narkolepsi ve REM uyku bozuklukları hastalarda sık gözlenen uyku bozukluklarıdır(10). İmmobilite, spastisite ve sfinkter bozuklukları MS'te uyku bozukluklarının temelinde yatan sorunlardır(25,143). MS hastalığında uyku bozukluklarının artması MS'in patofizyolojisine bağlı olarak da oluşabilmektedir. Uyku-uyanıklık siklusunda etkili suprakiazmatik nukleus gibi yapılar MS hastalığında etkilenebilmektedir. Uyku bozukluklarının değerlendirmesi PUKİ ve Epworth uykululuk ölçeği ile yapıldı. PUKİ

değerlendirmesine göre uyku kalitesi kötü olan 28 (%46.7), Epworth uykuluk anketine göre gündüz uykululuğu olan 28 (%48.3) MS hastası vardı. Çalışmamızın sonuçlarında Epworth skalası ve PUKİ arasında tam korelasyon vardı (p:0.00). Moreira ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada puki skoru ms hastalarının %52'sinde patolojik sınırlardayken, EUS %6.8'inde patolojik sınırdadır. MS hastalarının, hastalığa sekonder yaşadıkları huzursuz bacak sendromu, spastisite gibi bulguların gece uyku kalitesini daha fazla etkilediği sonucuna varmışlardır(144). MS hastalarında yorgunluğun incelendiği çalışmalarda epworth gündüz uykuluk testi puanları ortalama değerleri patolojik sınırlarda bulunmuştur(Rammohan ve ark.nın çalışmasında 9.5 (145), Beran ve ark.nın çalışmasında 15 ± 4.43) (146) olarak bulunmuştur. MS hastalığı gece uyku kalitesinde bozulma ve gündüz uykululuğunda artışa neden oluyor olsa da klinik özellikler ve eşlik eden semptomlar uyku kalitesinin farklı derecelerde etkilenmesinden sorumlu tutulmaktadır.

MS'in seyri sırasında psikiyatrik bozukluklar sık olarak ortaya çıkmaktadır(147). Depresyon en yaygın görülen psikiyatrik bozukluk olup genel popülasyona ve başka kronik hastalıklara göre MS hastalarında oldukça yüksek olduğu ileri sürülmektedir(148). MS'li hastalarda yapılan araştırmalarda majör depresyonun yaşam boyu görülme oranı %22.8-54 olarak verilmektedir(150). MS'li hastalarda fiziksel özürlülüğe neden olan diğer kronik hastalarla yapılan karşılaştırmalı araştırmalarda hem depresyon daha yaygın, hem de yaşam kalitesi puanları daha düşük bulunmuştur(135,150). Ülkemizde yapılan çalışmalarda MS hastalarında depresif belirtiler %40-64.6 oranında gözlenmiştir(140, 151). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda 17 hastada (%28.3) Beck depresyon ölçeği puanına göre depresyon yokken, 24 hasta (%40.0) hafif depresyon, 13 hasta (%21,7) orta derecede depresyon, 6 hasta (%10) ağır depresyon yaşıyordu. Kontrol grubunda ise 20 hastada (%66,7) Beck depresyon ölçeği skoruna göre depresyon yokken, 9 hasta (%30) hafif depresyon, 1 hasta (%3.3) orta derecede depresyon yaşıyor idi. Tek yönlü varyans analizinde depresyon varlığıyla gece uyku kalitesi, gündüz uykululuğu, ağrı varlığı(p:0.001) ve PSC puanı (0.049), atak çeşidi(p:0.00) arasında ilişki gösterilmişken; bağımsızlık ölçeği(p:0.623), eğitim durumu(0.162), sigara içme(p:0.601), cinsiyet(p:0.614), medeni hal(p:0.434) kullanılan tedavi ile ilişki gösterilmemiştir. Multisemptomatik atağa sahip hastalarda depresyon görülme sıklığı(%80.9) daha fazla idi. Psikiyatrik semptomlar ve duygudurumun belirlenmesinde etkili olduğu düşünülen serebral anatomik lokalizasyonların; limbik lob, frontal lob gibi, ms hastalığında demyelinizan lezyonlardan etkileniyor olması,

nörotransmitter sistemlerinin hastalık sürecinde etkileniyor olması MS hastalığında depresyonun daha sık görülmesinin sebepleri arasında sunulmaktadır. Kronik ağrı şikayetleri olan hastalarda depresyon sıklığı %33-100 oranında olduğu bildirilmektedir. Ağrı ve depresyonun bir aradalığı ortak nörotransmitter: serotonin, noradrenalin, dopamin gibi, sisteme bağlanmıştır. Depresyon ve ağrılı semptomlar ortak descending yola sahiptir. Sahip oldukları ortak somatosensoriyel yolların MS hastalığında demyelinizan lezyonlarla ve atrofiyle hasarlanması MS hastalarında ağrı ve depresyonun daha sık görülmesinin sebepleri arasında gösterilmektedir. Çalışmamızın multivariate regresyon analizinde MS hastalarında ağrıya depresyon varlığının anlamlı derecede etkisi olduğu gösterildi(p:0.038).

MS hastalarında kronik ağrı prevalansı %40-65 arasındadır(152). İtalya’da yapılan bir çalışmada da MS hastalarında ağrı sıklığı %56.5 olarak bulunmuş, ağrı varlığı hasta yaşı, EDSS puanı, hastalık süresi ve hastalık özellikleri ile ilişkili ve cinsiyetle ilişkisiz bulunmuştur(8). 2011 yılında Portekiz’de yapılan bir çalışmada MS hastalarında ağrı sıklığı %35 olarak bulunmuş; Mc-Gill Ağrı anketiyle değerlendirmede ağrı en sık baş ve sırt lokalizasyonunda saptanmıştır. Ağrısı olan MS hastalarının %56’sı ağrısını “yanma” şeklinde tarif etmiştir(2). Hirsh ve arkadaşlarının çalışmasında ise MS hastalarında ağrı sıklığı %92 olarak bildirilmiştir(153). Bizim çalışmamızda hasta grubunda 51 hastanın (%85) ağrı şikayeti vardı. Ağrının yeri: 16 hastanın (%26,7) alt ekstremité, 13 hastanın (%21.7) üst ekstremité, 8 hastanın (%13.3) sırt ve bel, 8 hastanın (%13.3) yaygın tüm vücut ağrısı, 6 hastanın (%10) baş ağrısı vardı. 28 hastanın (%46,7) derin ağrı, 22 hastanın (%36,7) yüzeysel ağrı, 1 hastanın (%1.7) her iki türlü de ağrısı vardı. 18 hasta (%30) uyuşma-hissizlik, 9 hasta (%15) zonklayıcı, 7 hasta (%11.7) şimşekvari, 6 hasta (%10.0) künt, 3 hasta (%5,0) kasılma, 3 hasta (%5.0) yanma, 2 hasta (%3.3) burkucu, 1 hasta (%1.7) kesiliyor, 1 hasta (%1.7) kaşıntı, 1 hasta (%1.7) gerginlik şeklinde ağrısını tarif etti. Ağrı sıklığının kadın cinsiyet, ileri yaş, düşük eğitim seviyesi, MS hastalığının ilerleyici seyri, uzun hastalık süresi, depresyon, artmış özürllülük ile ilişkili olduğu görülmüştür(9). Kadın cinsiyet, ileri hasta yaşı, sigara içme ile de ağrı sıklığının artışı arasında ilişki gösterilmiştir(2). Bizim çalışmamızda MS süresi uzadıkça, MS başlama yaşı küçüldükçe, depresyon ve uyku bozukluğu varlığında ağrı şikayetinin arttığı gösterildi. Tek yönlü varyans analizinde ağrı varlığına etkili faktörler incelendiğinde; gece uyku kalitesi(p:0.002), gündüz uykululuğu(p:0.001), atak özellikleri(p:0.001), depresyon (p:0.01) ve MCS skorunun etkisi olduğu gösterildi. Atakları kombine sistem tutulumlu olanlarda ağrı %93.6 olarak bulundu. Günlük yaşam aktivitesinde

bağımsızlık (p:0.475), sigara içme (p:0.320), cinsiyet (p:0.322), eğitim durumu (p:0.760), medeni hal (p:0.478), tedavi çeşidi(p:0.563) ile ağrı varlığı ilişkisinde anlamlılık gösterilemedi.

Çalışmalar arasında elde edilen farklı sonuçlar MS hastalığında ağrı görülme mekanizmalarının çeşitliliğiyle ilgili olabilir. Santral sinir sisteminin nöropatik ağrı oluşumunda anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Bundan dolayı ağrı hastalığının her hangi bir evresinde oluşabilir. Öte yandan hastalık seyri sırasında artan fonksiyonel özürlülük, nosiseptif mekanizmalar ile daha fazla ağrı sebebi olabilir(2). Dünya Sağlık örgütü ağrı sendromlarını nosiseptif ve nörojenik (nöropatik) olarak sınıflamaktadır. MS hastalarında her iki tipte ağrı sendromuna da rastlanmaktadır. Nosiseptif ağrı sendromu doğrudan myelin hasarına bağlı oluşurken, kas iskelet sistemindeki spastisite ve kuvvetsizlik gibi değişikliklerle nöropatik ağrı sendromları da oluşabilir(154). Hastalığın erken evrelerinde nosiseptif ağrıların daha yaygın olduğu, ileri evrelerde nöropatik ağrıların geliştiği öne sürülmüştür(155). Çalışmamızda spinal kordaki demyelinizan lezyonlarla ağrı varlığı arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. MS hasta grubunda 24 hastanın (%40) sadece serebral lezyonu varken 36 hastanın (%60) hem serebral hem servikal lezyonu vardı. Ağrı, depresyon varlığı ve uyku kalitesi ile spinal kord lezyon varlığı arasında anlamlı ilişki gösterilemedi(p>0.05). Spinal kord lezyonları ile sağ kalım, fonksiyonel kapasite, duyu iletim yollarının(spinal kord tract ve posterior kolon gibi) uyarılabilirliğinde değişimler olduğunu gösteren çalışmalarda bu değişim inhibitor nörotransmitterlerin; glutamat ve GABA gibi, azalması ve inflamatuvar mediyatörlerin; serbest radikaller, nitrik oksit, proinflamatuvar sitokinler gibi, salgılanması ile ilgili bulunmuştur(155). Spinal kord lezyonları ektoptik eksitasyondan da sorumlu tutulmaktadır.

MS hastalığında hastalık sürecine ikincil gelişen ağrı varlığı, depresyon ve uyku bozukluklarının birbiriyle etkileşimi incelendiğinde; Ağrı yeriyle gündüz uykululuğu arasında anlamlı ilişki saptandı: bel-sırt ağrısı olanlarda ve tüm vücutta yaygın ağrısı olanlarda Epworth testi patolojik puan aralığında bulundu(p:0.01). Ağrının zamansal yayılımıyla da EUS puanı arasında ilişki gösterildi, ritmik ağrısı olan grupta gündüz uykululuğu daha çokken hiç ağrısı olmayan grupta gündüz uykululuğu da yoktu(p:0.09). Ağrı şiddeti “şiddetli” ve “çok şiddetli” olan grupta Epworth puanı yüksekti(p:0.014). Ağrı yeri ile PUKI skoru arasında da ilişki vardı: bel-sırt ağrısı olanlarda ve yaygın vücut ağrısı

olanlarda PUKİ skoru daha yüksekken ağrısı olmayanlarda gece uyku kalitesi iyiydi (p:0.001). Ağrı şiddeti(p:0.020) ve çeşidiyle(p:0.014) de anlamlı ilişki vardı. “çok şiddetli” ağrısı olanlarda ve “ritmik” ağrı varlığında gece uyku kalitesi daha bozuktur.

PUKİ ile fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skoru ile ilişki saptandı (p:0.038). PUKİ ve Beck depresyon ölçeği skoru ile anlamlı ilişki gösterildi (p:0.011). Gece uyku kalitesini etkileyen faktörler incelendiğine tek yönlü varyans analizinde epworth skoru(p:0.00), depresyon varlığı(p:0.001), ağrı varlığı(p:0.02), atak çeşidi (p:0.010), PCS ve MCS skoru ilişkili bulunmuştur. Logistic regresyon modelinde gece uyku kalitesinde depresyon(p:0.024) ve PCS(p:0.025) skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili bulundu.

Tek yönlü varyans analizinde ağrı varlığına etkili faktörler incelendiğinde; gece uyku kalitesi(p:0.002), gündüz uykululuğu(p:0.001), atak özellikleri(p:0.001), depresyon (p:0.01) ve MCS skorunun etkisi olduğu gösterildi. Atakları kombine sistem tutulumlu olanlarda ağrı %93.6 olarak bulundu. Multivariate regresyon analizinde MS hastalarında ağrıya depresyon varlığının anlamlı derecede etkisi olduğu gösterildi(p:0.038).

6. SONUÇLAR

MS hastalığında hastalık sürecine ikincil gelişen ağrı varlığı, depresyon ve uyku bozukluklarının birbiriyle etkileşimi incelendiğinde;

- ✓ Ağrı yeriyle gündüz uykululuğu arasında anlamlı ilişki saptandı: bel-sırt ağrısı olanlarda ve tüm vücutta yaygın ağrısı olanlarda Epworth testi patolojik puan aralığında bulundu.
- ✓ Ağrının zamansal yayılımıyla da EUS puanı arasında ilişki gösterildi, ritmik ağrısı olan grupta gündüz uykululuğu daha çokken hiç ağrısı olmayan grupta gündüz uykululuğu da yoktu.
- ✓ Ağrı şiddeti “şiddetli” ve “çok şiddetli” olan grupta EUS puanı yüksekti. Ağrı yeri ile PUKİ skoru arasında da ilişki vardı: bel-sırt ağrısı olanlarda ve yaygın vücut ağrısı olanlarda PUKİ skoru daha yüksekken ağrısı olmayanlarda gece uyku kalitesi iyiydi. Ağrı şiddeti ve çeşidiyle de anlamlı ilişki vardı. “çok şiddetli” ağrısı olanlarda ve “ritmik” ağrı varlığında gece uyku kalitesi daha bozuktu.
- ✓ PUKİ ile FBÖ skoru arasında ilişki saptandı. PUKİ ve BDI skoru ile anlamlı ilişki gösterildi. Gece uyku kalitesini etkileyen faktörler incelendiğine epworth skoru, depresyon varlığı, ağrı varlığı, atak çeşidi, PCS ve MCS skoru ilişkili bulunmuştur.
- ✓ Ağrı varlığına etkili faktörler incelendiğinde; gece uyku kalitesi, gündüz uykululuğu, atak özellikleri, depresyon ve MCS skorunun etkisi olduğu gösterildi. Çoklu değişken analizinde MS hastalarında ağrıya depresyon varlığının anlamlı derecede etkisi olduğu gösterildi.
- ✓ MS hastalarında duygu durum parametrelerinde bozulma, uyku bozuklukları görülme sıklığında artma, fonksiyonel bağımsızlıkta azalma görülmektedir. Tüm bu parametrelerle ilişkili olarak MS hastalarında ağrı görülme sıklığında artış dikkati çekmektedir.

- ✓ Çalışmamızda MS hastalarında ağrı sıklığını arttıran başlıklar arasında depresyon varlığı öne çıkan başlıktır. Bu parametrenin tedavi edilebilir özellikte olması da MS hastalarına yaklaşımda ağrı tedavisine yönelik olarak depresyon varlığının göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır.
- ✓ MS hastaların tedavisinde kimi zaman göz ardı edilebilen depresyon, uyku bozukluğu, ağrı gibi parametrelerin değerlendirilmesinin hastaların multifaktöryel değerlendirilebilmeleri ve tedavilerinin tamamlanması açısından faydalı olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Allen I, Brankin B. Pathogenesis of multiple sclerosis the immune diathesis and the role of viruses. J Neuropathol Exp Neurol 1993; 52(2):95-102.
- 2- Seixas D, Sá MJ, Galhardo V, Guimarães J, Lima D. Pain in portuguese patients with multiple sclerosis. Front Neurol. 2011;31(2):20.
- 3- Whitlock FA, Siskind MM. Depression as a major symptom of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43(10):861-865.
- 4- Tsang BK, Macdonell R. Multiple sclerosis- diagnosis, management and prognosis. Aust Fam Physician. 2011;40(12):948-955.
- 5- Shih WW, Baumhefner RW, Tourtellotte WW, Haskell CM, Korn EL, Fahey JL. Difference in effect of single immunosuppressive agents (cyclophosphamide, CCNU, 5-FU) on peripheral blood immune cell parameters and central nervous system immunoglobulin synthesis rate in patients with multiple sclerosis. Clin Exp Immunol. 1983;53(1):122-132.
- 6- Vermote R, Ketelaer P, Carton H. Pain in multiple sclerosis patients. Aprospective study using theMcGill Pain Questionnaire. Clin. Neurol.Neurosurg. 1986; 88(2): 87–93.
- 7- Pati F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, CacopardoM, Reggio A. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. J Neurol. 2002; 249(8): 1027–1033.
- 8- Solaro C,Brichetto G,Amato MP,Cocco E, Colombo B, D’Aleo et all. The prevalence of pain in multiplesclerosis. A multicenter cross-sectionalstudy. Neurology 2004; 63(5): 919–921.

- 9- Hadjimichael O.,Kerns R.D.,Rizzo M. A.,Cutter G.,andVollmer T. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain*.2007; 127(1-2): 35–41.

- 10- Brass SD, Duquette B, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Medicine Reviews* 2010;14(2):121–129.

- 11- Sadiq S.A. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP eds. *Merrit's Textbook of Neurology* 9th ed. New York: Williams & Wilkins, 2000: 941-962.

- 12- Ropper AH, Brown RH. Multiple Sclerosis and Allied Demyelinating Diseases. In: Ropper A.H, Brown R.H , eds. *Adams and Victor's Principles of Neurology* 8th ed. Boston: Mc Graw-Hill, 2001: 771-796.

- 13- Elhami SR, Mohammad K, Sahraian MA, Eftekhari H. A 20-year incidence trend (1989-2008) and point prevalence (March 20, 2009) of multiple sclerosis in Tehran, Iran: a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2011;36(3):141-7.

- 14- O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: An overview. *Neurology* 2002;59(6):1-33.

- 15- Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician* 2004;70(10):1935-1944.

- 16- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000;47(6):707-717.

- 17- Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: New insights. *Curr Opin Neurol* 2006;19(3):248-254.

- 18- Kurtzke JK. A reassessment of the distribution of Multiple Sclerosis: parts 1 and II. *Acta Neurol scand* 1975 ;51(2):110-137.

- 19- Kurtzke JF, Dean G, Botha DPJ. A method of estimating age at immigration of white immigrants to South Africa with an example of its importance. *S Afr Med J* 1970;44(23):663-669.
- 20- Celik Y, Birgili O, Kiyat A. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. *Mult Scler* 2003;9(1):47-48.
- 21- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, Weinshenker BG, Rodriguez M. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology*. 2004;13(62):51-59.
- 22- Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis: An update on immunology. *Curr Opin Neurol* 2002;15(3):227-231.
- 23- Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunol Rev* 2005;204(1):208-231.
- 24- Compston A, Wekerle H. The genetics of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.113-81.
- 25- Compston A, Confavreux C. The distribution of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.71-111.
- 26- Coe H, Aronson KJ. A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2004;23(1):1-12.
- 27- Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, O'Brien PC, Swanson JW, Rodriguez M. Trauma and multiple sclerosis: a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota *Neurology*. 1993 Oct;43(10):1878-1882.
- 28- Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol and Neurosurg* 2002;104(3):182-191.

- 29- Zipp F, Otzelberger K, Dichgans J, Martin R, Weller M. Serum CD95 of relapsing remitting multiple sclerosis patients protects from CD95-mediated apoptosis. *J Neuroimmunol* 1998;86(2):151-154.
- 30- Dowling P, Shang G, Raval S, Menonna J, Cook S, Husar W. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor/ligand system in multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 1996;184(4):1513-1518.
- 31- . D'Souza SD, Bonetti B, Balasingam V, Cashman NR, Barker PA, Troutt AB et al. Multiple sclerosis: Fas signaling in oligodendrocyte cell death. *J Exp Med* 1996;184(6):2361-2370.
- 32- Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: Relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999;12(3):295-302.
- 33- Confavreux C Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343(20):1430–1438.
- 34- Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. 7. progressiverelapsingand relapsing-progressive multiple sclerosis: A re-evaluation. *Brain* 1999;122(10):1941-1950.
- 35- Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.183-272.
- 36- Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.183-272.
- 37- Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro MF, Ricchiuti L et al. Benign multiple sclerosis : Cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol*. In press 2006.

38- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50(1): 121-127.

39- Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. 1st ed. London and New York: Martin Dunitz, 2003:1-217.

40- McDonald I, Compston A. The symptoms and sign of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.287-346.

41- Barnes D, McDonald WI The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10) :863-868.

42- Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging, and risk factors. *J Rehabil Res Dev* 2006;43(1):63-72.

43- Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(7):878-85.

44- Béthoux F. Fatigue and multiple sclerosis. *Ann Readapt Med Phys* 2006;49(6):355-60.

45- Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci* 2006;243(1-2):39-45.

46- Boneschi FM, Colombo B, Anno-vazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, Comi G. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult.Scler*. 2008;14(4): 514–521.

- 47- Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 1991; 84(3): 197–200.
- 48- O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008 ;137(1):96-111.
- 49- Solaro C, Lunardi GL, Mancardi GL. Pain and MS. *Int MS J.* 2003;10(1):14-9.
- 50- Henze T. Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis. *Int MS J* 2005;12(2):60-68.
- 51- Thompson AJ. Multiple sclerosis: Symptomatic treatment. *J Neurol* 1996; 243(8): 559-565.
- 52- Matthews WB. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1975; 38(6): 617-623.
- 53- Tournette WW, Walsh MJ, Baumhefner RW, Staugaitis SM, Shapshak P. The current status of multiple sclerosis intra blood brain barrier IgG synthesis. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 436(1): 52-67.
- 54- Link H, Tibbling G. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977 Sep;37(5):397-401.
- 55- IFN beta MS Study Group. Interferon beta 1-b is effective in RRMS. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Neurology* 1993; 43(4):655-661.
- 56- Yetkin Z, Haughton V. Multiple Sclerosis: Specificity of MR for diagnosis. *Radiology* 1991; 178(2): 447-451.

57- Lee K, Hashimoto S, Hooge J, Pathy D. MRI of the head in the diagnosis in MS. *Neurology* 1991; 41(5): 657-660.

58- Kertesz A, FRCP, Black S, Nicholson L. Periventricular and subcortical Hyperintensities on MRI. *Ach Neurol.* 1988; 45(4): 404-408.

59- Karabudak R. Multiple skleroz tanısında MR görüntülemenin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2: 45-49.

60- Filippi M, Campi A. Brain MRI and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive MS. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry* 1995; 58(1): 31-37.

61- Polman CH, Reingold SC, Edan G , Filippi M, Hartung HP. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2005; 58(6):840-846.

62- Sadiq S.A. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP eds. *Merrit's Textbook of Neurology* 9th ed. New York: Williams & Wilkins, 2000: 941-962.

63- Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, Yu X, Bennett JL. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist.* 2011 ;17(6):659-676.

64- Akasbi M, Berenguer J, Saiz A, Brito-Zerón P, Pérez-De-Lis M, Bové A et al. White matter abnormalities in primary Sjogren syndrome. *QJM.* 2012;105(5):433-443.

65- Lee YJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: differential diagnosis from multiple sclerosis on the basis of clinical course. *Korean J Pediatr.* 2011; 54(2):234-240.

66- Lee SK, Choi SJ, Kim SD, Lim DJ. Rapid Atypical Progression of Neuro-Behçet's Disease Involving Whole Brainstem and Bilateral Thalami. *J Korean Neurosurg Soc.* 2011;50(1): 68-71.

67- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58(3):169-178.

68- Losy J, Wende G, Wender M. the effect of large dose prednisone on Ig G subclasses in MS. *Acta Neurol Scand* 1994; 89(1): 69-71.

69- Miller DH, Thompson AJ, Morrissey SP, Macmanus DG, Moore SG, Kendall BE. High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(6):450-453.

70- Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, Pineda AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology*. 1993;43(6): 1100-1104

71- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999 Dec;46(6):878-886.

72- Calabresi P. Multiple Sclerosis. In: Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC, eds. *Current Therapy in Neurologic Disease* 7th ed. Baltimore: Mosby, 2007: 189-193.

73- Ramgolam VS, Sha Y, Jin J, Zhang X, Markovic-Plese S. IFN-beta inhibits human Th17 cell differentiation. *J Immunol*. 2009 Oct 15;183(8):5418-27

74- Arnason Barry GW. Interferon beta-1b in MS. *Neurology* 1993; 43(6): 641-643.

75- Riecmann P, Weber F. The phosphodiesterase inhibitor pentoxifyllin reduces early side effects of IFN beta 1-b treatment in patients with MS. *Neurology* 1996; 47(2): 604.

76- Bornstein M, Johnson K. Treatment of MS with copolymer. Trial design results of future perspectives. Edited by Rucid A. And Goodkin D. Springer-Verlag chap 1991; 8:173-197.

77- Johnson K.P, Brooks B.R, Ford C.C, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak R.P. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 multiple Sclerosis Study Group. Multiple Sclerosis 2000;6(4):255-266.

78- Mieno MN, Yamaguchi T, Ohashi Y. Alternative statistical methods for estimating efficacy of interferon beta-1b for multiple sclerosis clinical trials. BMC Med Res Methodol. 2011;26(11):80.

79- Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, Cook S, O'Connor P, Arnason BG et al. Interferon β -1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. Neurology. 2011;5(76):1222-1228.

80- Paty DW, IFN Study Group. Interferon beta 1-b is effective in RRMS. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1993; 43(5): 662-667.

81- Rodriguez M, Miller J. Immunoglobulins reactive with myelin basic protein promote CNS remyelination. Neurology 1996; 46(2):545-583.

82- Wingerchuk DM. Current Evidence and Therapeutic Strategies for Multiple Sclerosis. Seminars in Neurology Volume 28, Number 1,2008.

83- Wingerchuk DM. Current Evidence and Therapeutic Strategies for Multiple Sclerosis. Seminars in Neurology Volume 28, Number 1,2008.

84- Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH. Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A 72- Week, Open-Label, Phase I Trial. Ann Neurol 2008;63(3):395-400.

85- Kappos L, Antel J, Comi G. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl j Med* 2006;355(3):1124-1140.

86- O'Connor PW, Li D, Freedman MS. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006;66(6):894-900.

87- Linker RA, Kieseier BC, Gold R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci.* 2008 Nov;29(11):558-65

88- Raj PP .Ağrı taksonomisi, S Erdine (Ed) Ağrı, 2000,İstanbul, Alemdar Ofset, s.12-18.

89- Pasero C, McCafferry M. Pain: clinical manual. Mosby, St Louis, 1999.

90- Bonica JJ, Loeser JD. History of pain concepts and therapies. In: The management of pain, Bonica JJ(ed).Lea&Feiber, Philedelphia.1990:2-17.

91- Ingvar M. Pain and functional imaging. *Philos trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 29(354): 1347-1358.

92- Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensoriel cortex? *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 6(96):7705-7709.

93- Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distrubuted mechanism. *J Neurophysiol* 1999; 82(4): 1934-1943.

94- Peyron R, Frot M, Schneider F, et al. Role of operculoinsular cortices in human pain processing: coverging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *Neuroimage* 2002;17(3):1336-1346.

95- Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. Trends Cogn Sci 2008;12(8):306-313.

96- Mayer DJ, Price DD. Central nervous system mechanisms of analgesia. Pain 1976;2(4): 379-404.

97- Tracey I, Dunckley P, Importance of anti- and pro- nociceptive mechanism in human disease. Gut 2004;53(11):1553-1555.

98- Bowsher D. Mechanism of pain in man. Cheshire, ICI pharmaceuticals. 1987.

99- Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? Brain Res Rev 2004; 46(3): 295-309.

100- Benarroch EE. Descending monoaminergic pain modulation. Neurology 2008; 71(3): 217-221.

101- Zhang W, Gardell S, Zhang D, Xie JY, Agnes RS, Badghisi H et al. Neuropathic pain is maintained by brainstem neurons co-expressing opioid and cholecystokinin receptors. Brain. 2009;132(3):778-787.

102- Petrovic P, Petersson KM, Ghatan PH, Stone-elander S, Ingvar M. Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. Pain 2000;85(1-2):19-30.

103- Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. J Neurosci 2001;21(24): 9896-9903.

104- Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? Trends Neurosci 2003;26(12):696-705.

105- Ertaş M. Nöropatik Ağrı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:13-17.

106- Tracey DJ, Walker JS. Pain due to nerve damage: are inflammatory mediators involved? *Inflamm res* 1995;44(10): 407-411.

107- Myers RR, Campana MV, Shubayev VI. The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanism and therapeutic targets. *Drugs Discovery Today* 2006; 11(1-2):8.20.

108- Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism and management. *Lancet* 1999; 353(9168):1959-1964.

109- Schafer M. Clinical of neuropathic pain In: *Pain in peripheral nerve diseases*. Sommer C (ed). Basel, Karger, 2001, 13:32-36.

110- Kırılı S. Ağrının Psikobiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:6-12.

111- Morin CM, Gibson D, Wade J. Self-reported sleep and mood disturbance in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1998;14(4):311-314.

112- Chokroverty S. Diagnosis and treatment of sleep disorders caused by comorbid disease. *Neurology* 2000;54(5):S8-15.

113- Backhaus J, Jonghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test retest reliability and validity of PUKI in primary insomnia. *J Psychosom Res* 2002;53(3): 737-740.

114- Eisendrath SJ. Psychiatric aspects of chronic pain. *Neurology* 1995;45:S26-34.

115- Romano JM, Turner JA. Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship? *Psychol Bull* 1985;97(1):18-34.

116- Polatin PB, Kinney RK, Gatchel RJ, Lillo E, Mayer TG. Psychiatric illness and chronic low back pain. The mind and the spine which goes first? *Spine* 1993;18(1): 66-71.

- 117- Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36 item short form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. MedCare 1992; 30(6): 473-483.
- 118- Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. MedCare 1988; 26(7): 724-735.
- 119- Kocyiğit H, Aydemir O, Fişek G, Olmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. İlac ve Tedavi Dergisi 1999; 12: 102-106.
- 120- Dunder P, Fidaner C, Fidaner H, Oral A, Eser S, Atman UC, et al. Quality of life, internal consistencies of SF-36 and WHOQOL-Bref. Hippokratia 2002; 6: 37-43.
- 121- Inouye M, Hashimoto H, Mio T, Sumino K. Influence of admission functional status on functional change after stroke rehabilitation. Am J Phys Med Rehabil. 2001;80(2): 121-25.
- 122- Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö; Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi" nin geçerliliği ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri dergisi; 1996;7(2)107-115.
- 123- Karakoç Ö, Akçam T, Gerek M: Birkent H. Horlama Ve Obstüriktif Uyku Apneli Hastalarda Epworth Uykululuk Skalasının Güvenilirliği; KBB-Forum 2007;6(3)86-89.
- 124- Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM. Guidelines For The Multiple sleep latency test: a standart measure of sleepiness . Sleep 1986;9(4): 519-534.
- 125- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk Th. Quantification of subjective sleep Quality in healty elderly men and women using the pitshburg sleep quality index. Sleep 1991;14(4):331-338.
- 126- Tulunay M, Tulunay F C: Ağrının Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümleri. Editor Erdine S Ağrı 2000; 91-107.

127- Kuşuluoğlu S, Aslan F E: McGill Melzack Ağrı soru Formu'nun Türkçe'ye uyarlanması. Ağrı 2003;15: 47-51.

128- Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. Psikoloji Dergisi 1989;7: 3-13.

129- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002;359:1221-1231.

130- Kurne A., Karabudak R. Multipl Skleroz'da Sıkça Karşılaşılan Semptomlar ve Semptomatik Tedavi Prensipleri. Türkiye Klinikleri J Neur. 2004; 2: 237-243.

131- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain. 2003; 126: 770-782

132- Myhr KM, Riise T, Vedeler C, Nortvedt MW, Grønning R, Midgard R, Nyland HI. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. Mult Scler 2001. 7(1): 59-65.

133- Murphy N, Confavreux C, Haas J, König N, Roullet E, Sailer M et al. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany and the United Kingdom. Cost of Multiple Sclerosis Study Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65(4): 460-466.

134- Fruehwald S, Loeffler-Stastka H, Eher R, Saletu B, Baumhackl U: Depression and quality of life in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2001; 104(5): 257-261.

135- Patti F, Cacopardo M, Palermo F, Ciancio MR, Lopes R ve ark: Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients. J Neurol Sci 2003; 15(1-2): 55-62.

136- Matson RR, Brooks NA: Adjusting to multiple sclerosis: an exploratory study. Soc Sci Med 1997; 11(4):245-250.

137- Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J: Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. Eur J Neurol 2002; 9(5):497-502.

138- Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW: A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. Qual Life Res 1995; 4(3):187-206.

139- Noy S, Achiron A, Gabbay U, Barak Y, Rotstein Z ve ark: A new approach to affective symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis. Compr Psychiatry 1995; 36(5):390-395.

140- Kaya N, Akpınar Z, Çilli AS. Multipl sklerozda yaşam kalitesinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi. Anatolian Journal of Psychiatry 2003; 4:220-225.

141- Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. European Neurology 1994;34(6):320-323.

142- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2008;14(8):1127-1130.

143- Smith CR, Aisen ML, Scheinberg L. Symptomatic management in multiple sclerosis; in McDonald WI, Silberberg DA, eds; multiple sclerosis London, Butterworth 1986; 1-11.

144- Moreira NCV, Damasceno RS, Medeiros CAM, Bruin PFC, Teixeira CAC, Horta WG. Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2008; 41(10): 932-937.

145- Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil®) for the treatment of

fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72(2):179–183.

146- Beran RG, Anley LA, Holland G. Sleepiness in multiple sclerosis: A pilot study. Sleep and Biological Rhythms 2008; 6: 194–200.

147- Garland EJ, Zis AP: Multiple sclerosis and affective disorders. Can J Psychiatry 1991; 36(2):112-117.

148- Feinstein A, Feinstein K: Depression associated with multiple sclerosis looking beyond diagnosis to symptom expression. J Affect Disord 2001; 66(2-3):193-198.

149- Mendez MF: Multiple sclerosis presenting as catatonia. Int J Psychiatry Med 1999; 29(4):435-441.

150- Janssens AC, Van Doorn PA, de Boer JB, Kalkers NF, van der Meche FG ve ark: Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life multiple sclerosis. Mult Scler 2003;9(4):397-403.

151- Arıkan Z, Candansayar S, Işık E, Türkmen G, Özbakır Ş: Multiple sclerosis ve psikiyatrik görünümüne üzerine bir araştırma. 26. Ulusal Psikiyatri Kongresi (1-4 Kasım 1990, İzmir) Tam Metin Kitabı, İzmir 1990, s.291-305.

152- Bagnato F, Centonze D, Galgani S, Grasso MG, Haggiag S, Strano S. Painful and involuntary multiple sclerosis. Expert Opin Pharmacother. 2001;12(5):763-777.

153- Hirsh AT, Turner AP, Ehde DM, Haselkorn JK. Prevalence and impact of pain in multiple sclerosis: physical and psychologic contributors. Arch Phys Med Rehabil. 2009;90(4):646-651.

154- Montero-Homs J. Dolor nociceptivo, dolor neuropático y memoria. Neurologia. 2009;24(6):419-22.

155- Grau-López L, Sierra S, Martínez-Cáceres E, Ramo-Tello C. Analysis of the pain in multiple sclerosis patients. *Neurologia*. 2011;26(4):208-213.

8. EKLER

EK-A: Beck Depresyon Ölçeği

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarıyım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyordum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgisimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgisim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılabilirliğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

EK-B: Mc-Gill Ağrı Anketi

AĞRI SORU FORMU

Hastanın Adı:.....

Yaşı:.....

Dosya No:.....Tarih:.....

Klinik Sorun :

Tanı :

Analjezik (Şayet verilmişse)

1.Tipi:.....

2.Dozu:.....

Hastanın algılama ölçütü: En iyi tahmini belirtilen sayıyı daire içersine alın.

1 (düşük) 2 3 4 5 (yüksek)

Bu ölçek; ağrınıza ilişkin bize daha fazla bilgi vermek üzere hazırlanmış olup dört bölümden oluşmuştur.

(1) Ağrınızın yeri

(2) Özelliği

(3) Zamanla ilişkisi

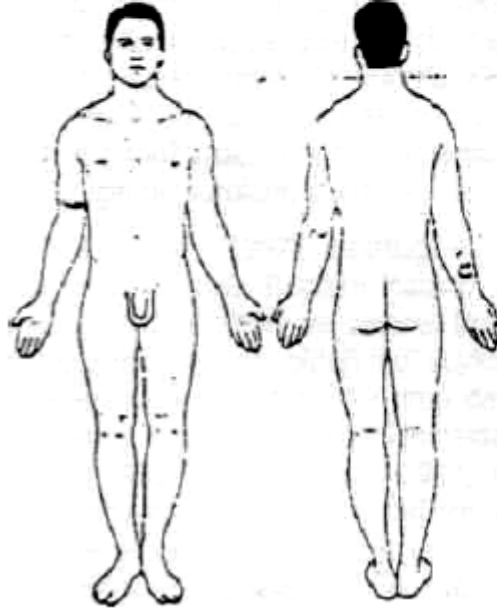
(4) Şiddeti

Şu anda bizce ağrınızı nasıl hissettiğiniz çok önemlidir.

Lütfen her bölümün başında bulunan açıklamaları izleyiniz.

I. BÖLÜM AĞRINIZ NEREDE?

Lütfen aşağıdaki şekil üzerinde ağrınızı nerede / nerelerde hissettiğinizi işaretleyiniz. Eğer ağrınız derinde ise D harfi, yüzeyde ise Y harfini



Ağrınızı kelimeleri ile tanımladığınız bu bölümü ağrınızı tanımladığınız, Sadece ağrınızı en iyi tanımlayan kelimeleri daire içine alınız Uygun gelmeyenleri boş bırakınız. Her grupta uygun olan sadece bir kelime işaretleyiniz

1	6	11	17
Pır pır eden	Çekiştirici	Yorucu	Yayılan
Tiltreyen	Sürükleyici	Tüketici	Dağılan
Çarpan	Burkutucu	12	İçe işleyen
Zonklayan	7	Tiksindirici	Delen
Vuran	Sıcaklık veren	Boğucu	18
Döven	Yakıyor gibi	13	Sıkıntı verici
2	Haşlıyıyor gibi	Korku veren	Uyuşuklaştıran
Sıçrayan	Dağlayıcı	Korkunç	Hissizleştirilen
Yansıyan	8	Dehşetli	Sürükleyici
Fırlayan	Sızıyor gibi	14	Sıkıştırıcı
3	Kaşınıklı	Cezalandırıcı	Yırtıcı
Diken diken	Aacı	Bilap düşürücü	19
Oyluyor gibi	İğne batır gibi	Dayanılmaz	Ürperten
Deliyorlar gibi	9	Şiddetli	Üşüten
Şiş saplanır gibi	Künt	Öldürücü	Donduran
Şimşek çakar gibi	Çıldırta	15	20
4	Yaralayıcı	Bıçare eden	Süreklili
Çok keskin	Sızlayan	Kör eden	Rahatsız eden
Kesiliyor gibi	Yoğun	16	Bulanık veren
Yırtılır gibi	10	Usandıran	İstirap veren
5	Hassas	Sıkıntılı	Berbat
Kemirici sancısı	Gergin	Perişan eden	İşkence eder
Kasılır tarzda	Törpüleyen	Yoğun tarzda	
Eziliyor gibi	Keskin	Dayanılmaz	

III. BÖLÜM: ZAMANLA AĞRINIZIN İLİŞKİSİ

1. Ağrınızı tanımlamak için hangi kelimeyi/kelimeleri kullanırsınız?

1	2	3
Devamlı	Ritmik	Genel
Kararlı	Periyodik	Anlık
Sabit	Aralıklı	Geçici

2. Neler ağrınızı rahatlatıyor?

.....

3. Neler ağrınızı artırıyor?

.....

IV. BÖLÜM: AĞRINIZIN ŞİDDETİ

İnsanlar artan yoğunluğa göre ağrılarını belirten beş kelimeye birleşirler. Bunlar

1	2	3	4	5
Hafif	Rahatsız edici	Şiddetli	Çok şiddetli	
Dayanılmaz				

Aşağıdaki her soruyu yanıtlamak için sorunun yanındaki boşluğa, size en uygun rakamı yazınız.

1. Şu andaki ağrınızı hangi kelime tanımlar?
2. Ağrınızın en kötü halini hangi kelime tanımlar?
3. Ağrınız en az olduğunda hangi kelime tanımlar?
4. Şu ana kadar geçirdiğiniz en kötü dış ağrısını hangi kelime tanımlar?
5. Şu ana kadar geçirdiğiniz en kötü baş ağrısını hangi kelime tanımlar?
6. Şu ana kadar geçirdiğiniz en kötü karın ağrısını hangi kelime tanımlar?

EK-C: Epworth Uykululuk Skalası

SORU: Aşağıdaki durumlarda hangi sıklıkla uyuklama eğilimindesiniz? (Lütfen kendinizi yorgun hissettiğiniz zamanları değil uyuklama eğiliminde olduğunuz zamanları işaretleyiniz.) Bu test son zamanlardaki durumunuzu yansıtmak üzere planlanmıştır. Aşağıdaki bazı durumlarla son zamanlarda karşılaşmadıysanız bile son karşılaştığınız zamanlarda nasıl olduğunuzu hatırlamaya çalışınız.

PUAN: 0 ---- Hiçbir zaman uyuklamam

1 ---- Nadiren uyuklarım

2 ---- Sıklıkla uyuklarım

3 ---- Her zaman uyuklarım

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyrederken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodaki uyuklarmısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
7	Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıktaki arabada beklerken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
TOPLAM					

0 ile 24 arasında değişen toplam puandan, hastanız 10 yada daha fazla almışsa bir uyku laboratuvarında incelenmesi gerekir.

EK-D: Pittsburg Uyku Kalite İndexi

1-Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?

2- Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?

3- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?

4- Geçen ay gecelerikaç saat gerçekten uyudunuz?(Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)

5- Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

a)30 dakika içinde uykuya dalamadınız

1-geçen ay boyunca hiç 3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az 4-haftada 3 veya daha fazla

b)Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız

1-geçen ay boyunca hiç 3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az 4-haftada 3 veya daha fazla

c)Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız

1-geçen ay boyunca hiç 3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az 4-haftada 3 veya daha fazla

d)Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz

1-geçen ay boyunca hiç 3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az 4-haftada 3 veya daha fazla

e)Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| 1-geçen ay boyunca hiç | 3- haftada bir veya iki kez |
| 2-haftada 1 den az | 4-haftada 3 veya daha fazla |

f)Aşırı derecede üşüdünüz

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| 1-geçen ay boyunca hiç | 3- haftada bir veya iki kez |
| 2-haftada 1 den az | 4-haftada 3 veya daha fazla |

g)Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| 1-geçen ay boyunca hiç | 3- haftada bir veya iki kez |
| 2-haftada 1 den az | 4-haftada 3 veya daha fazla |

h)Kötü rüyalar gördünüz

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| 1-geçen ay boyunca hiç | 3- haftada bir veya iki kez |
| 2-haftada 1 den az | 4-haftada 3 veya daha fazla |

İ)Ağrı duydunuz

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| 1-geçen ay boyunca hiç | 3- haftada bir veya iki kez |
| 2-haftada 1 den az | 4-haftada 3 veya daha fazla |

j)Diğer neden(ler); lütfen belirtiniz

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| 1-geçen ay boyunca hiç | 3- haftada bir veya iki kez |
| 2-haftada 1 den az | 4-haftada 3 veya daha fazla |

6-Geçen ay uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

- | | |
|-----------|-----------------|
| 1-Çok iyi | 3- oldukça Kötü |
| 2-Oldukça | 4- çok kötü |

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

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| 1-geçen ay boyunca hiç | 3- haftada bir veya iki kez |
| 2-haftada 1 den az | 4-haftada 3 veya daha fazla |

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

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| 1-geçen ay boyunca hiç | 3- haftada bir veya iki kez |
| 2-haftada 1 den az | 4-haftada 3 veya daha fazla |

9-Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1 hiç problem oluşturmadı | 2-yalnızca çok az problem oluşturdu |
| 3-bir dereceye kadar problem oluşturdu | 4-çok büyük bir problem oluşturdu |

10-Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız varmı?

- 1- Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok
- 2- Diğer odada Bir yatak partneri veya oda arkadaşı var
- 3- Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
- 4- Partner aynı yatakta

11-Eger bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?

a)Gürültülü horlama

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

b)Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

c)Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

d)Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

e)Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız, lütfen belirtiniz.

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

EK-E: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (Expanded Disability Status Scale 'EDSS')

0.0. Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel Sistemlerde [FS] grade 0)

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

1.5. Özürlülük olmaksızın birden fazla FS'de minimal bulgular (birden fazla FS grade 1)

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

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

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

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

4.0. Tam ambulatuvar hasta. Bir FS'de grade 4 (diğerleri 0 veya 1)'den oluşan göreceli şiddetli özürlülük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünü hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini asan daha küçük grade'lerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.

4.5. Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuvar, geri kalan kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Genellikle bir FS'de grade 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini asan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir

5.0. Yardımsız en az 200 metre yürüyebilir; özürlülük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (özel önlem olmaksızın tam gün çalışabilme gibi). (genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS'de grade 5, diğerleri 0 veya 1) ya da genellikle 4. Basamağın özelliklerini asan daha küçük grade'lerin kombinasyonları

5.5 Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. Özürlülük tam günlük aktiviteleri engel olabilecek kadar şiddetli. (genel olarak FS eşdeğerleri bir FS’de tek basına bir grade 5, diğerleri 0 veya 1) ya da daha önceki basamağın limitlerini asan daha küçük derecelerin kombinasyonları

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

6.5.Dinlenmeden yaklaşık 20 metre yürümek için sabit iki taraflı destek (Koltuk değneği, baston vb) gerekir (Genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS’de 3 veya daha fazla grade’de bozukluk kombinasyonları)

7.0. Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek basına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir(genel FS eşdeğerleri birden fazla FS’de grade 4 + kombinasyonlarıdır;(çok nadiren, tek basına piramidal grade 5)

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

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

8.5.Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kolların bir miktar etkili kullanabilir. bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir(Genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle grade 4+ kombinasyonları)

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

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

10.0 MS'e bağlı ölüm.

EK-F: Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği:

Bağımsız

7. Tam bağımsız

6. Kısmi bağımsız

Kısmi Bağımlı

5. Fiziksel yardım gerekmez, sözel uyarılar yeterlidir

4. Minimal yardım (hasta %75'inden fazlasını gerçekleştirebiliyor)

3. Orta derecede bağımlı (hasta %50-75'ini gerçekleştirebiliyor)

Tam Bağımlı

2. Maksimal yardım (hasta %15-50'sini gerçekleştirebiliyor)

1. Tam yardım

KENDİNE BAKIM

A. Yeme

B. Kişisel bakım

C. Banyo

D. Vücudun üst yarısını giyinme

E. Vücudun alt yarısını giyinme

F. Tuvalet

SFİNKTER KONTROLÜ

G. Mesane bakımı

H. Barsak bakımı

MOBİLİTE

Transfer:

İ. Yatak-sandalye- tek sandalye

J. Tuvalet

K. Banyo- duş

Hareket

L. Yürüme

M. Merdiven

İLETİŞİM

N. Anlama

O. İfade

SOSYAL KAVRAMA

P. Sosyal iletişim

Q. Problem çözme

R. Bellek

TOPLAM PUAN:

EK-G: SF-36 Formu:

1-Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lutfen tek bir yanıt veriniz.

- Mükemmel ⌚
Çok iyi ⌚
İyi ⌚
Orta (fena değil) ⌚
Kötü ⌚

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

- Bir yıl öncesinden çok daha iyi ⌚
Bir yıl öncesinden biraz iyi ⌚
Hemen hemen aynı ⌚
Bir yıl öncesinden biraz daha kötü ⌚
Bir yıl öncesinden çok daha kötü ⌚

SAğLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3-Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir.

Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
a)Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb			
b)Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb	☐	☐	☐
c)Ağır kaldırma ve yük taşıma	☐	☐	☐
d)Çok sayıda merdiven basamağını çıkma	☐	☐	☐
e)Tek bir merdiven basamağını çıkma	☐	☐	☐
f)Öne eğime, çömelme veya diz çökme	☐	☐	☐
g)İki kilometreden çok yürüme	☐	☐	☐
h)Bir kilometre yürüme	☐	☐	☐
i)100 metre yürüme	☐	☐	☐
j)Kendi başına banyo yapma ve giyinme	☐	☐	☐

4-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐	☐
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	☐	☐
c)Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	☐	☐
d)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?)	☐	☐

5-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐	☐
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	☐	☐
c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	☐	☐

6-Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Hiç etkilemedi ☐

Çok az ☐

Orta derecede ☐

Epeyce ☐

Çok fazla ☐

7-Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Hiç olmadı ☐

Çok az ☐

Az ☐

Orta derecede ☐

Çok ☐

Pek çok ☐

8-Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Hiç etkilemedi ☐

Biraz etkiledi ☐

Orta derecede etkiledi ☐

Epey etkiledi ☐

Çok etkiledi ☐

GENEL SAĞLIK

9-Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunluk la doğru	Emin değilim	Çoğunluk la yanlış	Kesinlikle yanlış
a)Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	☐	☐	☐	☐	☐
b)Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	☐	☐	☐	☐	☐
c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	☐	☐	☐	☐	☐
d)Sağlığım mükemmel	☐	☐	☐	☐	☐

DUYGULARINIZ

10-Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
a)Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b)Çok sinirli biri mi oldunuz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c)Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d)Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e)Çok enerjik oldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
f)Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
g)Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
h)Mutlu bir insan oldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
i)Yorgunluk hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
j)Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

9. ÖZGEÇMİŞ

07.03.1982 tarihinde Ankara’da doğdum. İlkokulu Bahçelievler İlkokulu’nda okuduktan sonra 1993 yılında Gazi Anadolu Lisesi’ne başladım. 2000 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 2006 yılında Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2006 yılı kasım ayında Hatay Altınözü Devlet Hastanesinde pratisyen hekim olarak göreve başladım. 2007 yılı kasım ayına kadar pratisyen hekimlik görevimi devam ettirdim. Haziran 2008 tarihinde Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD. ’da asistan doktor olarak göreve başlamış olup, halen görevime burada devam etmekteyim.

Dr. Hava Özlem DEDE