

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Nöroloji Anabilim Dalı

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA  
MELATONİN DÜZEYİ VE OKSİDATİF STRES  
İLE YORGUNLUK VE UYKU BOZUKLUKLARI  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Yıldız DAĞCI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Nuray BİLGE

ERZURUM-2019

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 03.04.2019 tarih ve 1900109811 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Yıldız DAĞCI'nın "Multipl Skleroz Hastalarında Melatonin Düzeyi ve Oksidatif Stres ile Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları Arasındaki İlişki" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 11.04.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Dr. Öğr. Üyesi Mehmetnuri KOÇAK  
Atatürk Üniversitesi Nöroloji A.D.  
Jüri Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Gökhan ÖZDEMİR  
Selçuk Üniversitesi Nöroloji A.D.  
Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Nuray BİLGE  
Atatürk Üniversitesi Nöroloji A.D.  
Jüri Üyesi

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan ve büyük bir ilgiyle uzmanlık tezimi yürütmeme yardımcı olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Nuray Bilge'ye, tez çalışmamın yürütülmesinde sağladığı desteklerden dolayı biyokimya hocam Prof. Dr. Ahmet Kızıltunç'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca beni her konuda destekleyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, iyi niyetini ve şefkatini her daim yanımda hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim İyigün, Prof. Dr. Yalçın Yılıkoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Gökhan Özdemir , Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Nuri Koçak, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Ceylan, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Şimşek, Dr. Öğr. Üyesi Alper Eren'e, Dr. Öğr. Üyesi Recep Yevgi'ye ;

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, işlerini özveri ile yapan bölümümüz hemşire, sağlık personelleri ve sekreterlerimize, EMG eğitimim boyunca sabırla yardımlarını esirgemeyen Kubilay Dadak, Yakup Kavaz'a;

Tüm asistanlığım boyunca şahsıma çok emeği geçen, sabır ve sevgi ile davranan sevgili kıdemlim Dr. Filiz Aktaş'a;

Sınırsız sabırla hep destekçim olan, sevgili eşim Yusuf Dağcı ve oğlum Semih'e;

Beni yetiştiren, bugüne gelmemde özveri ve sabırları ile her zaman yanımda olan sevgili annem ve babama, manevi desteğini esirgemeyen kardeşlerim Serpil ve Demet'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yıldız DAĞCI

## ÖZET

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin demiyelinizan ve dejeneratif değişikliklerle karakterize kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıdır. Oksidatif stresin MS'in patojenik özelliklerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Melatonin antioksidan özelliği olan önemli bir uyku modülatörüdür. MS hastalarında kronik yorgunluk sendromu ve uyku bozuklukları sıklıkla gözlenir. Çalışmamızda MS hastalarında melatonin düzeyi ve oksidatif stresin, uyku bozuklukları ve yorgunluk arasındaki ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız 50 MS hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 80 kişide yapıldı. Her iki grupta serum melatonin ve oksidatif stres parametrelerinden Glutasyon peroksidaz (GPx), Superoksit dismutaz (SOD) ve Malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçüldü. Yüzyüze görüşmede her iki grupta demografik özellikler ve MS hastalarının klinik özellikleri belirlendi. MS hastalık şiddeti için Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) ve her iki gruba Bitkinlik Şiddeti Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, Epworth Uykululuk ölçeği, Uykusuzluk Şiddeti İndeksi, huzursuz bacak sendromu için IRLSGG (The International Restless Legs syndrome Study Group) tarafından belirlenen Temel Tanı Kriterleri, Destekleyici Kriterler ve İlişkili Özelliklere Göre Hazırlanan Anket Formu, IRLSSG tarafından belirlenen Şiddet Skalası ve Beck Depresyon Ölçeği değerlendirildi.

Çalışmamızda MS hastalarının % 76'sı kadın , %24'ü erkekti ve %88'i RRMS, %10'u SPMS ve %2'si PPMS tip idi. MS hastalık süresi ortalama 4,5 yıl, EDSS skorları ortalama 2 olarak saptandı. MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre melatonin seviyesi düşük , SOD seviyesi anlamlı yüksek saptanırken, GPx ve MDA seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmadı. MS hastalarında melatonin seviyesi ile bitkinlik şiddeti arasında ilişki saptanmazken, yaş ve EDSS seviyeleri ile arasında negatif korelasyon vardı. MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla PUKİ skoru ve uyku bozukluğu olanların oranı, bitkinlik ve bitkinlik şiddeti skoru, Beck depresyon skoru anlamlı yüksekti. Bitkinliği olan MS hastalarında olmayanlara göre EDSS, PUKİ, Epworth uykululuk, uykusuzluk skorları daha yüksekti. MS

hastalarında uyku bozukluğu olanlarda olmayanlara kıyasla melatonin seviyesi ve MDA seviyesi düşük, bitkinlik varlığı ve şiddeti , Beck depresyon skoru anlamlı olarak yüksek saptandı. MDA seviyesi ile PUKİ, uyku latansı, uykusuzluk şiddeti indeksi ve bitkinlik skalası seviyeleri arasında negatif korelasyon saptandı. GPx seviyesi ile yaş, MS süresi ve EDSS seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak; MS hastalarında uyku bozukluğu ve bitkinlik sık görülmekte olup klinik değerlendirmelerde ön planda tutulmalıdır. Uyku bozukluğu tespit edilen MS hastalarında melatonin takviyesi ile uyku kalitesi artırılarak bitkinlik varlığı ve şiddeti azaltılabilir. Bu ilişkinin daha net ortaya koyulabilmesi için daha büyük örneklemli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz, uyku bozuklukları, melatonin, oksidatif stres, SOD, GPx, MDA

## ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by demyelinating and degenerative changes of the central nervous system. Oxidative stress has been shown to play an important role in the pathogenic features of MS. Melatonin is a significant sleep modulator with antioxidant properties. Chronic fatigue syndrome and sleep disorders are frequent in MS patients. In this study, we investigated the relationship between melatonin levels and oxidative stress, sleep disorders, and fatigue in MS patients.

This study was conducted with 50 MS patients and 30 healthy control subjects, for a total of 80 individuals. Glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) levels were measured in serum melatonin and oxidative stress parameters of both patients. Demographic characteristics of both groups along with clinical features of the MS group was determined in patient interview. Severity of MS disease was evaluated with Expanded Disability Status Scale (EDSS), while Fatigue Severity Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale, and Insomnia Severity Index was assessed in both groups; restless legs syndrome was evaluated with Essential Diagnostic Criteria, Supportive criteria, and Questionnaire According to Associated Features established by the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), Severity Scale developed by the IRLSSG, and Beck Depression Inventory (BDI).

In our study, 76% of the MS patients were female and 24% were male, 88% RRMS, 10% SPMS, and 2% PPMS. Mean duration of disease was 4.5 years, mean EDSS scores were 2. Melatonin levels were significantly lower and SOD levels significantly higher in MS patients compared to healthy controls, while there was no significant difference regarding GPx and MDA levels. Although there was no significant relationship between melatonin levels and fatigue severity, there was a negative correlation between age and EDSS scores in MS patients. Compared to the control group, PUQI scores, insomnia incidence, fatigue and fatigue severity, and Beck Depression Inventory scores were significantly higher in MS patients. MS patients with fatigue had significantly higher EDSS, PUQI, Epworth sleepiness, and

insomnia scores compared to those who didn't. Melatonin and MDA levels were significantly lower, and fatigue incidence, fatigue severity, and BDI scores were significantly higher in MS patients with insomnia compared to those without insomnia. There was a negative correlation between MDA levels and PUQI, sleep latency, Insomnia Severity Index scores, and Fatigue Severity scores. There was a positive correlation between GPx levels and age, duration of disease, and EDSS scores.

As a result, sleeping disorder and exhaustion are common in MS patients and should be prioritized in clinical evaluations. In MS patients with sleeping disorder, melatonin supplementation can improve sleep quality and reduce the presence and severity of exhaustion. A larger sample prospective study is needed to clarify this relationship.

**Keywords:** Multiple sclerosis, sleeping disorder, melatonin, oxidative stress, SOD, GPx, MDA

## İÇİNDEKİLER

|                                                     |      |
|-----------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                       | iii  |
| ÖZET .....                                          | v    |
| ABSTRACT.....                                       | vii  |
| İÇİNDEKİLER .....                                   | ix   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....                        | xi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                | xii  |
| TABLolar DİZİNİ.....                                | xiii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                               | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                              | 3    |
| 2.1.Multipl Skleroz .....                           | 3    |
| 2.1.1.Multipl Skleroz Tanımı .....                  | 3    |
| 2.1.2.Tarihçe .....                                 | 3    |
| 2.1.3.Epidemiyoloji.....                            | 3    |
| 2.1.4.Etyoloji.....                                 | 4    |
| 2.1.5.Patoloji .....                                | 5    |
| 2.1.6. İmmünoloji.....                              | 6    |
| 2.1.7. Klinik Belirtiler .....                      | 7    |
| 2.1.8.Sınıflandırma.....                            | 9    |
| 2.1.9.Prognoz .....                                 | 11   |
| 2.1.10.Tanı .....                                   | 12   |
| 2.1.11. Tedavi.....                                 | 14   |
| 2.1.11.1. Atak Tedavisi .....                       | 14   |
| 2.1.11.2. Koruyucu Tedaviler .....                  | 15   |
| 2.1.11.3. Oral Tedaviler .....                      | 16   |
| 2.1.11.4. Monoklonal Antikorlar: .....              | 16   |
| 2.2. Multipl Skleroz ve Oksidatif Stres.....        | 17   |
| 2.3. Multipl Skleroz ve Melatonin .....             | 18   |
| 2.4. Multipl Skleroz ve Uyku Bozuklukları.....      | 19   |
| 2.5. Multipl Sklerozda Yorgunluk ve Depresyon ..... | 20   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                            | 22   |
| 3.1.Çalışmaya Alınma Kriterleri .....               | 22   |
| 3.2. Dışlanma Kriterleri .....                      | 23   |
| 3.3. Değerlendirme Parametreleri .....              | 23   |

|                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.3.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu .....                                                                                            | 23  |
| 3.3.2. Sosyodemografik Veri Formu.....                                                                                                      | 23  |
| 3.3.3. Melatonin, GPx, SOD ve MDA Düzeyleri Düzeyi.....                                                                                     | 23  |
| 3.3.4. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği .....                                                                                          | 24  |
| 3.3.5. Bitkinlik Şiddeti Ölçeği .....                                                                                                       | 24  |
| 3.3.6. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi.....                                                                                                  | 24  |
| 3.3.7. Epworth Uykululuk Ölçeği .....                                                                                                       | 25  |
| 3.3.8. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi .....                                                                                                     | 25  |
| 3.3.9. Beck Depresyon Ölçeği.....                                                                                                           | 25  |
| 3.3.10. IRLSGG Tarafından Belirlenen Temel Tanı Kriterleri Ve Şiddet Skalası .....                                                          | 26  |
| 3.4. İstatistiksel Analiz.....                                                                                                              | 26  |
| 4. BULGULAR.....                                                                                                                            | 27  |
| 4.1. Araştırma Popülasyonun Özellikleri .....                                                                                               | 27  |
| 4.2. Melatonin ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Dağılımı.....                                                                            | 31  |
| 4.3. MS Hastalarında Uyku Bozukluğu İle İlişkili Parametreler .....                                                                         | 36  |
| 4.4. MS Hastalarında Uykusuzluk İle İlişkili Parametreler .....                                                                             | 37  |
| 4.5. MS Hastalarında Gündüz Uykululuk Hali İle İlişkili Parametreler .....                                                                  | 39  |
| 4.6. MS Hastalarında Depresyon Varlığı İle İlişkili Parametreler .....                                                                      | 41  |
| 4.7. MS Hastalarında Bitkinlik Varlığı İle İlişkili Parametreler .....                                                                      | 44  |
| 5. TARTIŞMA .....                                                                                                                           | 456 |
| KAYNAKLAR .....                                                                                                                             | 55  |
| EKLER.....                                                                                                                                  | 74  |
| EK I: Bilgilendirilmiş Onam Formu .....                                                                                                     | 74  |
| EK II: Sosyodemografik Veri Formu.....                                                                                                      | 77  |
| EK III: EDSS (Expanded Disability Status Scale).....                                                                                        | 78  |
| EK IV: Bitkinlik Şiddeti Ölçeği.....                                                                                                        | 81  |
| EK V: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ).....                                                                                            | 82  |
| EK VI: Epworth Uykululuk Ölçeği .....                                                                                                       | 83  |
| EK VII: Uykusuzluk Şiddeti Ölçeği .....                                                                                                     | 84  |
| EK VIII: Beck Depresyon Ölçeği(BDI).....                                                                                                    | 85  |
| EK XI: IRLSSG Tarafından Belirlenen Temel Tanı Kriterleri, Destekleyici Kriterler ve İlişkili Özelliklere Göre Hazırlanan Anket Formu ..... | 87  |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                               |                                                                                 |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BOS</b>                    | : Beyin Omurilik Sıvısı                                                         |
| <b>CAT</b>                    | : Katalaz                                                                       |
| <b>DAE</b>                    | : Deneyssel olarak oluşturulan alerjik ensefalomyelit                           |
| <b>EBV</b>                    | : Epstein–Barr virüs                                                            |
| <b>EDSS</b>                   | : 11Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş<br>Özürlülük Durum Skalası) |
| <b>GA</b>                     | : Glatiramer Asetat                                                             |
| <b>GSH</b>                    | : Glutasyon                                                                     |
| <b>GSH-Px (GPx)</b>           | : Glutasyon Peroksidaz                                                          |
| <b>GST</b>                    | : Glutasyon S-Transferaz                                                        |
| <b>HBS</b>                    | : Huzursuz Bacak sendromu                                                       |
| <b>HHV-6</b>                  | : Human Herpes Virus-6                                                          |
| <b>IFN <math>\beta</math></b> | : İnterferon Beta                                                               |
| <b>IMT</b>                    | : İmmunmodulator Tedaviler                                                      |
| <b>KIS</b>                    | : Klinik İzole Sendrom                                                          |
| <b>MBP</b>                    | : Miyelin bazik protein                                                         |
| <b>MDA</b>                    | : Malondialdehit                                                                |
| <b>MHC</b>                    | : Major Histokompatibilite Kompleksi                                            |
| <b>MS</b>                     | : Multipl Skleroz                                                               |
| <b>MSS</b>                    | : Merkezi Sinir Sistemi                                                         |
| <b>OS</b>                     | : Oksidatif Stres                                                               |
| <b>PMS</b>                    | : Progresif seyreden MS                                                         |
| <b>PPMS</b>                   | : Primer Progresif MS                                                           |
| <b>PUKİ</b>                   | : Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi                                               |
| <b>RIS</b>                    | : Radyolojik İzole Sendrom                                                      |
| <b>RNS</b>                    | : Reaktif Nitrojen Türleri                                                      |
| <b>ROS</b>                    | : Reaktif Oksijen Türleri                                                       |
| <b>RRMS</b>                   | : Ataklarla seyreden MS                                                         |
| <b>SEP</b>                    | : Somatosensorial Uyarılmış Potansiyeller                                       |
| <b>SOD</b>                    | : Süperoksit Dismutaz                                                           |
| <b>SPMS</b>                   | : Sekonder Progresif MS                                                         |
| <b>SSS</b>                    | : Santral Sinir Sistemi                                                         |
| <b>VEP</b>                    | : Görsel Uyarılmış Potansiyeller                                                |
| <b>VKİ</b>                    | : Vücut Kitle İndeksi                                                           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Kontrol ve MS gruplarında uyku bozukluğu ve depresyon olanların dağılımı ..... | 29 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|



## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Multipl skleroz prognozunda olumlu ve olumsuz faktörler.....                                        | 11 |
| Tablo 2. 2017 Revize McDonald kriterleri (Thompson ve arkadaşları) .....                                     | 13 |
| Tablo 3. Demografik özellikler .....                                                                         | 27 |
| Tablo 4. MS hastaların özellikleri .....                                                                     | 28 |
| Tablo 5. Uyku, bitkinlik ve depresyon ölçeklerinin dağılımı .....                                            | 30 |
| Tablo 6. HBS olan hastaların dağılımı .....                                                                  | 31 |
| Tablo 7. Laboratuvar bulguların dağılımı .....                                                               | 31 |
| Tablo 8. Melatonin ve oksidatif stres parametreleri ile ilişkili bulgular .....                              | 33 |
| Tablo 9. Melatonin ve oksidatif stres parametrelerinin demografik özelliklere göre dağılımı .....            | 34 |
| Tablo 10. MS hastalarında ilaç kullanımına göre melatonin ve oksidatif stres parametrelerinin dağılımı ..... | 35 |
| Tablo 11. MS hastalarında uyku bozukluğu ile ilişkili demografik ve laboratuvar bulguları.....               | 36 |
| Tablo 12. MS hastalarında uyku bozukluğu ile diğer ölçekler arasındaki ilişki.....                           | 37 |
| Tablo 13. MS hastalarında uykusuzluk ile ilişkili demografik ve laboratuvar bulguları .....                  | 38 |
| Tablo 14. MS hastalarında uyku bozukluğu ile diğer ölçekler arasındaki ilişki.....                           | 39 |
| Tablo 15. MS hastalarında uykusuzluk ile ilişkili demografik ve laboratuvar bulguları .....                  | 40 |
| Tablo 16. MS hastalarında uyku bozukluğu ile diğer ölçekler arasındaki ilişki.....                           | 41 |
| Tablo 17. MS hastalarında depresyon ile ilişkili demografik ve laboratuvar bulguları.....                    | 42 |
| Tablo 18. MS hastalarında depresyon ile diğer ölçekler arasındaki ilişki .....                               | 43 |
| Tablo 19. MS hastalarında bitkinlik ile ilişkili demografik ve laboratuvar bulguları..                       | 44 |
| Tablo 20. MS hastalarında bitkinlik ile ilişkili ölçekler arasındaki ilişki .....                            | 45 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sisteminde nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon ile giden ve otoimmün kökenli, multifokal inflamatuvar-demyelinizan yapıda lezyonlarla süregiden kronik bir hastalıktır. Etiyoloji halen tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, genetik ve çevresel bir takım faktörlerin karşılıklı karmaşık etkileşimlerinin bu inflamatuvar ve dejeneratif prosesi tetiklemiş olabileceği görüşü hakimdir (1, 2).

MS prevalansı daha az güneş ışığına maruz kalınan coğrafi bölgelerde daha yüksektir. Melatonin MS fizyopatolojisinde rol oynayabilir ve sağlıklı kişilerde güneş ışığının etkilerine katılır (3). Son yıllarda yapılan çalışmalar, MS patojenik özelliklerinde oksidatif stresin de önemli bir rol oynayabileceğini öngörmektedir. Birçok makale melatoninin MS'de bir antioksidan, lipid metabolizma düzenleyicisi olarak rol oynadığını ayrıca immunmodulasyon, nöroproteksiyon ve nörojenezisde yer aldığını gösterdi (4, 5). Melatonin gen ekspresyonunu düzenler, antioksidan savunma sistemlerini etkiler ve süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) dahil birçok antioksidan enzim aktivitesini uyarır (5, 6). MS hastalarında fiziksel disfonksiyonun yanı sıra, bilişsel işlevlerde bozulma, depresyon ve kronik yorgunluk sendromu sıklıkla gözlenir (7, 8). MS hastalarının yaklaşık % 80-90'ında kronik yorgunluk sendromu ortaya çıkar (9-11). Kronik yorgunluk sendromunun patofizyolojisi tamamen bilinmemektedir. Bazı makaleler, kronik yorgunluk sendromunun immün, inflamatuvar, oksidatif ve nitrosatif stres mekanizmalarının aktivasyonu ile karakterize edildiğini belgelemektedir (12, 13).

MS hastalarında uyku bozukluklarının genel popülasyona göre daha sık olduğu bilinmektedir (14-16). Uyku modülatörü olarak melatoninin önemli rolü iyi belgelendirilmiştir. MS ve uyku bozuklukları tarafından paylaşılan muhtemel ortak patomekanizmalar, artmış proinflamatuvar sitokin düzeylerinin yanı sıra bozulmuş görsel yollara bağlı olarak suprakiazmatik çekirdeğe düşen azalmış melatonin sekresyonuna bağlı sirkadiyen ritim bozuklukları ile bağlantılı olabilir (17).

MS'de genel popülasyondan üç kat daha fazla depresyona rastlanır. MS'de depresyonun patogenezi multifaktöryeldir; hastalık ciddiyeti ve azalmış aile desteği

ile artabilir. Depresyonun uyku disregulasyonu ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Dahası, depresyon, melatonin için öncü olan düşük serotonin düzeyleri ile ilişkilidir (18).

Periyodik ekstremitte hareket bozukluğu ve huzursuz bacak sendromu MS hastalarında genel popölasyondan daha yüksektir. MS’de periyodik ekstremitte hareket bozukluğu % 36, huzursuz bacak sendromu da genel popölasyondan yüksek olarak belirtilmiştir. Bu iki hastalık da MS’de uyku başlangıcı ve idamesini bozarak uyku problemlerine direk katkı sağlamaktadır. Bu iki hastalığın beraber görüldüğü durumlar da sıktır.

Çalışmamızda MS hastalarında melatonin düzeyi ve oksidatif stresin, uyku bozuklukları ve yorgunluk arasındaki ilişkisini araştırmayı amaçladık. Ayrıca uyku bozuklukları, MS hastalarında depresyonun nedeni veya sonucu ve her ikisi de bu hastalarda yorgunluk ile ilişkili olabileceğinden bu hastalarda depresyon ile ilişkisini de araştırmayı planladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Multipl Skleroz**

#### **2.1.1. Multipl Skleroz Tanımı**

Multipl Skleroz (MS), Merkezi Sinir Sistemi (MSS) 'nin inflamatuvar, demiyelinizan ve dejeneratif bir hastalığıdır. Tüm dünyadaki genç erişkinlerde travmadan sonra en önemli özürllülük nedenidir (19).

#### **2.1.2. Tarihçe**

MS olarak tanımlanan ilk olgunun St Lidvina of Schiedam (1380-1433) isimli 18 yaşında bir kadın hasta olduğu düşünülmektedir. Bunu 1824'te Olivier'in bildirisi izler. 1838'de Carswell patolojik anatomi atlasında bir MS olgusu sunmuştur. Cruveilhier, klinik olgu sunumlarıyla birlikte MS'in patolojik tanımından bahsetmiştir. Friedrich, Valentiner, Turck, Rokitansky ve Rindfleisch konuya önemli katkılarda bulunmuşlardır. 1866'da Vulpian tanımlanan bu patolojik tabloya "sclérose en plaque" adını önermiştir. 1868 yılında Fransız nörolog Jean Martin Charcot hastalığın klinik spektrumu ve histolojik görünümü tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir. 1935'de Rivers tarafından "deneysel alerjik ensefalomyelit" in tanımlanmasıyla demiyelinizan hastalıkların anlaşılması konusunda önemli bir adım atılmıştır (19).

#### **2.1.3. Epidemiyoloji**

MS, 20-40 yaş grubunda, özellikle kadınlarda en sık karşılaşılan nörolojik hastalıktır. MS insidans ve prevelansı coğrafik olarak farklılıklar göstermektedir (20, 21). MS için en yüksek riskli bölgeler Rusya dahil tüm Avrupa, Kuzey Amerika, Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. En yüksek prevalans 250/100000 ile Orkney adalarındadır (22). Düşük riskli bölgeler ise; Afrika ve Asya'nın geri kalan kısımları ve Meksika'dır. Prevalans 5/100000'den daha düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaklaşık 400000 MS hastası olduğu tahmin edilmektedir (23, 24).

Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile Asya arasında bir ara bölgede yer almaktadır. Türkiye’de yapılmış resmi bir prevelans ve insidans çalışması bulunmamaktadır. Sıklığın 1/2500 olduğu tahmin edilmektedir (25).

15 yaşından önce yapılan göçlerde, bireyin yeni yerleştiği bölgenin özelliğini gösterdiğini, tersinde ise göçten önce yaşadığı bölgenin özelliklerini taşıdığını bildirmiştir. Bu gözlemlerin güvenilirliği kesin olmamakla birlikte doğru olduğu kabul edildiğinde MS patogenezinde çevresel bir nedene işaret etmektedir (26).

#### **2.1.4. Etyoloji**

MS; genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülen, heterojen, kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır. Bazı ırklarda MS'in daha fazla görülmesi, MS'lilerin birinci derece yakın akrabalarında MS'in daha sık görülmesi ve ikizlerde konkordansın yüksek olması gibi nedenlerle genetik etkenlerin önemi giderek değer kazanmaktadır. MS’de ailesel olguların sıklığının % 3 ile % 23 arasında değiştiği bildirilmektedir. Genel olarak kardeşlerde MS ortaya çıkma olasılığı aynı toplumdaki oranların 30-50 katına ulaşmaktadır (27, 28). MS’e yatkınlık genlerini araştıran çalışmalarda az sayıda aday bölge belirlenmiş olup, genom taramalarında 6. Kromozomun HLA bölgesinin ötesinde tek bir aday gen ortaya konamamıştır. MS gelişme riski major histokompatibilite kompleksinin (MHC) class I ve class II alelleri ile özellikle de HLADRB1 lokusu ile ilişkilidir (29). Ayrıca HLA bölgesi dışında IL-2RA ve IL-7RA bölgeleri ile MS arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (30).

Bazı virüslerin (Epstein–Barr virüs (EBV) , Human Herpes Virus-6 (HHV-6) ve kızamık virüsü gibi), MS ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Anti-EBV antikorlarının daha yüksek titreleri olanlarda, düşük titrelere sahip olanlardan daha fazla risk bulunabilir, ancak bu bulgunun önemi bilinmemektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, infektivite yaşını MS'in gelişimi için artmış riskle ilişkilendirmiştir. HHV-6 hemen tüm çocukları 2 yaşına kadar enfekte eden bir ajandır. Patolojik çalışmalarda virüs multipl skeroz plaklarında gösterilmiştir (31).

MS'in coğrafi dağılımı ile ilgili en güçlü ilişki güneş ışığı ve ultraviyoleye maruz kalma oranı ile kurulmuştur (32). MS gelişiminde D vitamini yetersizliği, diyet, erken yaşta obezite ve sigara içimi gibi çevresel risk faktörlerinin rol oynadığı bilinmektedir (33, 34). Vitamin D alımı ile MS gelişim riski arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Kuzey Avrupa ülkelerinde vitamin D kan düzeyleri daha düşüktür, ancak kuzey Avrupa kıyı bölgelerinde yaşayanlarda MS riski daha azdır, bu vitamin D'den zengin deniz ürünleri tüketilmesiyle açıklanmaktadır (34).

### **2.1.5. Patoloji**

MS'in patolojik anatomik işareti serebral veya medulla spinalisteki plaklardır. Ven ve venüllerin etrafında yerleşmeye eğilimli olan plaklar en çok periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde, optik sinirler ve kiazmada, serebellar pedinküllerde ve spinal kordun lateral kolonunda görülür. Medulla spinalisin dıştan muayenesinde plaklar görülebilir. Taze ve aktif plaklar sınırları belirsiz pembe-sarı renkte görülürken, eski plaklar kirli beyaz-gri renkte ve sınırları keskin olarak görülür. Genellikle 1-2 cm çapında olan lezyonlar bazen birleşip geniş plaklar oluşturabilirler. Bununla birlikte mikroskopik inceleme ile intrakortikal miyelinli lifleri etkilemiş olarak çok sayıda küçük plak kortekste görülür. İntrakortikal plaklarda daha az inflamasyon ve önemli miktarda gliosis vardır. Bu bulgular bugüne kadar ak madde hastalığı olarak ele alınan MS'in aynı zamanda bir gri madde hastalığı olduğu konusunda yeni görüşler ortaya çıkarmıştır (26).

MS'de kan beyin bariyerinin bozulması lezyon patogenezinde erken basamak olarak rol oynamaktadır. İmmunolojik hücrelerin, sitokinler ve kemokinlerin SSS'e transendotelyal yol ile geçtikleri düşünülür. Aktif lezyonlarda inflamatuvar T ve B lenfositler, plazma hücreleri, aktif makrofajlar ve mikroglia hücreleri var iken, inaktif lezyonlarda inflamasyon bulguları yoktur ve oligodendrositlerdeki kayba bağlı olarak hücre yoğunluğu azalmıştır. Ayrıca B hücreleri de kan-beyin bariyerindeki güvenlik açığı sayesinde merkezi sinir sistemine girer ve orada immünoglobulin (Ig) M ve IgG antikorlarını oluştururlar, sonuçta agaroz jel elektroforezi üzerinde saptanabilen oligoklonal bantlar ile birlikte artmış bir IgG indeksi ile ortaya çıkar (35).

### 2.1.6. İmmünoloji

İmmün sistemi genetik duyarlılığı olan kişilerde, enfeksiyöz ajanlar gibi çeşitli antijenler myeline reaktif T hücreleri aktive ederek, myelin epitopları ile ilişkili proinflamatuvar yanıtı başlatırlar (36). Santral sinir sisteminde perivasküler inflamatuvar hücre infiltrasyonu, MS lezyonlarının önemli patolojik özelliklerinden olup, hücrelerin kan beyin bariyerinden adezyonu ve transmigrasyonu sonucunda gerçekleşir (37, 38). Hücrelerin ekstrasvazasyonu aşamalı bir süreç olmakla birlikte, göç eden hücre ve endotel bariyerinin yüzeyinde ligand-reseptör çiftleri arasında moleküler etkileşimler gerçekleşir (37, 39). Kemokinler, kemokin reseptörleri, adezyon molekülleri ve matriks metalloproteinazlar (MMP) bu transmigrasyonda önem taşır. Adezyon molekülleri, endotel-lökosit etkileşimleri ve lökosit ekstrasvazasyonunda önemli role sahiptir (39-41). Adezyon moleküllerinden intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü 1 (VCAM-1) seviyelerinin MS lezyonlarındaki endotelial hücrelerde azaldığı belirtilmiştir (39-41). Benzer şekilde MS lezyonlarının perivasküler inflamatuvar hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1 için ligandlar gösterilmiştir (42). Kemokinler, immün hücre göçünü direkt kemoatraksiyon ve lökosit integrinlerinin aktivasyonu ile artırır. Bu integrinler endotelial hücrelerdeki reseptör adezyon moleküllerine bağlanır. Proinflamatuvar sitokin artışı MS'deki demyelinizasyon ile ilişkilidir. Aynı zamanda makrofaj, mikroglia, astrosit, nöron ve endotelial hücrelerde de kemokin reseptörleri gösterilmiştir. Kemokin ve kemokin-reseptör interaksiyonu MS'de bu hücre tiplerinde fonksiyonel cevabı başlatır (43). MMP aktive T hücreleri, monosit, astrosit ve mikroglialarda eksprese edilir (44). MMP'nin MS patofizyolojisine katkısı, kan beyin bariyerinde bazal membran bütünlüğünü bozması, inflamatuvar hücrelerin transmigrasyonunu başlatmasıdır (45). Çeşitli çalışmalarda dolaşımda myelin temel protein (myelin bazik protein) (MBP), myelin asosiye glikoproteine (MAG), myelin oligodendrosit glikoproteine (MOG) reaktif T hücre toplam frekansı MS'li hastalarda, normal kontrollere göre benzer veya hafif yüksektir. Myelin reaktif T hücreleri normal kişiler ve MS'li hastaların her ikisinde de periferik kanda bulunmuştur (46). Böylece otoreaktif hücrelerin periferde bulunması otoimmün hastalık gelişimini açıklamada yetersiz kalmıştır. Normal kişilerde görülmeyen, aktive T hücreleri için belirleyici IL-2 reseptörünün MS'li hastaların MBP reaktif T

hücrelerinde eksprese edildiği gösterilmiştir. Böylece MS'li hastalardan elde edilen MBP reaktif T hücreleri normal bireylerden edilenlere göre daha artmış ve aktive durumdadır (47).

#### **2.1.7. Klinik Belirtiler**

MS genellikle genç erişkin yaşta başlayan, relaps-remisyonla giden bir hastalık olarak tanımlansa da hastalık belirgin klinik heterojenite gösterir.

Hastalığın belirti ve bulguları SSS'de oluşan nöropatolojik değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar. Bu belirti ve bulgular 3 gruba ayrılabilir. Birincil belirtiler parezi, spastisite, duysal bozukluklar, nöropatik ağrı, dengesizlik, mesane-barsak sorunları, yorgunluk, cinsel işlev bozuklukları ve bilişsel işlev bozukluklarını içerir. Birincil belirtilerin komplikasyonları olan ikincil belirtiler ise kontraktürler, idrar yolu enfeksiyonları, megakolon, bası yaraları, azalmış kemik kalsifikasyonu ve kas atrofileridir. Psikolojik, mesleki ve sosyal sorunlar da hastalığın üçüncül belirtilerini oluşturur (48).

MS'de hastaların yaklaşık % 90'ında olan ve en sık karşılaşılan ilk belirti duysal belirtilerdir. Duyu kaybı, paresteziler, dizestezi ve hiperesteziler sıktır. Nöropatik ağrı, lhermitte belirtisi, trigeminal nevralji ve derin duyu bozukluğu MS hastalarında görülebilen diğer duysal yakınmalardır. (48).

MS için oldukça tipik kabul edilen paroksizmal semptomlar MS'de 1-2 saniye veya dakika süren, gün boyu tekrarlayan, nörolojik defisit bırakmayan bulgulardır. MS olgularında görülen paroksizmal belirtiler; tonik nöbetler, ağrılı tonik spazm, epilepsi, Lhermitte belirtisi, kaşıntı, parestezi / ağrı / yanma, istem dışı hareketler, dizartri, ataksi, trigeminal nevralji, atipik nevralji, baş ağrısı olarak sıralanabilir (49).

Lhermitte belirtisi; boynun ani öne fleksiyonunda omurilikte, kol ve bacaklarda ani elektriklenme, çarpılma hissidir. Lhermitte bulgusu MS'e özel değildir. Servikal bölgedeki inflamasyon, disk ve tümör basılarında da görülür. Miyelinsiz aksonların kısa devre yaparak öfatik geçiş yapması sonucudur (50).

Kortikospinal, kortikobulber, serebellar ve duysal yollardaki patolojiler nedeniyle motor belirtiler ortaya çıkar. Paraparezi, kuadriparezi, hemiparezi ve monoparezi şeklinde olabilir. Bacaklarda kollardan daha belirgin olan, yürüme ve dengeyi bozabilen spastisite belirtileri özürülüğün nedeni olabilir (51).

MS hastalarının % 20'sinde optik nörit başlangıç belirtisidir, % 50'den fazla hasta yaşamı sırasında bir optik nöropati atağı geliştirir. Özellikle göz hareketleri ile tetiklenen unilateral akut yada subakut göz ağrısı ile karakterizedir. Muayenede afferent pupil defekti, görme keskinliğinin azalması, renk algılamasında bozulma ve sıklıkla santral skotom ortaya konur. MS'de nadiren bitemporal hemianopsi ve homonim görme alanı defektları görülebilir. MS de genellikle retrobulber optik nörit görülür bu hastalarda göz dibi muayenesi akut dönemde normal olarak değerlendirilir. Akut optik nörit atağı geçiren hastaların % 90'ında iki ile altı ay arasında vizyon tamamen normale döner (52).

MS'li hastalarda diplopinin en sık nedeni, internükleer oftalmoplejidir. Muayenede lezyonla aynı taraftaki gözde tam olmayan yada yavaş adduksiyon, karşı gözde ise abduksiyon sırasında nistagmus ortaya çıkar. İki yanlı internükleer oftalmopleji kuvvetle MS'i gösteren bir bulgudur (53).

MS belirtileri dalgalanabilir. Belirtilerin % 80'i aynı bölgeden yineler. Bunlardan en tipisi Uthoff fenomenidir. Bu tabloda var olan semptomlar (görme bulanıklığı gibi) güçlü bir egzersizin ardından ya da pasif olarak ısıya maruz kalmakla ortaya çıkar ve vücut ısısı normale dönünce ya da dinlendikten sonra geçer. Demiyelinize aksonlar normal miyelinli liflere göre iletiyi geçirmedi daha yavaştır, bu yavaşlama ısı yükselmesiyle artar. Isı duyarlılığı muhtemelen bu ileti bloğu ile ilgilidir (19).

Serebellar yollar MS'in seyrinde sıklıkla etkilenir, fakat başlangıçta baskın olarak serebellar sendrom nadir görülür. MS hastalarının % 50'sinde görülür. En sık olarak gövde ataksisi bulunur. İntansiyonel tremor, dismetri, disdiakokinezi ve serebellar dizartri olabilir (54).

MS'li hastaların % 40-60'ında bilişsel işlev bozuklukları bulunur. Bilişsel etkilenmede öne sürülen mekanizma kortikal, subkortikal ve limbik sistem yollarının etkilenmiş olduğudur. MS'de bilişsel bozulmanın derecesiyle total lezyon yükü bağlantılı olabilir. En sık hafıza, dikkat ve konsantrasyon bozuklukları olur. Depresyon, anksiyete ve bipolar bozukluk hastalık seyrinde sık görülür (50).

MS hastalarının % 50-90'ında yorgunluk görüldüğü bildirilmektedir (20). Yorgunluk uyku bozukluğuna, anemiye, hipotiroidiye, sıcak havaya, enfeksiyonlara, elektrolit dengesizliğine ve spastisiteye bağlı olabileceği gibi MS tedavisine bağlı da olabilir (50).

MS'de mesane işlev bozukluklarına hastaların % 75'inde rastlanır. Bozukluğun kaynağı genellikle medulla spinalis tutulumu olup medial frontal loblarda yer alan MS lezyonları ya da pontin yerleşimli lezyonlar da sebep olmaktadır. Yetiştirememe, idrar yapamama, sık idrar yapma gibi belirtiler görülebilir. Bağırsak fonksiyon bozukluğu, MS olgularında % 60 oranında görülür. En yaygın yakınma kabızlıktır (55).

MS hastalarının % 5'inde epileptik nöbetler görülebilir ve bu oran normal popülasyondan daha fazladır. Kortikal ve subkortikal bölgedeki lezyonlar nöbet nedeni olabilir (50).

#### **2.1.8.Sınıflandırma**

1996 yılından beri dört başlık altında tanımlanan klinik seyir Lublin ve ark. Tarafından yapılan çalışmalar ile 2013 yılında Klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (ilerleyici) MS olarak üç başlık altında tanımlanmıştır. Progressif-relapsing terimi artık kullanılmamaktadır, çünkü bu hastalar progressifaktif hastalar grubu içine alınmıştır. KİS, MS fenotipleri arasına sokulmuştur. Radyolojik izole sendromlu (RIS) hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak belirlenmemiştir (56).

**Klinik İzole Sendrom (KIS):** İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MR’da MS’i düşündürten semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözlendiği, merkezi sinir sisteminin enflamatuvar-demyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır (56). Her KİS MS’e dönüşmemektedir. Yapılan çalışmalarda 5 yıl içinde MS’e dönüşüm BOS ve MRG negatif ise %30, BOS ve MRG’den biri pozitif ise %50, her ikisi de pozitif ise bu oran %80 ‘ne çıkmaktadır (57, 58).

**Ataklarla seyreden MS (RRMS):** Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur. Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez.

- Aktif RRMS
- Non Aktif RRMS

**Progresif seyreden MS (PMS):** Hastalık seyri sırasında özürlülüğün eklendiği seyirdir. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürlülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem gözlenebilir, başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir ilerleme gözlenebilir, iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir.

- Aktif, progresif
- Aktif, nonprogresif
- Nonaktif, progresif
- Nonaktif, nonprogresif (stabil hastalık)

\*Aktif hastalık; klinik olarak tam düzelen ya da özür bırakan atakların olduğu ve/veya manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (56).

**Benign MS:** MRG’de düşük lezyon yükünün saptandığı, ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra EDSS skorları  $\leq 3$  olan hastalar benign MS olarak kabul edilir. Tüm MS grubunda % 10-15 civarında olduğu tahmin edilmektedir (59).

Hastalık semptom ve bulgusu olmaksızın, baş ağrısı gibi başka sebeplerle çekilen kraniyal MRG’lerde mekanda yayılım özellikleri gösteren, korpus kallosum tutulumu olan veya olmayan, ovoid, iyi sınırlı, 3 mm’den büyük, T2 görüntülemeye hiperintens, MS’i telkin eden beyaz cevher lezyonları olan hastalardaki durum RİS olarak adlandırılır. Yapılan bir çalışmada RİS tanısı alan olgulara 5 yıl sonra MS tanısı konma oranı % 34’dür. RİS’ten KİS’e dönüş için geçen süre ise ortalama 2,3 yıldır (60).

### 2.1.9.Prognoz

MS hastalarında prognoz, ataklarla doğrudan ilişkilidir. İlk 5 yıl içindeki atak sayısı ve tipi hastalık progresyonun öngörülmesi açısından önem taşır (61).

Tablo 1. Multipl skleroz prognozunda olumlu ve olumsuz faktörler (61)

| Olumlu Faktörler                              | Olumsuz Faktörler                                                                  |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Kadın cinsiyet                                | Erkek cinsiyet                                                                     |
| Erken yaşta başlangıç                         | Geç yaşta başlangıç                                                                |
| Optik nörit, sensoryel monosinaptik başlangıç | Başlangıçta piramidal, serebellar, spinal ve/veya sfinkter disfonksiyonu bulguları |
| İlk atağın sekelsiz ve çabuk düzelmesi        | İlk atağın sekelli olması ve uzun sürede düzelmesi                                 |
| EDSS 3 olana kadar geçen sürenin uzun olması  | İlk 5 yılda orta derecede özürllülüğe ulaşılması                                   |
| Ataklarla seyir ve seyrek atak                | Progresif seyir                                                                    |
| Düşük sosyoekonomik düzey                     | Yüksek sosyoekonomik düzey                                                         |

### 2.1.10.Tanı

MS tanısında temel prensip, SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip alternatif hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmasıdır.

Kesin MS tanısı koymak için patognomik bir klinik veya laboratuvar bulgu olmadığından yıllardan beri tanı kriterleri oluşturulmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. İlk kez 1965 yılında Schumacher Paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiştir. Daha sonra 1983 yılında Poser tanı kriterlerinde laboatuvar verileri de tanıda kendine yer bulmuştur. 2001 yılında McDonald ölçütleri yayınlandı. Bu tanı kriterlerinde MRG'nin katkısı artırıldı, uyandırılmış potansiyellerden görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarıldı ve progresif MS tanı kriterleri eklendi. 2005 yılında Amerikan MS Derneğinin bir komitesi tarafından yeniden gözden geçirilerek genişletilmiştir. 2010 yılında kullanımı kolaylaştırmak ve tanıyı daha erken aşamalarda koymak amacı ile tekrar düzenlenip sadeleştirilmiştir. Bununla birlikte, MS hastalarında yaklaşık % 85 oranında pozitif saptanan OKB ve görsel uyandırılmış potansiyel tetkikleri, 2010 tanı kriterleri içinde yer almamıştır. Progresif MS tanısında BOS bulguları tanıda kullanılmaya devam edilirken, mekanda yayılım kriterleri revize edilmiştir (62). Daha sonra elde edilen yeni veriler, gelişen teknolojiler nedeni ile "International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis" 2016 ve 2017'de 2 kez toplanarak McDonald 2010 kriterlerini güncellemiş ve 2017 revizyonunu yayınlamışlardır. 2010'dan farklı olarak 2017 revizyonunda, MRG alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak girmiştir. Alanda yayılım kriterlerinde; infratentorial ve spinal lezyonlar için, zamanda yayılım kriterlerinde; kontrastlanan lezyonlar için semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Ek olarak, BOS'da OKB varlığı zamanda yayılım kriterine alternatif kriter olarak yer almıştır. Primer progresif MS tanısında da lezyonların semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Ancak 2017 revizyonunda da optik nörit (ON) ile başvuran hastalarda optik sinirdeki lezyonlar yeterince kanıt olmadığı gerekçesi ile değerlendirme dışı tutulmuştur (56).

Tablo 2. 2017 Revize McDonald kriterleri (Thompson ve arkadaşları)(63)

| Atak                        | Objektif klinik bulgulu<br>lezyon sayısı                                                 | Gerekli Ek Veri                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\geq 2$ atak               | $\geq 2$                                                                                 | Yok <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| $\geq 2$ atak               | 1+ öyküde başka bir<br>alandaki lezyona ait atak <sup>b</sup>                            | Yok <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| $\geq 2$ atak               | 1                                                                                        | SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni<br>bir atak veya MRG <sup>c</sup> ile mekanda yayılımın<br>gösterilmesi                                                                                                                                                                  |
| 1 atak                      | $\geq 2$                                                                                 | Ek bir klinik atak veya MRG <sup>d</sup> ile zamanda<br>yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik<br>OKB <sup>e</sup> varlığı                                                                                                                                                         |
| 1 atak                      | 1 lezyona ait objektif klinik<br>bulgu                                                   | SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni<br>bir atak veya MRG <sup>c</sup> ile mekanda yayılımın<br>gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya<br>MRG <sup>d</sup> ile zamanda yayılımın gösterilmesi<br>veya BOS-spesifik OKB <sup>e</sup> varlığı                                  |
| <b>Sinsi<br/>progresyon</b> | 1 yıl klinik progresyon<br>(retrospektif veya<br>prospektif, ataktan<br>bağımsız olarak) | Aşağıdakilerin 2'si <ul style="list-style-type: none"> <li>• MS tipik (periventriküler,<br/>kortikal/jukstakortikal veya<br/>infratentoryal) alanlarda <math>\geq 1</math> lezyon</li> <li>• Spinal kordda <math>\geq 2</math> lezyon</li> <li>• BOS-spesifik OKB varlığı</li> </ul> |

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

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

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

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

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

### **2.1.11. Tedavi**

Multipl skleroz hastalığının bilinen tam iyileştirici ve önleyici bir tedavisi yoktur. Günümüzde uygulanan tedaviler atak sıklığını azaltmak, ataklardan kaynaklanan özür lülüğü ve ilerleyici kötüleşmeyi engellemek amaçlıdır.

#### **2.1.11.1. Atak Tedavisi**

MS’nin enflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya evvelce var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi atak olarak tanımlanır.

Birkaç gün boyunca progresyon gösterir, bir haftadan önce maksimuma ulaşır, daha sonra ortalama 30 günde yavaşça azalır. Akut atak tanısı konmadan önce enfeksiyon, vücut ısısında yükselme gibi diğer nedenler dışlanmalıdır. Atak tedavisinde kortikosteroid ve nadiren adrenokortikotrofik hormon (ACTH) kullanılır. Her iki ilacın da anti-inflamatuvar ve immunsupresif etkileri olup MS’de klinik relaps süresini kısaltırlar. Farklı steroid preparatları, farklı dozlar ve farklı uygulama yolları kullanabildiği gibi bugün en yaygın kabul gören atak tedavisi 5 ile 7 gün boyunca 1000 mg/gün IV metilprednisolon (MP) verilmesidir (64).

#### 2.1.11.2. Koruyucu Tedaviler

Tedavideki ana hedeflerden biri hastalığın doğal seyrini değiştirmektir. MS klinik çalışmalarında, atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, süregelen ilerleyici döneme girişi önleme, özürllülüğün ilerlemesini durdurma hedeflenir.

**İmmunmodulator Tedaviler:** İmmunmodulator tedaviler (IMT), hastalık seyrini yavaşlatan ve özürllülüğü geciktiren tedavilerdir. RRMS formunda etkilidir. İmmünmodulator ilaçlar proinflamatuvar sitokinleri baskılar, supresör T hücrelerini artırır, genel olarak Th1 tipi immün yanıtı Th2 tipi yanıtı dönüştürür (65).

**a. İnterferon Beta (IFN  $\beta$ ):** Antiinflamatuvar sitokinleri (IL-10 ve IL-4) artırarak, proinflamatuvar sitokinleri (IFN  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ ) baskılayarak etki eder (66). Ayrıca KİS’den Kesin MS’e dönüşüm riskini anlamlı oranda azaltırlar. IFN  $\beta$  1b (Betaferon), IFN  $\beta$  1a (Rebif), IFN  $\beta$  1a (Avonex) bu gruptaki ilaçlar içerisinde (56).

**b. Glatiramer Asetat (GA):** GA (Copaxone) polipeptid yapıda olup glutamik asit, alanin, tirozin ve lizin aminoasitlerinden oluşan sentetik bir amino asit polimeridir. Antijen sunumunu inhibe edip antijene spesifik supresör T hücrelerin indüksiyonunu sağlar ve CD4 T hücrelerinin Th1’den Th2’ye dönüşümünü sağlar (67). Atak sıklığını 1/3 oranında azaltır ancak uzun vadeli izlemler ve bir meta-analiz ilacın EDSS ile ölçülen özürllülük üzerinde bir etkisini göstermemiştir. Başka bir meta-analizde ise özürllülük birikiminde hafif ölçüde risk azalması saptanmıştır (68).

**İmmüsupresif Tedaviler:** İmmunomodulator tedavilere rağmen kötü seyreden RRMS ve sekonder progresif olgularda kurtarma tedavisi olarak gündeme gelen ilaçlardır. Mitoksantron ve Siklofosfamid olmak üzere, MS tedavisinde son yıllarda kullanımı giderek azalan Azatioprin ve son olarak tedavide yeri sınırlı olan Metotreksat ve Siklosporin A'dır (68).

#### **2.1.11.3. Oral Tedaviler**

**Fingolimod:** Fingolimod Türkiye'de RRMS hastalarında ikinci basamak tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır. Fingolimod doğal sfingozinin bir yapısal analogudur ve bir sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptör düzenleyicisidir. S1P bazı lenfositlerin yüzeyinde bulunan S1P1 reseptörlerine bağlanarak onları aktive eder ve lenf nodlarından kan dolaşımına çıkışlarını düzenleyerek inflamasyon bölgesine ulaşmalarını sağlar. Fingolimod lenfositler üzerindeki S1P1 reseptörlerini işlevsel olarak baskılayarak, lenfositlerin lenf dokusu ve kan arasındaki S1P gradyanı boyunca hareket etmelerini imkansız kılarak, lenf nodlarından lenfositlerin çıkışını önler. S1P1 reseptörleri kardiyak dokuda da bulunduğu için bloke edilmeleri, bradikardi ve atriyoventriküler iletim gecikmesine yol açabilir (69, 70).

**Teriflunamid:** Türkiye'de RRMS'de birinci basamak tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır. İmmüsupresif etkileri olan leflunomidin aktif metabolitidir. Primidin sentezinde görevli olan dihidroorotat dehidrojenaz enzimini inhibe ederek, hücre proliferasyonunu engelleyerek stimüle edilmiş lenfositlerin proliferasyonunu ve aktivasyonunu bloke eder (70).

**Dimetil Fumarat:** Türkiye'de birinci basamak tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır (56). Oksidatif stresin sitotoksik etkilerine yanıt olarak, bir antioksidan yolun aktive edilmesi ve pro-inflamatuvar sitokinlerin inhibe edilmesi yoluyla etkisini gösterir (71).

#### **2.1.11.4. Monoklonal Antikorlar:**

**Natalizumab:** Nötrofiller dışında tüm lökositlerin yüzeylerinde bulunan integrin VLA\_4 adezyon kompleksini inhibe edip lökositlerin adezyonu ve aktive T hücre, B hücre ve monositlerin kan beyin bariyerini geçişini engeller. Progresif

multifokal lökoensefalopati ve otoimmün hastalıkları gibi yan etkileri nedeniyle ikinci ve üçüncü basamak tedaviler içerisinde (72).

Alemtuzumab, Daclizumab, Rituksimab, Ocrelizumab, Ofatumumab ise MS tedavisinde kullanılan diğer monoklonal antikorlardır.

## **2.2. Multipl Skleroz ve Oksidatif Stres**

Son yıllarda MS hastalığının etiyolojisinde yer alan faktörler arasında reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ile eliminasyonundan sorumlu mekanizmalar arasında bir dengesizlik olarak tanımlanan oksidatif stres (OS) de yer almaktadır.

Serbest radikal, atomik yada moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere “oksidan moleküller” veya "reaktif oksijen türleri (ROS)’da denmektedir. Serbest radikallerin etkileri antioksidan adı verilen bazı enzim ve moleküller tarafından ortadan kaldırılır. Oksidatif stres; serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Serbest radikallerin en önemlisi serbest oksijen radikalleridir. Artan ROS oluşumunun ve reaktif nitrojen formlarının (RNS), mitokondri ve myelin hasarı, oligodendrosit apoptozisi ve astrosit disfonksiyonuna neden olan oksidatif ve nitrozatif strese yol açtığı öne sürülmüştür (73). MS'nin RRMS formu olan hastaların plazma ve beyin omurilik sıvısında ve kan serum proteinlerine karşı oksidatif hasarın hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu ima eden, OS'nin MS'de önemli bir rol oynadığını doğrulayan MS'in sekonder progresif (SPMS) formu olan hastaların plazmalarında yüksek OS belirteçleri gözlenmiştir (74-77). Oksidatif stresi oluşturan ve esas olarak makrofajlarda üretilen ROS, MS ve EAE’de demiyelinizasyon ve akson hasarından sorumlu bulunmuştur (78, 79).

Başlıca enzimatik antioksidanlar; Superoksit dismutaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon Redüktaz, Glutasyon S-Transferaz (GST), Katalaz (CAT), Mitokondriyal Sitokrom Oksidazdır.

Süperoksit Dismutaz (SOD): Süperoksit serbest radikalinin ( $O_2^-$ ) ve  $H_2O_2$  radikallerinin moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir (80).

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px): Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Özellikle eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan enzimidir (81).

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir. Serumdaki MDA düzeyinin ölçümü in vivo serbest oksijen radikalleri aracılı doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir. MDA kanda ve idrarda ortaya çıkar, lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir (82).

### **2.3. Multipl Skleroz ve Melatonin**

MS prevalansı daha az güneş ışığına maruz kalan coğrafi bölgelerde daha yüksektir. Melatonin sağlıklı kişilerde güneş ışığının etkilerine katılır ve MS fizyopatolojisinde rol oynayabilir (3).

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), memeli pineal bezinde karanlık fazda üretilen, uyku ve uyanıklığı düzenleyen, triptofan kaynaklı doğal bir hormon türüdür. Lipofilik ve hidrofilik olması dolayısıyla kan beyin bariyerini serbestçe geçer. Melatonin, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin ve ROS oluşumunu azaltan bir maddenin yanı sıra antioksidan enzimlerin ve glutasyon içeriğinin aktivitesini artırıcı bir madde olarak bilinir (83). Melatonin, G-protein bağlı membran reseptörleri, MT1 ve MT2 ve RZR / ROR nükleer reseptörleri aracılığıyla hareket eder. Her iki reseptör, merkezi ve periferik sinir sistemlerinde yaygın olarak bulunur ve bağışıklık cevabı düzenleyicisi ve hücre farklılaşması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca melatonin reseptörleri CD4 T hücreleri, CD8 T hücreleri ve B hücreleri zarında ifade edilir (84, 85). Melatonin ve metabolitlerinin antioksidasyon, immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkiler dahil çoklu fonksiyonlara sahiptir (4, 5). Melatonin, antioksidatif savunma sistemlerini etkiler, gen ekspresyonunu regüle eder ve glutasyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve

glutasyon (GSH) düzeylerini içeren çeşitli antioksidan enzimlerin aktivitelerini uyarır (5, 6, 86, 87). Melatoninin hem hücrel hem de humoral bağışıklığın düzenlenmesinde rol oynayan immünmodölatör özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.

Melatonin uyku modölatörü olarak önemli bir role sahiptir. Uykusuzluğun gece melatonin düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğu ve melatonin replasman tedavisinin yaşlı insomnia hastaları için yararlı olduğu bildirilmiştir (88). Depresyonun uyku bozukluğuna da bağlı olabileceği düşünülmektedir.

#### **2.4. Multipl Skleroz ve Uyku Bozuklukları**

Kronik hastalıklarda uyku bozuklukları hastalığın etkisini artırabilir ve mental sağlığı bozabilir, iş verimini azaltabilir. MS hastaları uyku problemleri için artmış riske sahiplerdir. Uyku bozuklukları primer hastalığın (MSS lezyonları, hastalık aktivitesi vs) yanı sıra inkontinans, ağrı, spastisite ve kas krampları veya depresyon gibi MS semptomlarına sekonder olarak da gelişebilir (89). Genel popülasyona göre MS’de uyku bozukluklarının daha yaygın olduğu ve analiz edilen hasta serisine göre %25-54 oranında olduğu bildirilmiştir (16, 90). MS’de uyku bozuklukları içerisinde insomnia, sirkadian ritm bozuklukları, ilaç kaynaklı uyku bozuklukları, huzursuz bacak sendromu (HBS), uyku sırasında solunum bozuklukları, narkolepsi ve REM uyku davranış bozukluğu yer almaktadır (91).

MS’de insomnia ile ilişkili semptomlar arasında nörojenik mesane, spastisite, cinsel işlev bozukluğu, nöropatik ağrı, paroksizmal fenomen, depresyon ve kaygı yer almaktadır.

Ayrıca MS ve semptomlarının tedavisinde kullanılan ilaçların birçoğu (baklofen, tizanidin, clonazepam, amantadin, SSRI, modafinil, gabapentin, karbamazepin, oksibutinin, beta interferon, metilprednizolon gibi) fizyolojik uykuyu etkileyebilir ve hipersomni veya uykusuzluk gibi rahatsızlıklara neden olabilir (89). İmmünmodulator tedavi; MS’de uykusuzluk, hipersomnolans, artmış yorgunluk ve depresyonla ilişkili bulunmuştur. Interferon beta 1a kullanımda artmış

hipersomnolans, interferon beta 1b kullanımında artmış uykusuzluk ve yorgunluğa rastlanmıştır.

Huzursuz bacak sendromu (HBS) hareketsizlik veya uyku durumunda kol veya bacaklarda ortaya çıkan ve çoğu zaman uyuşma, karıncalanma, yanma veya ağrı şeklinde tarifi zor bir hareket ettirme hissidir. Literatürde genel popülasyondaki HBS prevalansı %1-12 arasında (92, 93) iken MS hastalarında HBS'nin prevalansı %4.2-19 arasındadır (93).

HBS tanısı için 4 kriter gereklidir:

- 1) Bacaklarda nahoş hisler,
- 2) İstirahat sırasında bu semptomların kötüleşmesi,
- 3) Semptomların hareketle rahatlaması,
- 4) Semptomların gece veya akşamları kötüleşmesi.

Bununla birlikte MS hastalarında sık sık spazmlar, dizesteziler, paresteziler ve bacaklarda spastisite olması HBS semptomları ile karışabileceğinden yanlış pozitif tanılardan kaçınmak için 4 kriterin de tanı için doğrulanması gereklidir (94).

MS hastalarında obstruktif uyku apnesi, santral uyku apnesi, paroksizmal hiperventilasyon, solunum güçlüğü ve uyku sırasında ölüm (Ondine'nin laneti) gibi gece solunum anormallikleri bildirilmiştir (95, 96). Bununla birlikte MS hastalarında solunum bozukluklarının prevalansını değerlendirmek için büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalar yapılmamıştır.

## **2.5. Multipl Sklerozda Yorgunluk ve Depresyon**

Günlük yaşam aktivitelerine müdahale eden hasta veya bakım verenler tarafından algılanan fiziksel veya zihinsel enerjinin eksikliği yorgunluk olarak tanımlanmaktadır (97).

Primer yorgunluğa MS patolojisinin kendisi neden olurken; bozulmuş motor fonksiyonlarından, eşlik eden hastalıklara, ağrı veya yan etkilere kaynaklanan

yorgunluk ikincil yorgunluğa bağlanır. Sekonder yorgunluk alternatif bir tanı değildir, aynı hastada birincil yorgunluk ile birlikte bulunabilir (98).

MS'de yorgunluğun nedeni iyi belirlenmemiştir, ancak çok faktörlü görünmektedir. Santral, periferik, immünolojik, hormonal, psikosomatik ve farmakolojik olarak çeşitli etiyopatojenik teoriler ileri sürülmüştür (99-102). MS hastalarında yorgunluk ve sirkadiyen uyku-uyanıklık ritmindeki anormallikler sıklıkla birlikte bulunur (103). Kronik yorgunluk sendromu ve uyku bozuklukları arasındaki patobiyolojik ilişki neredeyse bilinmemektedir. Bu konuda çok az çalışma yapılmış ve sonuçlarının geçerliliği metodolojik sınırlamalar ile sınırlıdır. Uyku bozuklukları ve yorgunluk arasındaki korelasyonun nedeni, zayıf bir uyku kalitesinin gün içinde daha yüksek yorgunluk hissine yol açabileceği şeklinde açıklanabilir. Dahası, zayıf uyku kalitesi artmış sistemik inflamasyonla ilişkilidir (104), bu da yorgunluğun artmasına neden olabilir (105).

MS 'de en yaygın görülen psikiyatrik bozukluk depresyondur. Atakdaki hastalarda depresyon, remisyon dönemine göre daha fazladır. Yapılan çalışmalarda, depresyon ölçümlerinin kadın hastalarda erkek hastalardan daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (106). Toplum tabanlı çalışmalarda MS depresyon tahmini prevalansı % 24 olduğu rapor edilmiştir (107) ve bir klinik örnekleme 1 yıllık insidansı % 4 olduğu bildirilmiştir (108). Hastalığın kronik, progresif seyretmesi ve özürlülüğe yol açıyor olması depresif duygudurumun daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Depresyon hastalık süreci sırasında semptom olarak ortaya çıkabileceği gibi, uygulanan tedavilerin yan etkisi olarak da gelişebilmektedir (109).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Erzurum Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran 2010 yılında revize edilen McDonald tanı kriterlerini karşılayan 50 MS hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada donörlerin onayları alınarak çalışmaya ait gönüllü olur formu okutuldu ve imzaları alındı.

Çalışmada MS tanısı alan hastalardan melatonin ve oksidatif stres parametrelerinden Glutasyon peroksidaz (GPx), Superoksit dismutaz (SOD) ve Malondialdehit (MDA) düzeylerinin değerlendirilmesi için bir gece açlık döneminden sonra sabah 08:00-09:00 saatleri arasında venöz kanları biyokimya tüpüne alındı. Yarım saat bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek Eppendorf tüplerine konulup -80 °C'de saklandı.

Yüzyüze görüşmede demografik özellikler (cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim durumu, ortalama MS tanı süresi, ortalama MS atak sayısı, MS alt tipi, başka bir hastalığın olması, ilaç kullanıp kullanmama, vücut kitle indeksi), hastalık şiddetini değerlendirmek üzere Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği, yorgunluk semptomlarını değerlendirmek için Bitkinlik Şiddeti Ölçeği, uyku bozukluklarını değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, Epworth Uykululuk ölçeği, Uykusuzluk Şiddeti İndeksi, huzursuz bacak sendromu için IRLSGG (The International Restless Legs syndrome Study Group) tarafından belirlenen Temel Tanı Kriterleri, Destekleyici Kriterler ve İlişkili Özelliklere Göre Hazırlanan Anket Formu, IRLSSG tarafından belirlenen Şiddet Skalası ve depresif duygudurumu değerlendirmek açısından Beck Depresyon Ölçeği kullanıldı.

#### 3.1.Çalışmaya Alınma Kriterleri

Mc Donald kriterleri 2010 ölçütlerini karşılayan Multipl Skleroz tanılı, 18 yaş ve üzeri hastalar araştırmaya dahil edildi.

### **3.2. Dışlanma Kriterleri**

MS atak döneminde olması, MS ile karışabilecek diğer hastalıkların olması (SLE, Antifosfolipid antikor sendromu, Sjögren Sendromu, Behçet Hastalığı, SSS vaskülit, Sarkoidoz vs), 18 yaşın altında olması, son 3 ay içinde MS atağı geçirmiş olması, son 3 ay içinde steroid kullanmış olması, vitamin preparatları kullanıyor olması, başta respiratuar nedenli olmak üzere diğer sistemik hastalıklardan dolayı uyku bozukluğu olması ve MS tanısı konulmadan önce depresyon, anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik bir bozukluk tanısı almış olması dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

### **3.3. Değerlendirme Parametreleri**

#### **3.3.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**

Çalışmaya katılan her gönüllüye çalışmanın özetini, amacını ve kısaca yöntemini içeren ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ verilerek gerekli açıklamalar yapıldı. Bu formda kişisel bilgilerin gizliliğinin ihlal edilmeyeceği, araştırmaya katılımın tamamen gönüllü olduğu, istediği zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceği ve her türlü sorularıyla ilgili araştırmacı doktora ulaşılabilceği anlatıldı. Katılımcılardan bu formu dikkatlice okumaları ve özgür iradeleriyle çalışmaya katılmaya karar verdikleri takdirde imzalamaları istendi (EK I).

#### **3.3.2. Sosyodemografik Veri Formu**

Tarafımızdan geliştirilen bu formda MS hastaları için kişinin adı, soyadı, cinsiyeti, yaş, medeni durum, eğitim durumu, ortalama MS tanı süresi, ortalama MS atak sayısı, MS alt tipi, başka bir hastalığın olması, özürlülük oranı, ilaç kullanıp kullanmama, vücut kitle indeksi ile ilgili sorular soruldu (EK II).

#### **3.3.3. Melatonin, GPx, SOD ve MDA Düzeyleri Düzeyi**

Araştırma grubunda bir gece açlık döneminden sonra sabah 08:00-09:00 saatleri arasında venöz kanları biyokimya tüpüne alındı ve 4000 devirde 10 dk

santrifüj edildi. Elde edilen serumlar -80 °C'de saklandı ve ELISA yöntemiyle serum melatonin, GPx, SOD ve MDA düzeyleri ölçüldü.

#### **3.3.4.Genişletilmiş Özürllülük Durumu Ölçeği**

Hastaların MS yönü ile hastalık şiddetinin belirlenmesi için Genişletilmiş Özürllülük Durum Skalası (EDSS) kullanıldı. Merkezi sinir sisteminin işlevsel sistem olarak bilinen sekiz bölgesinin ölçümlerine dayanan bu skala ile hastaların fonksiyonel durumu “0=Normal 10=MS nedeni ile ölüm” olmak üzere 0 ile 10 arasında derecelendirilmesi planlandı (EK III) (110).

#### **3.3.5.Bitkinlik Şiddeti Ölçeği**

Yorgunluk düzeylerinin değerlendirilmesinde Bitkinlik Şiddet Ölçeği'nin (Fatigue Severity Scale, FSS) Türkçe versiyonu kullanıldı. Bu skala yorgunluk şiddetini 9 soru ile değerlendirir. Her bir soru 1 (hiç katılmıyorum)-7 (tamamıyla katılıyorum) arasında skorlanır. FSS skoru dokuz bölümün ortalama değeridir. Yüksek skor artmış yorgunluk şiddetini gösterir (EK IV) (111).

#### **3.3.6. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi**

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI) vasıtasıyla uyku kalitesinin güvenilir, geçerli ve standart bir ölçümü sağlanabilmektedir. “Uykusu iyi olanlar (good sleepers)” ve “uykusu kötü olanlar (poor sleepers)” arasında istenilen düzeyde güvenilir bir ayırım yapılabilmektedir. Ölçek toplam 24 soru içerir, bu soruların 19’u kendini değerlendirme sorusudur. 5 tanesi ise bireyin eşi veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanır, yalnız klinik bilgi için kullanılır ve puanlamaya katılmaz. Kendini değerlendirme sorularından 19. soru bir oda arkadaşının ya da eşin bulunup bulunmadığı ile ilgilidir ve ölçeğin toplam ve bileşen puanlarının saptanmasında dikkate alınmaz. Uyku kalitesini saptayan ölçek soruları, uyku kalitesi ile ilgili değişik faktörleri içerir. Bu sorular, uyku süresini, uyku latansını ve uyku ile ilgili özel problemlerin sıklık ve şiddetini saptamak içindir. Puanlanan 18 madde, 7 bileşen puanı şeklinde gruplandırılmıştır. 5 ve üzerinde puan alanlar uyku bozukluğu var, 5’in altında puan alanlarda uyku bozukluğu yok olarak değerlendirildi. Türk toplumu

için geçerlik ve güvenirliği Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (EK V) (112).

### **3.3.7. Epworth Uykululuk Ölçeği**

Bireyin genel uykululuk düzeyini sorgular. Sekiz farklı günlük yaşam durumunda uykuya dalma ya da uyuklama şansını değerlendirmeyi amaçlar. Erişkinlerde genel uykululuk düzeyini değerlendirmede uygulaması basit, kolay anlaşılır, geçerliliği ve güvenirliği kanıtlanmış 8 maddelik bir ölçektir. 0-5: Normal, 6-10: Normal ama artmış gün içi uykululuk, 10-12: Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk, 13-15: Artmış ama orta derecede gün içi uykululuk, 16-24: Artmış ama şiddetli gün içi uykululuk olarak değerlendirildi (EK VI) (113).

### **3.3.8. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi**

Kişinin uykusuzluğunu algılamasını ölçebilen, hastanın kendisi tarafından doldurulabilen kısa bir indekstir. Bu indeksin amacı, hem uykusuzluğun subjektif semptomları ve sonuçlarını, hem de uykusuzluğa bağlı gelişen stres ve kaygının derecesini saptamaktır. 7 madde içermektedir. Her madde 0-4 arasında puanlanmakta, toplam skor 0-28 arasında değerlendirilmektedir. Daha yüksek skor daha ciddi uyku problemini ifade etmektedir (EK VII) (114). 0-7: Klinik olarak önemsiz uykusuzluk, 8-14: Uykusuzluk alt eşiği, 15-21: Klinik uykusuzluk (Orta düzeyde şiddetli), 22-28: Klinik uykusuzluk (Şiddetli) olarak değerlendirildi.

### **3.3.9. Beck Depresyon Ölçeği**

Beck tarafından 1961'de geliştirilen ve ülkemizde geçerlik ve güvenirlik çalışmaları Teğin (1980), Hisli (1988) tarafından yapılan Beck Depresyon Ölçeği (BDI) karamsarlık, başarısızlık duygusu, doyum almama, suçluluk duyguları, huzursuzluk, yorgunluk, iştah azalması, kararsızlık, uyku bozukluğu, sosyal çekilme gibi depresif belirtilere ilişkin 21 maddeden oluşmaktadır ve 0-63 arası puanlanmaktadır. Her madde depresyona özgü bir davranışı belirleyen dört dereceli kendini değerlendirme ifadesini içermektedir. Ölçeğe göre 17 ve üzerinde klinik depresyon olarak değerlendirilmektedir (EK VIII) (115).

### **3.3.10. IRLSGG Tarafından Belirlenen Temel Tanı Kriterleri Ve Şiddet Skalası**

IRLSSGRS hastalığın tipik belirtileri üzerine sorulan, her biri 0-4 arası derecelendirilmiş sorulardan oluşturulmuştur (EK IX). Değerlendirme; 0-10 puan hafif, 11-20 puan orta, 21-30 puan ciddi, 31-40 puan ağır şiddette HBS olarak değerlendirildi (116, 117).

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerde gruplar arası karşılaştırma Student T testi ve ANOVA testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerde gruplar arası karşılaştırma Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis H testi ile yapıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde  $p<0,05$  değeri istatistiksel anlamlılık kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Araştırma Popülasyonun Özellikleri

Araştırma popülasyonumuz MS tanılı 50 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 80 kişiden oluşmaktadır. MS hastalarının %76'sı kadın ve %24'ü erkek olup hastaların ortalama yaşı  $35,2 \pm 10,6$  idi. Kontrol grubunun %70'i kadın, %30'u erkekti ve kontrol grubunun ortalama yaşı  $35,7 \pm 9,5$  idi. MS ile sağlıklı kontrol grubu arasında demografik özelliklerde farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Demografik özellikler

|                       | Tüm Popülasyon<br>n=80<br>(%100) | MS<br>n=50<br>(%62,5) | Kontrol<br>n=30<br>(%37,5) | P     |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------|
| Yaş                   | $35,4 \pm 10,1$                  | $35,2 \pm 10,6$       | $35,7 \pm 9,5$             | 0,819 |
| Cinsiyet              |                                  |                       |                            |       |
| Kadın                 | 59(73,8)                         | 38(76,0)              | 21(70,0)                   | 0,605 |
| Erkek                 | 21(26,3)                         | 12(24,0)              | 9(30,0)                    |       |
| VKİ                   | $25,9 \pm 4,9$                   | $26,0 \pm 4,6$        | $25,7 \pm 5,4$             | 0,840 |
| Normal                | 40(50,0)                         | 23(46,0)              | 17(56,7)                   | 0,724 |
| Fazla kilolu          | 21(26,3)                         | 14(28,0)              | 7(23,3)                    |       |
| Obez                  | 19(23,8)                         | 13(26,0)              | 6(20,0)                    |       |
| Medeni durum          |                                  |                       |                            |       |
| Evli                  | 54(67,5)                         | 30(60,0)              | 24(80,0)                   | 0,980 |
| Bekar                 | 20(25,0)                         | 16(32,0)              | 4(13,4)                    |       |
| Boşanmış              | 4(5,0)                           | 3(6,0)                | 1(3,3)                     |       |
| Dul                   | 2(2,5)                           | 1(2,0)                | 1(3,3)                     |       |
| Eğitim düzeyi         |                                  |                       |                            |       |
| Yok                   | 3(3,8)                           | 2(4,0)                | 1(3,3)                     | 0,085 |
| İlköğretim            | 27(33,7)                         | 24(48,0)              | 3(10,0)                    |       |
| Lise                  | 26(32,5)                         | 17(34,0)              | 9(30,0)                    |       |
| Yüksekokul/üniversite | 24(30,0)                         | 7(14,0)               | 17(56,7)                   |       |

Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi

Kısaltmalar: MS: Multipl Skleroz ,VKİ: Vücut kitle indeksi

MS hastalarının %88'i (n:44) RRMS, %10'u (n:5) SPMS ve %2'si (n:1) PPMS tip idi. MS hastalık süresi 3,5 ay-22 yıl aralığında olup ortanca 4,5 yıldır. Hastaların 1 yıldaki ortalama atak sayısı 0,6 olarak saptandı. MS hastaları ilaç olarak %24'ü (n:12) interferon  $\beta$ 1A, %22'si (n:11) fingolimod, %14'ü (n:7) teriflunomid, %12'si (n:6) interferon  $\beta$ 1B, %12'si (n:12) glatiramer asetat, %10'u (n:5)

natalizumab ve %6'sı (n:3) dimetil fumarat kullanmaktaydı. MS hastalarının %22'si (n:11) sigara ve %2'si (n:1) alkol kullanmaktaydı. MS hastaların ortalama EDSS skoru 2 olarak saptandı. EDSS sınıflandırması Tablo 4'de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4. MS hastaların özellikleri

| Özellikler            | MS<br>n=50  |
|-----------------------|-------------|
| MS tipi               |             |
| RRMS                  | 44(88,0)    |
| SPMS                  | 5(10,0)     |
| PPMS                  | 1(2,0)      |
| MS süresi, yıl        | 4,5(0,3-22) |
| Yıllık Atak sayısı    | 0,6(0,2-4)  |
| EDSS                  | 2(0-6,5)    |
| İlac                  |             |
| İnterferon $\beta$ 1A | 12(24,0)    |
| Fingolimod            | 11(22,0)    |
| Teriflunomid          | 7(14,0)     |
| İnterferon $\beta$ 1B | 6(12,0)     |
| Glatiramer asetat     | 6(12,0)     |
| Natalizumab           | 5(10,0)     |
| Dimetil fumarat       | 3(6,0)      |
| Sigara kullanımı      | 11(22,0)    |
| Alkol kullanımı       | 1(2,0)      |

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: MS: Multipl Skleroz, EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası

MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla uyku bozukluğu olanların oranı (%88 karşı %46,7;  $p<0,001$ ) ve PUKİ skoru (11,5 karşı 4;  $p<0,001$ ) yüksek saptandı (Tablo 5).

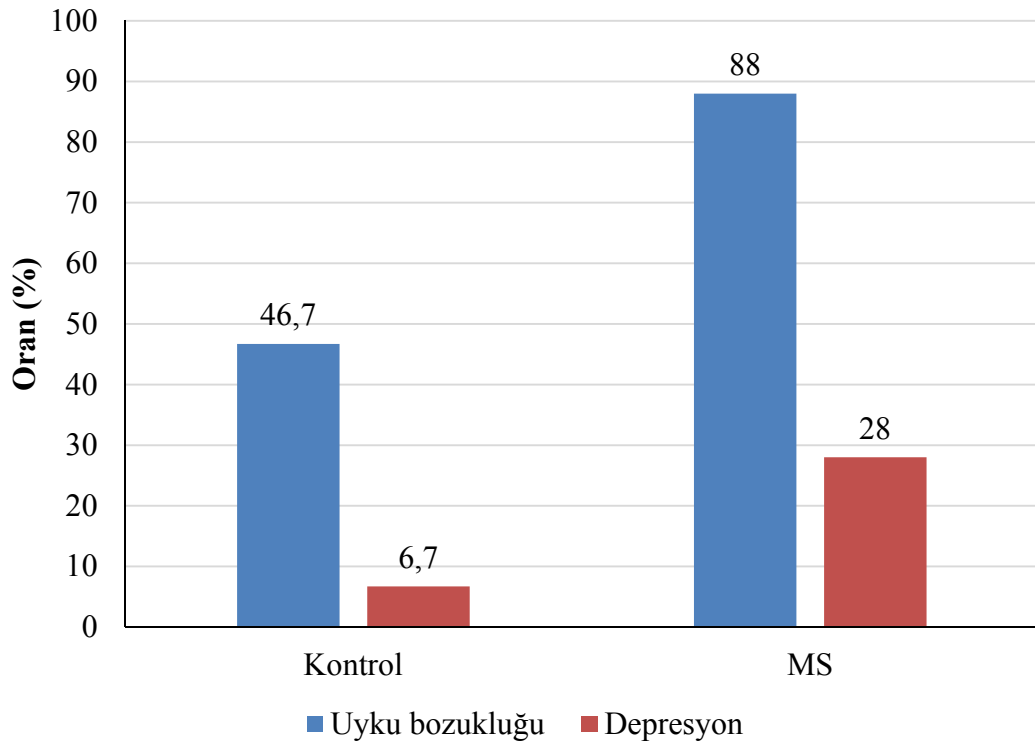
MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yatış ve kalkış saatleri, uyku süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ), uyku latansı ise MS hastalarında anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,014$ ) (Tablo 5).

MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla uykusuzluk şiddeti yüksek saptandı (5,5 karşı 2;  $p=0,001$ ), fakat uykusuzluk şiddetinin klinik sınıflaması açısından gruplar arasından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla Epworth uykululuk ölçeği skoru ve gündüz uykululuk hali oranı anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla ortanca bitkinlik şiddeti skoru (3,9 karşı 1,9;  $p<0,001$ ) ve yorgunluk saptananların oranı (%44 karşı %10;  $p=0,001$ ) yüksek saptandı. (Tablo 5).

MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla Beck depresyon skoru (12 karşı 5;  $p<0,001$ ) yüksek saptandı, ayrıca MS hastalarında depresyon saptanan hastaların oranı da yüksek saptandı (%28 karşı %6,7;  $p=0,023$ ) (Tablo 5).



Şekil 1. Kontrol ve MS gruplarında uyku bozukluğu ve depresyon olanların dağılımı

Tablo 5. Uyku, bitkinlik ve depresyon ölçeklerinin dağılımı

| Ölçekler                                         | Tüm<br>Popülasyon<br>n=80<br>(%100) | MS<br>n=50<br>(%67,5)  | Kontrol<br>n=30<br>(%37,5) | P       |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|----------------------------|---------|
| PUKİ                                             | 7,5(0-26)                           | 11,5(2-26)             | 4(0-13)                    | <0,001* |
| Uyku bozukluğu                                   |                                     |                        |                            |         |
| Yok                                              | 22(27,5)                            | 6(12,0)                | 16(53,3)                   | <0,001* |
| Var                                              | 58(72,5)                            | 44(88,0)               | 14(46,7)                   |         |
| Yatış saati                                      | 23:00<br>(21:00-02:00)              | 23:00<br>(21:00-02:00) | 23:00<br>(22:00-01:00)     | 0,840   |
| Uyku latansı                                     | 15(2-60)                            | 20(5-60)               | 10(2-60)                   | 0,014*  |
| Kalkış saati                                     | 7:00<br>(5:00-12:00)                | 7:00<br>(5:00-11:00)   | 7:00<br>(5:00-12:00)       | 0,401   |
| Uyku süresi                                      | 7,4±1,3                             | 7,5±1,5                | 7,1±1                      | 0,176   |
| Uykusuzluk şiddeti                               | 4(0-20)                             | 5,5(0-20)              | 2(0-10)                    | 0,001*  |
| Klinik olarak önemsiz<br>uykusuzluk              | 58(72,5)                            | 33(66,0)               | 25(83,3)                   | 0,261   |
| Uykusuzluk alt eşiği                             | 20(25,0)                            | 15(30,0)               | 5(16,7)                    |         |
| Klinik uykusuzluk (orta)                         | 2(2,5)                              | 2(4,0)                 | -                          | 0,074   |
| Epworth uykululuk ölçeği                         | 4(0-15)                             | 3(0-12)                | 4,5(1-15)                  |         |
| Gündüz uykululuk hali                            |                                     |                        |                            |         |
| Normal                                           | 54(67,5)                            | 34(68,0)               | 20(66,7)                   | 0,750   |
| Normal ama artmış gün<br>içi uykululuk           | 19(23,8)                            | 12(24,0)               | 7(23,3)                    |         |
| Artmış ama ılımlı gün<br>içi uykululuk           | 6(7,5)                              | 4(8,0)                 | 2(6,7)                     |         |
| Artmış ama orta<br>derecede gün içi<br>uykululuk | 1(1,3)                              | -                      | 1(3,3)                     |         |
| Artmış ama şiddetli<br>gün içi uykululuk         | -                                   | -                      | -                          |         |
| Bitkinlik şiddeti                                | 3(1-6,3)                            | 3,9(1-6,3)             | 1,9(1-4,4)                 | <0,001* |
| Bitkinlik var                                    | 25(31,2)                            | 22(44,0)               | 3(10,0)                    | 0,001*  |
| Beck depresyon ölçeği                            | 10(0-27)                            | 12(0-27)               | 5(0-25)                    | <0,001* |
| Klinik olarak depresyon                          |                                     |                        |                            |         |
| Yok                                              | 64(80,0)                            | 36(72,0)               | 28(93,3)                   | 0,023*  |
| Var                                              | 16(20,0)                            | 14(28,0)               | 2(6,7)                     |         |

Mann Whitney U testi, \*p&lt;0,05

Kısaltmalar: MS: Multipl Skleroz, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi

MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla HBS oranı yüksek gözlenmesine karşın istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,391), ortalama HBS şiddet skalası MS grubunda kontrole kıyasla yüksekti (p=0,003) (Tablo 6).

Tablo 6. HBS olan hastaların dağılımı

| HBS                | Tüm Popülasyon<br>n=80<br>(%100) | MS<br>n=50<br>(%62,5) | Kontrol<br>n=30<br>(%37,5) | P      |
|--------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------|
| Yok                | 65(81,3)                         | 39(78,0)              | 26(86,7)                   | 0,391  |
| Var                | 15(18,8)                         | 11(22,0)              | 4(13,3)                    |        |
| HBS şiddet skalası | 16,7±4,7                         | 18,7±3,4              | 11±2,6                     | 0,003* |
| Hafif              | 2(13,3)                          | -                     | 2(50,0)                    | 0,069  |
| Orta               | 10(66,7)                         | 8(72,7)               | 2(50,0)                    |        |
| Ciddi              | 3(20,0)                          | 3(27,3)               | -                          |        |

Student T testi, \*p<0,05.

Kısaltmalar: MS: Multipl Skleroz, HBS: Huzursuz bacak sendromu

#### 4.2. Melatonin ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Dağılımı

MS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla melatonin seviyesi düşük saptandı (438,9 karşı 599,3; p=0,004). MS hastaları GPx (p=0,176) ve MDA (p=0,136) seviyeleri ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmazken, SOD seviyesi anlamlı yüksek saptandı (0,6 karşı 0,5; p<0,001) (Tablo 7).

Tablo 7. Laboratuvar bulguların dağılımı

|                   | Tüm Popülasyon<br>(n=80) | MS<br>(n=50)                | Kontrol<br>(n=30)        | P       |
|-------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------|
| Melatonin (ng/L)  | 483,1<br>(266,8-1272,1)  | 438,9<br>(266,8-1180,7)     | 599,3<br>(307,9-1272,1)  | 0,004*  |
| GPx (nmol/min/ml) | 15282<br>(1018,8-35658)  | 15027,3<br>(1018,8-25979,4) | 15282<br>(2037,6-35658)  | 0,176   |
| SOD (U/ml)        | 0,57<br>(0,25-0,82)      | 0,6<br>(0,38-0,82)          | 0,5<br>(0,25-0,68)       | <0,001* |
| MDA (nmol/ml)     | 30,9±9,8<br>(24,8-56,2)  | 30,5±2,7<br>(24,8-56,2)     | 31,7±15,8<br>(26,2-36,5) | 0,136   |

Mann Whitney U testi, \*p<0,05

Kısaltmalar: GPx: Glutatyon Peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz, MDA: Malondialdehit

Kontrol grubunda melatonin ve oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı, ayrıca melatonin ve oksidatif stres parametreleri ile yaş, VKİ, EDSS, PUKİ skoru, uyku latansı, uyku süresi, uykusuzluk şiddeti indeksi, epworth uykululuk ölçeği, bitkinlik skalası, Beck depresyon skoru ve HBS şiddet skalası arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 8).

MS hastalarında ise melatonin seviyesi ile yaş (r= -0,341; p=0,015) ve EDSS (r= -0,386; p=0,006) seviyeleri arasında negatif korelasyon saptandı. GPx seviyesi ile

yaş ( $r= 0,315$ ;  $p=0,026$ ), MS süresi ( $r= 0,280$ ;  $p=0,046$ ) ve EDSS ( $r= 0,374$ ;  $p=0,007$ ) seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 8).

MDA seviyesi ile PUKİ ( $r= -0,406$ ;  $p=0,003$ ), uyku latansı ( $r= -0,280$ ;  $p=0,049$ ), uykusuzluk şiddeti indeksi ( $r= -0,442$ ;  $p=0,001$ ) ve bitkinlik skalası ( $r= -0,308$ ;  $p=0,030$ ) seviyeleri arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 8).

Fazla kilolu olanlarda ise MS hastalarında kontrol grubuna kıyasla melatonin seviyesi düşük saptandı (415,8 karşı 586,4;  $p=0,010$ ), ortanca SOD seviyesi (0,58 karşı 0,48;  $p=0,012$ ) ve ortalama MDA seviyesi yüksek saptandı ( $31,6\pm3,1$  karşı  $27,4\pm1,9$ ;  $p=0,004$ ). Obez olanlarda ise MS ve kontrol grubu arasında melatonin seviyesi düşük gözlenmesine karşın istatistiksel anlamlılık göstermedi (356,1 karşı 684,2;  $p=0,368$ ), ortanca SOD seviyesi yüksek saptandı (0,60 karşı 0,52;  $p=0,007$ ) (Tablo 9).

MS hastalarında ilaç gruplarına göre melatonin ve oksidatif stres düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

Tablo 8. Melatonin ve oksidatif stres parametreleri ile ilişkili bulgular

| Değişkenler                | Kontrol   |       |        |       |        |       |        |       | MS        |        |        |        |        |       |        |        |
|----------------------------|-----------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-----------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|
|                            | Melatonin |       | GPX    |       | SOD    |       | MDA    |       | MELATONİN |        | GPX    |        | SOD    |       | MDA    |        |
|                            | r         | p     | R      | p     | r      | p     | r      | p     | R         | p      | R      | P      | R      | P     | r      | p      |
| MELATONİN                  | -         | -     | 0,029  | 0,878 | -0,316 | 0,089 | -0,124 | 0,513 | -         | -      | -0,141 | 0,329  | 0,221  | 0,124 | -0,145 | 0,315  |
| GPX                        | 0,029     | 0,878 | -      | -     | 0,284  | 0,129 | 0,292  | 0,118 | -0,141    | 0,329  | -      | -      | -0,006 | 0,965 | 0,050  | 0,731  |
| SOD                        | -0,316    | 0,089 | 0,284  | 0,129 | -      | -     | 0,313  | 0,092 | 0,221     | 0,124  | -0,006 | 0,965  | -      | -     | 0,058  | 0,689  |
| MDA                        | -0,124    | 0,513 | 0,292  | 0,118 | 0,313  | 0,092 | -      | -     | -0,145    | 0,315  | 0,050  | 0,731  | 0,058  | 0,689 | -      | -      |
| Yaş                        | -0,304    | 0,103 | -0,118 | 0,533 | 0,102  | 0,592 | 0,093  | 0,625 | -0,341    | 0,015* | 0,315  | 0,026* | 0,001  | 0,994 | 0,171  | 0,234  |
| VKİ                        | 0,104     | 0,585 | -0,100 | 0,599 | 0,044  | 0,818 | 0,134  | 0,479 | -0,259    | 0,070  | 0,277  | 0,072  | -0,071 | 0,623 | 0,272  | 0,108  |
| MS süresi                  | -         | -     | -      | -     | -      | -     | -      | -     | -0,241    | 0,092  | 0,280  | 0,046* | -0,158 | 0,273 | -0,038 | 0,793  |
| Atak sayısı                | -         | -     | -      | -     | -      | -     | -      | -     | 0,192     | 0,181  | -0,263 | 0,065  | -0,007 | 0,961 | 0,124  | 0,390  |
| EDSS                       | -         | -     | -      | -     | -      | -     | -      | -     | -0,386    | 0,006* | 0,374  | 0,007* | -0,072 | 0,621 | 0,018  | 0,900  |
| PUKİ skoru                 | -0,259    | 0,167 | -0,288 | 0,123 | -0,097 | 0,611 | -0,156 | 0,410 | -0,219    | 0,126  | -0,030 | 0,837  | -0,189 | 0,189 | -0,406 | 0,003* |
| Uyku latansı               | -0,120    | 0,527 | -0,130 | 0,495 | -0,333 | 0,072 | -0,332 | 0,073 | -0,054    | 0,707  | 0,014  | 0,921  | -0,161 | 0,264 | -0,280 | 0,049* |
| Uyku süresi                | 0,065     | 0,733 | 0,249  | 0,184 | -0,165 | 0,385 | 0,085  | 0,656 | 0,004     | 0,977  | 0,012  | 0,932  | -0,118 | 0,413 | 0,111  | 0,445  |
| Uykusuzluk şiddeti indeksi | 0,066     | 0,727 | 0,184  | 0,329 | -0,267 | 0,153 | -0,394 | 0,031 | -0,086    | 0,554  | -0,032 | 0,827  | -0,154 | 0,286 | -0,442 | 0,001* |
| EPWORTH skoru              | -0,051    | 0,790 | 0,081  | 0,669 | 0,322  | 0,082 | -0,019 | 0,922 | -0,093    | 0,521  | -0,044 | 0,763  | 0,159  | 0,269 | -0,226 | 0,114  |
| Bitkinlik şiddeti skoru    | -0,351    | 0,057 | 0,028  | 0,881 | 0,236  | 0,209 | -0,101 | 0,596 | -0,144    | 0,319  | 0,143  | 0,323  | -0,043 | 0,768 | -0,308 | 0,030* |
| Beck depresyon skoru       | -0,105    | 0,582 | 0,228  | 0,225 | 0,120  | 0,527 | -0,059 | 0,755 | -0,141    | 0,329  | -0,031 | 0,832  | -0,263 | 0,065 | -0,156 | 0,279  |
| HBS şiddet skalası         | 0,400     | 0,600 | 0,800  | 0,200 | 0,800  | 0,200 | 0,632  | 0,368 | 0,114     | 0,738  | 0,018  | 0,957  | 0,167  | 0,623 | -0,014 | 0,968  |

Spearman korelasyon analizi, \*p<0,05

Kısaltmalar: MS: Multipl Skleroz, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, HBS: Huzursuz bacak sendromu, GPx: Glutasyon Peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz, MDA: Malondialdehit

Tablo 9. Melatonin ve oksidatif stres parametrelerinin demografik özelliklere göre dağılımı

| Demografik özellikler |              | Grup    | Melatonin               | P      | GPx                         | P     | SOD                 | P       | MDA      | p      |
|-----------------------|--------------|---------|-------------------------|--------|-----------------------------|-------|---------------------|---------|----------|--------|
| Cinsiyet              | Kadın        | Kontrol | 586,4<br>(307,9-1272,1) | 0,066  | 14263,2<br>(2037,6-30564)   | 0,501 | 0,50<br>(0,25-0,68) | <0,001* | 29,6±6,5 | 0,620  |
|                       |              | MS      | 473,0<br>(266,8-1180,7) |        | 15027,3<br>(1018,8-23432,4) |       | 0,59<br>(0,38-0,82) |         | 30,2±2,3 |        |
|                       | Erkek        | Kontrol | 674,9<br>(384,2-1105,2) | 0,015* | 19357,2<br>(2547-35658)     | 0,148 | 0,48<br>(0,28-0,57) | 0,001*  | 27,9±1,9 | 0,017* |
|                       |              | MS      | 386,3<br>(307,9-1169,9) |        | 14517,9<br>(5094-25979,4)   |       | 0,66<br>(0,38-0,79) |         | 31,5±3,7 |        |
| VKİ                   | Normal       | Kontrol | 612,3<br>(347,5-1131,1) | 0,494  | 20376<br>(2547-32601,6)     | 0,109 | 0,50<br>(0,25-0,68) | 0,068   | 29,7±7,2 | 0,971  |
|                       |              | MS      | 508,7<br>(307,9-1180,7) |        | 15225,6<br>(1018,8-22923)   |       | 0,60<br>(0,38-0,82) |         | 29,6±2,7 |        |
|                       | Fazla kilolu | Kontrol | 586,4<br>(384,2-1134,7) | 0,010* | 12735<br>(5603,4-31582,8)   | 0,535 | 0,48<br>(0,30-0,59) | 0,012*  | 27,4±1,9 | 0,004* |
|                       |              | MS      | 415,8<br>(266,8-612,3)  |        | 14263,2<br>(5603,4-21904,2) |       | 0,58<br>(0,38-0,73) |         | 31,6±3,1 |        |
|                       | Obez         | Kontrol | 684,2<br>(307,9-1272,1) | 0,368  | 11461,5<br>(2037,6-35658)   | 0,323 | 0,52<br>(0,28-0,59) | 0,007*  | 29,4±2,4 | 0,193  |
|                       |              | MS      | 356,1<br>(273,1-835,3)  |        | 17319,6<br>(2547-25979,4)   |       | 0,60<br>(0,47-0,72) |         | 30,9±2,1 |        |

ANOVA testi, Mann Whitney U testi, Kruskall Wallis H, \*p<0,05

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi, GPx: Glutasyon Peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz, MDA: Malondialdehit

Tablo 10. MS hastalarında ilaç kullanımına göre melatonin ve oksidatif stres parametrelerinin dağılımı

| İlaç                  | MELATONİN               | p     | GPX                         | p     | SOD                 | p     | MDA            | p     |
|-----------------------|-------------------------|-------|-----------------------------|-------|---------------------|-------|----------------|-------|
| İnterferon $\beta$ 1a | 514,8<br>(315,8-1180,7) |       | 11970,9<br>(1018,8-18338,4) |       | 0,59<br>(0,38-0,72) |       | 31,5 $\pm$ 3,9 |       |
| Fingolimod            | 437,4<br>(10,1-1151,2)  |       | 15791,4<br>(3753,8-22923)   |       | 0,62<br>(0,49-0,76) |       | 31,1 $\pm$ 2,0 |       |
| Teriflunomid          | 474,8<br>(41,7-608,7)   |       | 17829<br>(6622,2-20376)     |       | 0,59<br>(0,52-0,70) |       | 30,2 $\pm$ 1,9 |       |
| İnterferon $\beta$ 1b | 445<br>(287,8-1169,9)   | 0,115 | 17319,6<br>(6112-18847,8)   | 0,133 | 0,63<br>(0,45-0,79) | 0,203 | 30,5 $\pm$ 3,7 | 0,561 |
| Glatiramer asetat     | 331,6<br>(15,5-359)     |       | 16555,5<br>(5094-23432,4)   |       | 0,63<br>(0,47-0,73) |       | 30,5 $\pm$ 1,9 |       |
| Natalizumab           | 490,7<br>(328,8-612,3)  |       | 15282<br>(11716,2-25979,4)  |       | 0,61<br>(0,55-0,82) |       | 29,1 $\pm$ 1,6 |       |
| Dimetil fumarat       | 471,2<br>(434,5-690)    |       | 6112,8<br>(6112,8-13753,8)  |       | 0,43<br>(0,38-0,51) |       | 28,4 $\pm$ 2,0 |       |

ANOVA testi, Kruskal Wallis H testi, \*p<0,05

Kısaltmalar: GPx: Glutasyon Peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz, MDA: Malondialdehit

### 4.3. MS Hastalarında Uyku Bozukluğu İle İlişkili Parametreler

MS hastalarının %88'inde (n:44) uyku bozukluğu saptandı. MS hastalarında uyku bozukluğu olanlar ile olmayanlar arasında demografik bulgular, MS hastalık süresi, atak sayısı ve kullanılan ilaç dağılımları anlamlı farklılık göstermedi. MS hastalarında uyku bozukluğu olanlarda olmayanlara kıyasla ortalama melatonin seviyesi düşük (429,1 karşı 674,1; p=0,049) saptandı, oksidatif stres parametreleri ise uyku bozukluğu olan ve olmayanlarda anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 11).

Tablo 11. MS hastalarında uyku bozukluğu ile ilişkili demografik ve laboratuvar bulguları

| Değişkenler       | PUKİ                        |                            | P      |
|-------------------|-----------------------------|----------------------------|--------|
|                   | Uyku bozukluğu yok<br>n=6   | Uyku bozukluğu var<br>n=44 |        |
| Yaş               | 31,8±13,1                   | 35,6±10,3                  | 0,417  |
| Cinsiyet          |                             |                            |        |
| Kadın             | 4(66,7)                     | 34(77,3)                   | 0,951  |
| Erkek             | 2(33,3)                     | 10(22,7)                   |        |
| VKİ               | 24,6±4,2                    | 26,1±4,7                   | 0,433  |
| Normal            | 4(66,7)                     | 19(43,2)                   | 0,625  |
| Fazla kilolu      | 1(16,7)                     | 13(29,5)                   |        |
| Obez              | 1(16,7)                     | 12(27,3)                   |        |
| MS süresi, yıl    | 2,5(1-12)                   | 5(0,3-22)                  | 0,356  |
| Atak sayısı       | 0,7(0,3-2)                  | 0,6(0,2-4)                 | 0,404  |
| İlaç              |                             |                            |        |
| Teriflunomid      | 6(100,0)                    | 44(100,0)                  | 0,684  |
| Natalizumab       | -                           | 5(11,4)                    |        |
| İnterferon β1B    | 1(16,7)                     | 5(11,4)                    |        |
| İnterferon β1A    | 2(33,3)                     | 10(22,7)                   |        |
| Glatiramer asetat | -                           | 6(13,6)                    |        |
| Fingolimod        | 1(16,7)                     | 10(22,7)                   |        |
| Dimetil fumarat   | -                           | 3(6,8)                     |        |
| Melatonin         | 674,1<br>(351,8-1180,7)     | 429,1<br>(266,8-1169,9)    | 0,049* |
| GPX               | 16450,8<br>(1018,8-18338,4) | 14517,9<br>(2547-25979,4)  | 0,919  |
| SOD               | 0,61<br>(0,56-0,82)         | 0,60<br>(0,38-0,79)        | 0,590  |
| MDA               | 33,0±4,4                    | 30,1±2,3                   | 0,070  |

Mann Whitney U testi, Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi, \*p<0,05

Kısaltmalar: MS: Multipl Skleroz, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, GPx: Glutasyon Peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz, MDA: Malondialdehit

Tablo 12. MS hastalarında uyku bozukluğu ile diğer ölçekler arasındaki ilişki

| Değişkenler             | PUKİ                      |                            | p     |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|-------|
|                         | Uyku bozukluğu yok<br>n=6 | Uyku bozukluğu var<br>n=44 |       |
| EDSS                    | 2(0,5-4,5)                | 2(0-6,5)                   | 0,965 |
| Bitkinlik şiddeti       | 3,2(1-5)                  | 3,9(1,2-6,3)               | 0,081 |
| Bitkinlik var           | 1(16,7)                   | 21(47,7)                   | 0,318 |
| Beck depresyon ölçeği   | 8(0-18)                   | 12,5(2-27)                 | 0,075 |
| Klinik olarak depresyon |                           |                            |       |
| Yok                     | 5(83,3)                   | 31(70,5)                   | 0,861 |
| Var                     | 1(16,7)                   | 13(29,5)                   |       |
| HBS                     |                           |                            |       |
| Yok                     | 6(100,0)                  | 33(75,0)                   | 0,389 |
| Var                     | -                         | 11(25,0)                   |       |
| HBS şiddet skalası      |                           |                            |       |
| Hafif                   | -                         | -                          | -     |
| Orta                    | -                         | 8(72,7)                    |       |
| Ciddi                   | -                         | 3(27,3)                    |       |

Mann Whitney U testi, Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi

Kısaltmalar: EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, HBS: Huzursuz bacak sendromu

#### 4.4. MS Hastalarında Uykusuzluk İle İlişkili Parametreler

MS hastalarının %34'ünde (n:17) uykusuzluk alt eşiği (n:15) veya klinik uykusuzluk (orta) (n:2) sorunu saptandı. Uykusuzluk olan hastaların tamamının kadın olduğu saptandı (p=0,012), uykusuzluk sorunu olan ve olmayan hastalarda yaş, VKİ, MS süresi, atak sayısı ve kullanılan ilaç dağılımları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 13).

MS hastalarında uykusuzluk sorunu olanlarda olmayanlara kıyasla ortalama MDA seviyesi düşük (29,1±2,0 karşı 31,2±2,8; p=0,006) saptandı, melatonin ve diğer oksidatif stres parametreleriyle ise anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. MS hastalarında uykusuzluk ile ilişkili demografik ve laboratuvar bulguları

| Değişkenler       | Uykusuzluk                |                           | P      |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
|                   | Yok<br>n=33               | Var<br>n=17               |        |
| Yaş               | 34,2±9,2                  | 37,1±12,8                 | 0,353  |
| Cinsiyet          |                           |                           |        |
| Kadın             | 21(63,6)                  | 17(100,0)                 | 0,012* |
| Erkek             | 12(36,4)                  | -                         |        |
| VKİ               | 25,6±4,2                  | 26,7±5,4                  | 0,437  |
| Normal            | 17(51,5)                  | 6(35,3)                   | 0,484  |
| Fazla kilolu      | 9(27,3)                   | 5(29,4)                   |        |
| Obez              | 7(21,2)                   | 6(35,3)                   |        |
| MS süresi, yıl    | 4(0,3-22)                 | 5(1-14)                   | 0,666  |
| Atak sayısı       | 0,5(0,2-4)                | 0,8(0,4-4)                | 0,149  |
| İlac              |                           |                           |        |
| Teriflunomid      | 33(100,0)                 | 17(100,0)                 | 0,512  |
| Natalizumab       | 4(12,1)                   | 1(5,9)                    |        |
| İnterferon β1B    | 5(15,2)                   | 1(5,9)                    |        |
| İnterferon β1A    | 8(24,2)                   | 4(23,5)                   |        |
| Glatiramer asetat | 2(6,1)                    | 4(23,5)                   |        |
| Fingolimod        | 8(24,2)                   | 3(17,6)                   |        |
| Dimetil fumarat   | 1(3,0)                    | 2(11,8)                   |        |
| Melatonin         | 440,3<br>(273,1-1180,7)   | 434,5<br>(266,8-1151,2)   | 0,546  |
| GPX               | 15282<br>(1018,8-25979,4) | 14263,2<br>(2547-23432,4) | 0,951  |
| SOD               | 0,61<br>(0,38-0,82)       | 0,60<br>(0,38-0,75)       | 0,735  |
| MDA               | 31,2±2,8                  | 29,1±2                    | 0,006* |

Student T testi, Mann Whitney U testi, Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi, \*p<0,05

Kısaltmalar: MS: Multipl Skleroz, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, GPx: Glutasyon Peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz, MDA: Malondialdehit

MS hastalarında uykusuzluk olanlarda olmayanlara kıyasla bitkinlik şiddeti (46 karşı 31; p=0,001), ortalanca Beck depresyon skoru (14 karşı 10; p=0,023) daha yüksek saptandı. Uykusuzluk sorunu olan hastalarda olmayanlara kıyasla yorgunluk olanların oranı yüksek saptandı (%70,6 karşı %30,3; p=0,015) (Tablo 14).

Tablo 14. MS hastalarında uyku bozukluğu ile diğer ölçekler arasındaki ilişki

| Değişkenler             | Uykusuzluk  |              | P      |
|-------------------------|-------------|--------------|--------|
|                         | Yok<br>n=33 | Var<br>n=17  |        |
| EDSS                    | 1(0-6,5)    | 2,5(0-5)     | 0,598  |
| Bitkinlik şiddeti       | 3,4(1-6,3)  | 5,1(2,8-6,3) | 0,001* |
| Bitkinlik var           | 10(30,3)    | 12(70,6)     | 0,015* |
| Beck depresyon ölçeği   | 10(0-26)    | 14(7-27)     | 0,023* |
| Klinik olarak depresyon |             |              |        |
| Yok                     | 27(81,8)    | 9(52,9)      | 0,068  |
| Var                     | 6(18,2)     | 8(47,1)      |        |
| HBS                     |             |              |        |
| Yok                     | 26(78,8)    | 13(76,5)     | 0,990  |
| Var                     | 7(21,2)     | 4(23,5)      |        |
| HBS şiddet skalası      |             |              | 0,999  |
| Hafif                   | -           | -            | 0,997  |
| Orta                    | 5(71,4)     | 3(75,0)      |        |
| Ciddi                   | 2(28,6)     | 1(25,0)      |        |

Mann Whitney U testi, Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi, \*p<0,05

Kısaltmalar: EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, HBS: Huzursuz bacak sendromu

#### 4.5. MS Hastalarında Gündüz Uykululuk Hali İle İlişkili Parametreler

MS hastalarının %32'sinde (n:16) gündüz uykululuk hali saptandı. Artmış gün içi uykululuğu olan hastalarda olmayanlara kıyasla demografik özellikler, MS süresi, atak sayısı ve kullanılan ilaç dağılımları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 15).

MS hastalarında artmış gün içi uykululuğu olan hastalarda olmayanlara kıyasla melatonin ve oksidatif stres parametreleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 15).

Tablo 15. MS hastalarında uykusuzluk ile ilişkili demografik ve laboratuvar bulguları

| Değişkenler       | Gündüz uykululuk hali     |                           | p     |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
|                   | Yok<br>n=34               | Var<br>n=16               |       |
| Yaş               | 33,6±10,2                 | 38,4±11                   | 0,142 |
| Cinsiyet          |                           |                           |       |
| Kadın             | 25(73,5)                  | 13(81,3)                  | 0,809 |
| Erkek             | 9(26,5)                   | 3(18,8)                   |       |
| VKİ               | 25,9±4,4                  | 26±5,2                    | 0,962 |
| Normal            | 16(47,1)                  | 7(43,8)                   | 0,429 |
| Fazla kilolu      | 11(32,4)                  | 3(18,8)                   |       |
| Obez              | 7(20,6)                   | 6(37,5)                   |       |
| MS süresi, yıl    | 4(0,3-22)                 | 5(1-16)                   | 0,587 |
| Atak sayısı       | 0,6(0,2-4)                | 0,6(0,2-1,6)              | 0,551 |
| İlac              |                           |                           |       |
| Teriflunomid      | 34(100,0)                 | 0(,0)                     | 0,262 |
| Natalizumab       | 4(11,8)                   | 1(6,3)                    |       |
| İnterferon β1B    | 5(14,7)                   | 1(6,3)                    |       |
| İnterferon β1A    | 7(20,6)                   | 5(31,3)                   |       |
| Glatiramer asetat | 3(8,8)                    | 3(18,8)                   |       |
| Fingolimod        | 7(20,6)                   | 4(25,0)                   |       |
| Dimetil fumarat   | 1(2,9)                    | 2(12,5)                   |       |
| Melatonin         | 462,6<br>(266,8-1180,7)   | 402,9<br>(302,1-841,8)    | 0,479 |
| GPX               | 15282<br>(1018,8-25979,4) | 14008,5<br>(2547-23432,4) | 0,473 |
| SOD               | 0,6<br>(0,38-0,82)        | 0,63<br>(0,38-0,76)       | 0,240 |
| MDA               | 30,6±2,8                  | 30,2±2,7                  | 0,445 |
| EDSS              | 1(0-6)                    | 2,8(0-6,5)                | 0,208 |

Student T testi, Mann Whitney U testi, Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi, \*p<0,05

Kısaltmalar: MS: Multipl Skleroz, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, GPx: Glutasyon Peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz, MDA: Malondialdehit

Artmış gün içi uykululuğu olan hastalarda olmayanlara kıyasla bitkinlik şiddeti (5,2 karşı 3,6; p=0,007) daha yüksek saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. MS hastalarında uyku bozukluğu ile diğer ölçekler arasındaki ilişki

| Değişkenler             | Gündüz uykululuk hali |              | P      |
|-------------------------|-----------------------|--------------|--------|
|                         | Yok<br>n=34           | Var<br>n=16  |        |
| Bitkinlik şiddeti       | 3,6(1-6,3)            | 5,2(2,1-6,3) | 0,007* |
| Bitkinlik var           | 13(38,2)              | 9(56,2)      | 0,360  |
| Beck depresyon ölçeği   | 11(0-27)              | 13(6-27)     | 0,318  |
| Klinik olarak depresyon |                       |              |        |
| Yok                     | 26(76,5)              | 10(62,5)     | 0,491  |
| Var                     | 8(23,5)               | 6(37,5)      |        |
| HBS                     |                       |              |        |
| Yok                     | 28(82,4)              | 11(68,8)     | 0,473  |
| Var                     | 6(17,6)               | 5(31,3)      |        |
| HBS şiddet skalası      |                       |              | 0,537  |
| Hafif                   | -                     | -            | 0,853  |
| Orta                    | 5(83,3)               | 3(60,0)      |        |
| Ciddi                   | 1(16,7)               | 2(40,0)      |        |

Mann Whitney U testi, Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi

Kısaltmalar: EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, HBS: Huzursuz bacak sendromu

#### 4.6. MS Hastalarında Depresyon Varlığı İle İlişkili Parametreler

MS hastalarının %28'inde (n:14) klinik olarak depresyon varlığı saptandı. Depresyon varlığı olanların tamamının kadın olduğu belirlendi (p=0,035), yaş, VKİ, MS süresi, atak sayısı ve kullanılan ilaç dağılımları depresyon varlığına göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 17).

MS hastalarında depresyon olanlarda olmayanlara kıyasla melatonin ve oksidatif stres parametreleri ilişki göstermedi(Tablo 17).

Tablo 17. MS hastalarında depresyon ile ilişkili demografik ve laboratuvar bulguları

| Değişkenler       | Back Depreyon Ölçeği        |                           | P      |
|-------------------|-----------------------------|---------------------------|--------|
|                   | Depresyon yok<br>n=36       | Depresyon var<br>n=14     |        |
| Yaş               | 35,8±10,3                   | 33,6±11,4                 | 0,532  |
| Cinsiyet          |                             |                           |        |
| Kadın             | 24(66,7)                    | 14(100,0)                 | 0,035* |
| Erkek             | 12(33,3)                    | -                         |        |
| VKİ               | 26,3±4,5                    | 25,1±5,1                  | 0,413  |
| Normal            | 15(41,7)                    | 8(57,1)                   | 0,717  |
| Fazla kilolu      | 11(30,6)                    | 3(21,4)                   |        |
| Obez              | 10(27,8)                    | 3(21,4)                   |        |
| MS süresi, yıl    | 5(0,3-22)                   | 4(1-14)                   | 0,487  |
| Atak sayısı       | 0,6(0,2-4)                  | 0,7(0,5-4)                | 0,170  |
| İlac              |                             |                           |        |
| Teriflunomid      | 36(100,0)                   | 14(100,0)                 | 0,742  |
| Natalizumab       | 4(11,1)                     | 1(7,1)                    |        |
| İnterferon β1B    | 5(13,9)                     | 1(7,1)                    |        |
| İnterferon β1A    | 8(22,2)                     | 4(28,6)                   |        |
| Glatiramer asetat | 4(11,1)                     | 2(14,3)                   |        |
| Fingolimod        | 8(22,2)                     | 3(21,4)                   |        |
| Dimetil fumarat   | 1(2,8)                      | 2(14,3)                   |        |
| MELATONİN         | 438,9<br>(273,1-1169,9)     | 461,2<br>(266,8-1180,7)   | 0,697  |
| GPX               | 16046,1<br>(1018,8-25979,4) | 13244,4<br>(2547-23432,4) | 0,383  |
| SOD               | 0,62<br>(0,38-0,82)         | 0,58<br>(0,43-0,76)       | 0,112  |
| MDA               | 30,9±2,9                    | 29,3±1,8                  | 0,066  |

Student T testi, Mann Whitney U testi, Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi, \*p&lt;0,05

Kısaltmalar: MS: Multipl Skleroz, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, GPx: Glutasyon Peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz, MDA: Malondialdehit

MS hastalarında depresyon olanlarda olmayanlara kıyasla ortalanca PUKİ skoru (15 karşı 9,5; p=0,009), ortalanca uykusuzluk şiddeti (8,5 karşı 5; p=0,045), ortalanca Epworth uykululuk skoru (4,5 karşı 3; p=0,050) yüksek saptandı (Tablo 18)

Tablo 18. MS hastalarında depresyon ile diğer ölçekler arasındaki ilişki

| Değişkenler                                | Back Depreyon Ölçeği  |                       | P      |
|--------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
|                                            | Depresyon yok<br>n=36 | Depresyon var<br>n=14 |        |
| EDSS                                       | 1(0-6,5)              | 3,3(0-5)              | 0,153  |
| PUKİ                                       | 9,5(2-22)             | 15(3-26)              | 0,009* |
| Uyku bozukluğu                             |                       |                       |        |
| Yok                                        | 5(13,9)               | 1(7,1)                | 0,861  |
| Var                                        | 31(86,1)              | 13(92,9)              |        |
| Uyku latansı                               | 20(5-60)              | 17,5(5-60)            | 0,912  |
| Uyku süresi                                | 7,4±1,4               | 7,8±1,7               | 0,472  |
| Uykusuzluk şiddeti                         | 5(0-20)               | 8,5(2-19)             | 0,045* |
| Klinik olarak önemsiz uykusuzluk           | 27(75,0)              | 6(42,9)               | 0,083  |
| Uykusuzluk alt eşiği                       | 8(22,2)               | 7(50,0)               |        |
| Klinik uykusuzluk (orta)                   | 1(2,8)                | 1(7,1)                | 0,050  |
| Epworth Uykululuk Ölçeği                   | 3(0-12)               | 4,5(1-12)             |        |
| Gündüz Uykululuk Hali                      |                       |                       |        |
| Normal                                     | 26(72,2)              | 8(57,1)               | 0,415  |
| Normal ama artmış gün içi uykululuk        | 8(22,2)               | 4(28,6)               |        |
| Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk        | 2(5,6)                | 2(14,3)               |        |
| Artmış ama orta derecede gün içi uykululuk | -                     | -                     |        |
| Artmış ama şiddetli gün içi uykululuk      | -                     | -                     |        |
| Bitkinlik Şiddeti                          | 3,7(1-6,3)            | 4,3(1,8-6,3)          | 0,092  |
| Bitkinlik var                              | 14(38,9)              | 8(57,1)               | 0,343  |
| HBS                                        |                       |                       |        |
| Yok                                        | 28(77,8)              | 11(78,6)              | 0,999  |
| Var                                        | 8(22,2)               | 3(21,4)               |        |
| HBS şiddet skalası                         |                       |                       | 0,133  |
| Hafif                                      | -                     | -                     | 0,629  |
| Orta                                       | 5(62,5)               | 3(100,0)              |        |
| Ciddi                                      | 3(37,5)               | -                     |        |

Student T testi, Mann Whitney U testi, Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi, \*p<0,05

Kısaltmalar: EDSS: Genişletilmiş Özürülük Durum Skalası, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, HBS: Huzursuz bacak sendromu

#### 4.7. MS Hastalarında Bitkinlik Varlığı İle İlişkili Parametreler

MS hastalarının %44'ünde (n:22) bitkinlik saptandı. Bitkinlik saptanan hastalarda saptanmayanlara kıyasla ortalama yaş ( $40,7 \pm 10,3$  karşı  $30,8 \pm 8,7$ ;  $p=0,001$ ), kadın cinsiyet oranı (%95,5 karşı %60,7;  $p=0,012$ ), ortanca MS süresi (6,5 karşı 3;  $p=0,005$ ) yüksek saptandı. Diğer demografik özellikler ve laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 19).

Tablo 19. MS hastalarında bitkinlik ile ilişkili demografik ve laboratuvar bulguları

| Değişkenler           | Bitkinlik                 |                           | P      |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
|                       | Yok<br>n=28               | Var<br>n=22               |        |
| Yaş                   | $30,8 \pm 8,7$            | $40,7 \pm 10,3$           | 0,001* |
| Cinsiyet              |                           |                           |        |
| Kadın                 | 17(60,7)                  | 21(95,5)                  | 0,012* |
| Erkek                 | 11(39,3)                  | 1(4,5)                    |        |
| VKİ                   | $25,1 \pm 4,7$            | $27,1 \pm 4,4$            | 0,123  |
| Normal                | 17(60,7)                  | 6(27,3)                   | 0,071  |
| Fazla kilolu          | 6(21,4)                   | 8(36,4)                   |        |
| Obez                  | 5(17,9)                   | 8(36,4)                   |        |
| MS süresi, yıl        | 3(0,3-22)                 | 6,5(1-16)                 | 0,005* |
| Atak sayısı           | 0,7(0,2-4)                | 0,5(0,2-2)                | 0,089  |
| İlac                  |                           |                           |        |
| Teriflunomid          | 4(14,3)                   | 3(13,6)                   | 0,686  |
| Natalizumab           | 2(7,1)                    | 3(13,6)                   |        |
| İnterferon $\beta$ 1B | 5(17,9)                   | 1(4,5)                    |        |
| İnterferon $\beta$ 1A | 6(21,4)                   | 6(27,3)                   |        |
| Glatiramer asetat     | 2(7,1)                    | 4(18,2)                   |        |
| Fingolimod            | 7(25,0)                   | 4(18,2)                   |        |
| Dimetil fumarat       | 2(7,1)                    | 1(4,5)                    |        |
| MELATONİN             | 436<br>(307,9-1180,7)     | 455,8<br>(266,8-1151,2)   | 0,446  |
| GPX                   | 14517,9<br>(1018,8-22923) | 15027,3<br>(2547-25979,4) | 0,328  |
| SOD                   | 0,61<br>(0,38-0,82)       | 0,6<br>(0,38-0,76)        | 0,747  |
| MDA                   | 31,1 $\pm$ 3,2            | 29,7 $\pm$ 1,8            | 0,081  |

Student T testi, Mann Whitney U testi, Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi, \* $p<0,05$

Kısaltmalar: MS: Multipl Skleroz, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, GPx: Glutasyon Peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz, MDA: Malondialdehit

Bitkinlik saptanan hastalarda saptanmayanlara kıyasla ortalama EDSS (3,3 karşı 1;  $p=0,003$ ), ortalama PUKİ (13,5 karşı 7,5;  $p=0,001$ ), ortalama uykusuzluk şiddeti (8 karşı 3,5;  $p=0,002$ ), ortalama Epworth uykululuk puanı (4,5 karşı 2,5;  $p=0,028$ ) yüksek saptandı. Bitkinlik saptanan hastalarda saptanmayanlara kıyasla klinik uykusuzluk olanların oranı yüksek saptandı (%9,1 karşı %0;  $p=0,017$ ) (Tablo 20).

Tablo 20. MS hastalarında bitkinlik ile ilişkili ölçekler arasındaki ilişki

| Değişkenler                                | Bitkinlik   |             | P      |
|--------------------------------------------|-------------|-------------|--------|
|                                            | Yok<br>n=28 | Var<br>n=22 |        |
| EDSS                                       | 1(0-6,5)    | 3,3(0-6)    | 0,003* |
| PUKİ                                       | 7,5(2-22)   | 13,5(4-26)  | 0,001* |
| Uyku bozukluğu                             |             |             |        |
| Yok                                        | 5(17,9)     | 1(4,5)      | 0,318  |
| Var                                        | 23(82,1)    | 21(95,5)    |        |
| Uyku latansı                               | 15(5-60)    | 20(5-60)    | 0,075  |
| Uyku süresi                                | 7,7±1,3     | 7,3±1,7     | 0,497  |
| Uykusuzluk şiddeti                         | 3,5(0-13)   | 8(1-20)     | 0,002* |
| Klinik olarak önemsiz uykusuzluk           | 23(82,1)    | 10(45,5)    | 0,017* |
| Uykusuzluk alt eşiği                       | 5(17,9)     | 10(45,5)    |        |
| Klinik uykusuzluk                          | -           | 2(9,1)      |        |
| Epworth Uykululuk Ölçeği                   | 2,5(0-12)   | 4,5(1-12)   | 0,028* |
| Gündüz Uykululuk Hali                      |             |             |        |
| Normal                                     | 21(75,0)    | 13(59,1)    | 0,347  |
| Normal ama artmış gün içi uykululuk        | 6(21,4)     | 6(27,3)     |        |
| Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk        | 1(3,6)      | 3(13,6)     |        |
| Artmış ama orta derecede gün içi uykululuk | -           | -           |        |
| Artmış ama şiddetli gün içi uykululuk      | -           | -           |        |
| Beck depresyon ölçeği                      | 10(0-24)    | 13(7-27)    | 0,06   |
| Klinik olarak depresyon                    |             |             |        |
| Yok                                        | 22(78,6)    | 14(63,6)    | 0,395  |
| Var                                        | 6(21,4)     | 8(36,4)     |        |
| HBS                                        |             |             |        |
| Yok                                        | 23(82,1)    | 16(72,7)    | 0,65   |
| Var                                        | 5(17,9)     | 6(27,3)     |        |
| HBS şiddet skalası                         |             |             |        |
| Hafif                                      | -           | -           | 0,853  |
| Orta                                       | 3(60,0)     | 5(83,3)     |        |
| Ciddi                                      | 2(40,0)     | 1(16,7)     |        |

Student T testi, Mann Whitney U testi, Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi, \* $p<0,05$

Kısaltmalar: EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi,

HBS: Huzursuz bacak sendromu

## 5. TARTIŞMA

Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır (118). Hastaların 2/3'de semptomlar 20-40 yaş arasında başlar. MS'in kadınlarda görülme olasılığı erkeklerden 2-3 kat fazladır. Bu durum genellikle immün ve inflamatuvar durumların kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (119). Çalışmamızda 50 MS hastası olup MS hastalarının %76'sı kadın ve %24'ü erkek ve ortalama yaşı  $35,2 \pm 10,6$  olup literatür ile uyumlu idi. Demografik özellikler açısından MS ile sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık yoktu. Hasta grubumuzun klinik özelliklerine baktığımızda literatürle uyumlu olarak MS hastalarının %88'i RRMS, %10'u SPMS ve %2'si PPMS tip idi (Tablo 4). Literatürde ise MS olgularının %85'i relapsing remitting seyir ile karakterizedir, geri kalan %15'lik kısım progresif tiptedir (120).

MS hastalarında sık görülen semptomların başında gelen bitkinlik, depresyon ve uyku bozuklukları yaşam kalitesini azaltan önemli faktörlerdir. Uyku bozuklukları ve depresyon ikincil olarak patolojik bitkinliğine neden olabilir. MS'de subjektif uyku problemleri siktir ve çoğu zaman uykusuzluk ve gündüz uykululuğuna rastlanır. Uyku problemleri artmış gündüz uykululuğuna, artmış bitkinliğe, depresyonda kötüleşmeye, ağrı eşliğinin düşmesine yol açar (121). MS hastalarında uyku problemi prevalansı % 42-65, bitkinlik prevalansı % 75-80, gündüz uykululuk hali prevalansı % 10-40, depresyon prevalansı % 20 ve HBS prevalansı % 20 civarında belirtilmektedir (122-125). Araştırma sonuçlarımızda MS hastalarında uyku bozukluğu %88 olup kontrollere göre anlamlı yüksekti ve literatüre göre daha fazla idi; depresyon %28 olup kontrollere göre anlamlı yüksek; gündüz uykululuk hali %32, HBS %22 olup kontrollere göre anlamlı olmayan yükseklik vardı ve literatür ile benzerdi. Bitkinlik varlığı ise % 44 olup kontrollere göre anlamlı yüksek ve literatüre göre daha düşüktü. %34'ünde ise uykusuzluk alt eşiği veya klinik uykusuzluk olup kontrollere göre anlamlı yüksek ve genel popülasyonda belirtilen uykusuzluk prevalansı (% 20 ila % 40) oranına uyuyordu (Tablo 5) (126).

MS hastalarında uyku problemi prevalansı sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir. Farklı çalışmalarda farklı oranlarda gösterildiği üzere %25 (n=28) (33),

%54 (n=143) (34) oranında uyku problemleri gösterilmiştir. 1063 hasta ile yapılmış olan geniş tabanlı kesitsel klinik bir çalışmada MS hastalarının %13.3'ünde hafif, %21.5'inde orta, %30'unda ciddi uyku problemleri gösterilmiştir (16). Yine başka bir çalışmada kesin MS tanısı olan 120 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların %47.5'i Pittsburgh Uyku Kalite İndeksine göre 5 ve üzeri puan alarak uyku problemi olan hastalar olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada vücut ağrıları, depresyon, anksiyete bozukluğu ile uyku problemi arasında ilişki bulunmuştur (127). Çalışmamızda da MS hastalarında sağlıklı kontrol grunuba kıyasla Pittsburgh Uyku Kalite İndeksine göre uyku bozukluğu olanların oranı ( %88'e karşı % 46,7), uyku latansı ve uykusuzluk şiddeti yüksekti. MS hastalarında uyku bozukluğu olanlar ile olmayanlar arasında demografik bulgular, MS hastalık süresi, atak sayısı ve kullanılan ilaç dağılımları arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 11). MS hastalarının %34'ünde uykusuzluk alt eşiği veya klinik uykusuzluk (orta) sorunu vardı ve uykusuzluk olan hastaların tamamı kadındı (Tablo 13). MS hastalarında uykusuzluk olanlarda olmayanlara kıyasla bitkinlik şiddeti, bitkinlik varlığı oranı, Beck depresyon skoru anlamlı olarak yüksekti; artmış gün içi uykululuğu olan MS hastalarında olmayanlara göre bitkinlik varlığı oranı anlamlı yüksek saptandı (Tablo 14).

Multipl sklerozda bitkinliğin etiyolojisi net olarak bilinmemekle beraber bireysel, çevresel ve gelişimsel faktörlerin yer aldığı multifaktöriyel bir etiyolojiden söz edilmektedir. MS hastalarının % 50-90'ında bitkinlik görüldüğü bildirilmektedir (20). Bitkinlik, progresif MS'te RRMS'den daha yaygındır (128). Çoğu çalışma cinsiyetler arasında herhangi bir farklılık farketmemiştir (129). Çalışmamızda MS hastalarının %44'ünde bitkinlik olup kontrollere göre anlamlı yüksekti. Bitkinlik saptanan hastalarda saptanmayanlara kıyasla ortalama yaş, kadın cinsiyet oranı, MS hastalık süresi yüksek saptandı (Tablo 19).

Bitkinliğe neden olan başka bir faktör ise depresyon olabilmektedir. MS hastalarında depresyon düzeyleri bitkinliği olanlarda olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (130, 131). Multipl skleroz hastalarında hastalık şiddeti, uyku problemleri, depresyon ve bitkinlik arasındaki ilişkilerin incelendiği bir derleme çalışmasında; Strober ve Arnett tarafından 4 model oluşturulmuştur (132).

Birinci modelde hastalık şiddetinin uyku problemlerine ve depresyona neden olduğu, uyku problemleri ve depresyonun da bitkinliğe yol açtığı belirtilmiştir. İkinci modelde bitkinlik üzerinde hastalık şiddetinin direk etkili olduğu, depresyonun uyku problemlerine, uyku problemlerinin de bitkinliğe neden olduğu öne sürülmüştür. Üçüncü modelde, hastalık şiddetinin bitkinlik üzerinde direk etkili olduğu, uyku problemleri ve depresyonun birbiri üzerinde direk etkili olup her iki değişkenin de bitkinlik üzerinde birbirlerinden bağımsız olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Dördüncü modelde ise hastalık şiddetinin uyku problemleri üzerindeki etkisi, uyku problemlerinin ise bitkinlik üzerindeki direk etkisi belirtilmiş olup, depresyonun bağımsız olarak direk bitkinlik üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Tüm modellerin dahil edildiği hiyerarşik regresyon modelinde ise; hastalık şiddeti, depresyon ve uyku problemlerinin birbirinden bağımsız olarak direk bitkinlik üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu değişkenler arasında uyku problemleri bitkinliği en çok etkileyen değişkendir (132).

Khalili ve ark. (133) tarafından MS hastalarında yapılan bir çalışmada, bitkinliği olanlarda olmayanlara kıyasla Beck depresyon indeksi daha yüksek, depresyon olanlarda da olmayanlara kıyasla bitkinlik şiddeti skoru daha yüksek saptanmıştır. Literatürde MS hastalarında bitkinlik şiddeti skorları ile EDSS'nin (134), uyku bozukluğunun (121), gündüz uykululuk halinin (124) ve depresyonun (135, 136) pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. MS hastalarının %44'ünde bitkinlik olduğunu gösteren araştırmamızda bitkinlik şiddeti skorları ile EDSS, PUKİ, Epworth uykululuk skorları ve Beck depresyon skorları ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Depresyon ile bitkinlik şiddeti ve bitkinlik varlığı arasında ise anlamlı ilişki yoktu (Tablo 20).

MS 'de en yaygın görülen psikiyatrik bozukluk depresyondur. Atakdaki hastalarda depresyon, remisyon dönemine göre daha fazladır. Yapılan çalışmalarda, depresyon ölçümlerinin kadın hastalarda erkek hastalardan daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (106). Farklı ve geçerliliği olan ölçümler kullanılarak yapılan değerlendirmelerde depresyon sıklığının % 27-54 arasında değiştiği belirtilmektedir (137). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak MS hastalarının %28'inde klinik olarak depresyon varlığı ve depresyon varlığı olanların tamamının kadın olduğu

saptandı. Depresyonda melatoninin rolü ve salgılanma düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalarda gece melatonin düzeyi depresyon hastalarında düşük tespit edilmiştir (138). Bununla birlikte depresyonu olanlarda gece melatonin düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da var. Bu farklılığın nedeni olarak da çalışmanın yapıldığı dönemin hastalar üzerine olan etkisi, eş zamanlı antidepresan ve beta bloker kullanımı gösterilmiştir (139). Çalışmamızda MS hastalarında depresyon olanlarda olmayanlara kıyasla melatonin arasında ilişki yoktu (Tablo 17). MS hastalarında depresyon olanlarda olmayanlara kıyasla PUKİ skoru, uykusuzluk şiddeti, Epworth uykululuk skoru kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 18).

Literatürde HBS'nin MS hastalarında prevalansı %4.2-19 arasındadır (93). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da huzursuz bacak sendromunun MS'lerde sağlıklı insanlara göre 2.55 kat daha çok görüldüğü, depresyon ve bitkinlikle ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). Çalışmamızda HBS oranı %22 idi. MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla HBS oranı yüksek gözlenmesine karşın istatistiksel anlamlılık saptanmadı, ortalama HBS şiddet skalası ise MS grubunda kontrole kıyasla anlamlı yüksekti. Ayrıca HBS' nin depresyon ve bitkinlikle de ilişkisi bulunamadı (Tablo 6).

Yapılan çalışmalarda MS'li hastalarda melatonin seviyesinde gözlenen düşüklük nedeniyle melatoninin MS patofizyolojisinde rolü olup olmadığı yönündeki araştırma sayısında artış gözlenmiştir (3, 4, 141-152). Melamud ve arkadaşlarının 13 MS hastası ile yaptığı bir çalışmada MS hastalarında idrarda melatonin metaboliti (6-sülfatoksi-melatonin) düşük tespit edilmiş ve ayrıca bu hastalara verilen IFN-tedavisi sonrasında bu metabolitin atılımı da artmıştır (141). Ghorbani ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasının sonuçlarına göre, MS'li hastalarda tükürük melatonin düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuş ve melatonin düzeyleri ile uyku kalitesi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte, melatonin seviyesi hastalık süresi, tedavi, EDSS ve cinsiyetten etkilenmemiştir (143). Kahramanmaraş'ta 37 MS hastasıyla yapılmış bir tez çalışmasında MS hasta ve kontrol gruplarında melatonin değerleri benzer olup istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (153). Çalışmamızda ise MS hastalarında melatonin seviyesi kontrol

grubuna göre anlamlı düşük saptandı (Tablo 7). Melatonin seviyesi ile yaş ve EDSS arasında negatif korelasyon vardı (Tablo 8).

Melatonin uyku-uyanıklık döngüsünün ana düzenleyicilerinden biridir. Başka bir çalışmada genç yaşta vardiyalı çalışma ile MS oluşumu arasında bir ilişki saptanmıştır. Sirkadiyen ritim bozuklukları ve uyku kısıtlaması gibi vardiyalı çalışmanın sonuçları, bozulmuş melatonin salgılanması ve proinflatuar yanıtın artması ile ilişkili bulunmuştur (142). Melamud ve ark. tarafından MS hastalarında yapılan bir çalışmada, melatonin salgılanmasının düzensizliğine bağlı olarak uyku etkinliğinin anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (141). MS hastalarında gözlenen uyku bozukluklarının olası yaygın patomekanizmaları; bozulmuş görsel yollara bağlı olarak suprakiazmatik çekirdeğe girişi azaltan melatonin sekresyonunun yanı sıra yüksek proinflatuar sitokin seviyeleri sirkadiyen ritim bozuklukları ile bağlantılı olabilir (141). Ekzojen melatonin, sağlıklı kişilerde uykuyu başlatmada rol oynar ve birçok klinik durumda uyku kalitesini artırabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda melatonin tedavisinin uykuyu düzenlemede rol oynayabileceği gösterilmiştir (154). Yapılan eski bir çalışmada; melatoninin uyku üzerine etkilerinin muhtemelen kronobiyolojik etkiler yönünde olduğu ve melatonin salınımının, total uyku süresinden çok, uykunun başlangıcı, kalitesi ve latent evresi ile ilgili olduğu ve bu etkiyi hipotermik etki ve termoregülasyon mekanizması ile gerçekleştirdiği şeklinde düşünülmüştür (155). Araştırmamızda melatonin seviyeleri ile uyku ölçekleri (PUKİ, Epworth uykululuk ölçeği, uykusuzluk şiddeksi ölçeği) ve bileşenlerine ait skorlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 8). Fakat MS hastalarında uyku bozukluğu olanlarda melatonin seviyesi daha düşük saptanmıştır (Tablo 11). Bu bulgu melatoninin uyku kalitesiyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda MS patolojisinde rol aldığı düşünülen melatonin ve oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikler bitkinlik, depresyon ve uyku bozukluklarını etkileyebilir. MS hastalarında melatonin düzeyi ve oksidatif stresin, uyku bozuklukları ve yorgunluk arasındaki ilişkisinin araştırıldığı çalışmamızda MS hastalarında uyku bozukluğu olanların oranı, bitkinlik şiddeti skoru ve bitkinlik saptananların oranı, Beck depresyon skoru ve depresyon

saptananların oranı kontrol grubuna göre yüksek saptanmakla birlikte melatonin seviyeleri düşük saptandı (Tablo 5).

Özellikle MS hastalarında spastisite ve ağrı gibi semptomlarda kullanılan analjezikler, antispastisite ajanları, sedatif ve antikonvülzanlar, antihistaminikler ve İnterferon betalar yan etki olarak patolojik bitkinliğe neden olabilir (102). Ayrıca MS'te interferon beta (IFN- $\beta$ ) tedavisi, proinflamatuvar sitokinleri modüle ederek uykuyu da etkileyebilir (156). Araştırmamızda hastaların kullandıkları ilaçlar çoğunluk sırasına göre İnterferon  $\beta$ 1A (%24), Fingolimod (%22), Teriflunomid (%14), İnterferon  $\beta$ 1B (%12), Glatiramer asetat (%12), Natalizumab (%10) ve Dimetil fumarat (%6) olarak belirlendi ve kullanılan ilaçlar ile uyku problemleri, bitkinlik, depresyon arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte melatonin ve oksidatif parametrelerle de kullanılan ilaçlar arasında ilişki saptanmadı (Tablo 10, Tablo 11, Tablo 17, Tablo 19).

Vücuttaki antioksidan savunma sistemi ile serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilecek oksidatif stres sonucunda ROS meydana gelir ve bu ROS, lipid peroksidasyona ve membran hasarının gelişmesine yol açar. Antioksidan savunma mekanizması, vücudu ROS'un zararlı etkilerinden korumakla görevlidir. Bu nedenle tedavide kullanılacak ilacın antioksidan dengeyi de desteklemesi doğru olacaktır. Güçlü bir radikal süpürücü olan melatonin; SOD, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını ya da aktivitelerini artırdığı ve bu yolla oksidatif stresi baskıladığı düşünülmektedir (86, 87, 157, 158). Araştırmamızda MS hastalarında melatonin seviyeleri ile oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 8).

Önceki çalışmalar, kan antioksidan enzimleri: SOD, katalaz (CAT) ve glutatyon redüktaz (GR) aktivitesini, RRMS'de, SPMS ve kontrollere kıyasla yüksek saptamakla birlikte SOD ile CAT ve EDSS arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu çalışma sonucuna göre MS hastalarında endojen koruma sisteminin ve kanda antioksidan enzimlerin (CAT, SOD) içeriğinin RRMS'nin progresyonunda önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (159). Benzer şekilde, Tasset ve ark. (160) total glutatyon, SOD ve GR kan değerlerini, RRMS hastalarında sağlıklı kontrollere göre

anlamli derecede yuiksek saptamışlardır. Adamczyk-Sowa ve ark. (161) tarafından yapılan çalışma sonuçlarına göre, sadece Glatiramer asetat ile tedavi edilen MS grubunda, diğerk ilaç grupları dahil olmakla birlikte kontrol grubuna kıyasla SOD düzeyleri yuiksek tespit edilmiştir. Üç ay melatonin takviyesi yapıldıktan sonra, SOD aktivitesi, interferon beta-1a ve interferon beta-1b gruplarında, başlangıç değerkere göre, anlamli artış görülmüş ve böylelikle melatoninin antioksidan özellikleri gösterilmiştir (161). Çalışmamızda da SOD seviyesi MS hastalarında kontrol grubuna göre anlamli yuiksek saptandı (Tablo 7). Serbest radikaller direkt veya dolaylı olarak endojen detoksifikasyon mekanizmalarını aktive ederler. Artan sitokinler süperoksit dismutaz (SOD) ekspresyonunu arttırır. Sağlıklı bir organizmada ortaya çıkan ROS ile antioksidan aktivite arasındaki hassas denge sebebiyle ROS'un zararlı etkileri gözlenmez (162). Süperoksit radikalini H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye eviren reaksiyonu katalizlemek için SOD aktivitesinde artış gözlenebilir ve böylelikle süperoksit anyonunun hidroksil radikali gibi daha toksik bir ürkne dnuşmesini engeller (163). Çalışmamızdada SOD antioksidan parametresi kontrollere göre yuiksek çıkması bu mekanizmayla açıklanabilir. MS hastalarında SOD düzeyleri ile EDSS, bitkinlik şiddeti, depresyon skoru ve ilaç grupları arasında anlamli ilişki saptanmadı (Tablo 8). Hastaların büyük çoğunluğu RRMS olması nedeniyle MS tipleri arasında melatonin ve oksidatif stres düzeyleri istatistiksel olarak incelenemedi.

Malondialdehit (MDA), oklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun ana ve en çok çalışılan ürkndür. Yapılan alışmalarda MS hastalarında beyinde, plazmada ve beyin omurilik sıvısında lipid peroksidasyon ürklerinde anlamli bir artış olduğu bildirilmektedir (159, 164). MS'in patogenezinde ařırđ ROS ürketimi ve antioksidan savunma mekanizmalarının azalması ile karakterize oksidatif stresin ortaya çıktığı bilinmektedir (73, 84). Antioksidan sistemlerinin bozulması veya ROS ürketimindeki artış, MS'te lipoprotein peroksidasyonuna katkıda bulunabilir. Lipoprotein lipid peroksidasyon ürkleri nörotoksiktir, proinflamatuvar özelliklere sahiptir ve MS'te demiyelinizasyon ve aksonal yarananma ile ilgili olabilir (164). Adamczyk-Sowa ve ark. (161) tarafından yapılan çalışmada tüm MS hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla MDA düzeylerinde belirgin bir artış olduğu gösterilmiş, melatonin tedavisinden 3 ay sonra, interferon ve glatiramer asetat ile tedavi edilen gruplarda

MDA konsantrasyonunun azaldığı, ancak Mitoxantron ile tedavi edilen ve MS-immünomodülatör ile tedavi edilmeyen hasta gruplarında azalma olmadığı saptanmıştır. Araştırmamızda ise MS hastalarında ortalama serum MDA düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7). MDA seviyesi ile PUKİ, uyku latansı, uykusuzluk şiddeti indeksi ve bitkinlik skalası seviyeleri arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 8).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, RRMS hastalarında birkaç oksidatif stres markırının periferik kan seviyelerinin arttığı, GPx, GST (Glutasyon-S Transferaz) ve total antioksidan kapasitelerinin azaldığı gösterilmiştir (160). MS hastalarının kan hücrelerinde (eritrositler ve lökositlerde) GPx aktivitesinin kontrollerden daha düşük olduğu bildirilmiştir (165). Bir başka çalışmada ise nitrik oksit metabolitleri (nitratlar / nitritler), lipid peroksidasyon ürünleri (malondialdehit) ve GPx aktivitesi, sağlıklı kontrollere nazaran RRMS hastalarında anlamlı olarak artmıştır (79). Çalışmamızda ise MS hastalarında GPx düzeylerinde kontrollere göre anlamlı fark yoktu (Tablo 7). Ayrıca GPx seviyesi hastalık süresi ve özürölülük derecesi ile pozitif korelasyon göstermiştir (Tablo 8). Bu durum hastalık süresinin oksidatif dengeyi etkileyebileceğini göstermektedir.

MS hastalarının kan, serum ve BOS örneklerinde oksidatif stres markerlarının seviyesi artmışken, antioksidan enzim ve küçük molekülölü antioksidanların seviyesi azalmış olarak bulunmuştur (166). 2014 yılında yapılan bir çalışmada MS hastalarında serum MDA konsantrasyonunda belirgin bir artış tespit edilmiştir. Sadece glatiramer asetat tedavisi alan hasta grubunda ise kontrollere kıyasla SOD aktivitesinde anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu hastalar içerisinde interferon-beta ve glatiramer asetat tedavisi alan hastalarda melatonin tedavisinden sonra MDA düzeyinin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir (161). Bu sonuçlar MDA ve SOD seviyelerindeki değişikliklerin, IFN ve glatiremar asetat tedavilerinden etkilenebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda da çoğunluğu interferon-beta ve glatiremar asetat kullanan hastalarımızın hepsi MS spesifik proflaktik tedavi almaktaydı. Çalışmamız sonuçlarına göre antioksidan olan SOD düzeyi MS hastalarında kontrollere göre yüksek, antioksidan parametre olan melatonin düşük iken; yine antioksidan olan GPx ve oksidan bir parametre olan MDA de anlamlı fark

yoktu (Tablo 7). Bu durumda profilaktik ilaç tedavisi alan MS hastalarında oksidan ve antioksidan dengenin iki tarafa da yönelebileceği söylenebilir. Ayrıca hastalık süresi, EDSS ve yaş gibi faktörlerde bu dengenin kurulmasında etkili olabilir.

Birçok çalışma oksidatif stres ve depresyon arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir (167-169). Oksidatif hasar ve majör depresyon ile ilgili yapılan bir çalışmada majör depresyonun artmış serum SOD seviyeleri ve serum MDA seviyeleri ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (170). Khalili ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise SOD, GPx ve MDA düzeyleri ile bitkinliği olanlarda olmayanlara kıyasla anlamlı farklılık göstermemiş, depresyon olanlarda da olmayanlara kıyasla da benzer sonuçlar elde edilmiş, bununla birlikte SOD, GPx ve MDA düzeyleri ile bitkinlik şiddeti skoru ve Beck depresyon skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (133). Araştırmamızda MS hastalarında depresyon ve bitkinlik olanlarda olmayanlara kıyasla oksidatif stres arasında ilişki yoktu. MDA ile bitkinlik şiddeti skoru arasında negatif korelasyon saptanırken, SOD ve GPx düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 8).

Çalışmamızda MS hastalarında kontrollere göre melatonin düzeyi daha düşük; uyku bozukluğu, bitkinlik varlığı ve bitkinlik şiddeti daha yüksekti ( Tablo 7, Tablo 19). Uyku bozukluğu olan MS hastalarında olmayanlara göre melatonin seviyesi daha düşük, bitkinlik varlığı ve bitkinlik şiddeti, Beck depresyon skorları daha yüksekti (Tablo 12).

Sonuç olarak; MS hastalarında uyku bozukluğu ve bitkinlik sık görülmekte olup klinik değerlendirmelerde ön planda tutulmalıdır. Uyku bozukluğu tespit edilen MS hastalarında melatonin takviyesi ile uyku kalitesi artırılarak bitkinlik varlığı ve şiddeti azaltılabilir. Bu ilişkinin daha net ortaya koyulabilmesi için daha büyük örneklemli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2012 Jan;142(1):2-8. PubMed PMID: 21458377.
2. Mix E, Meyer-Rienecker H, Hartung HP, Zettl UK. Animal models of multiple sclerosis--potentials and limitations. *Prog Neurobiol.* 2010 Nov;92(3):386-404. PubMed PMID: 20558237.
3. Golan D, Staun-Ram E, Glass-Marmor L, Lavi I, Rozenberg O, Dishon S, et al. The influence of vitamin D supplementation on melatonin status in patients with multiple sclerosis. *Brain Behav Immun.* 2013 Aug;32:180-5. PubMed PMID: 23665342.
4. Esposito E, Cuzzocrea S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Curr Neuropharmacol.* 2010 Sep;8(3):228-42. PubMed PMID: 21358973. Pubmed Central PMCID: PMC3001216.
5. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med.* 2009 Jan-Feb;15(1-2):43-50. PubMed PMID: 19011689. Pubmed Central PMCID: PMC2582546.
6. Tomas-Zapico C, Coto-Montes A. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *J Pineal Res.* 2005 Sep;39(2):99-104. PubMed PMID: 16098085.
7. Olazaran J, Cruz I, Benito-Leon J, Morales JM, Duque P, Rivera-Navarro J. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: methods and prevalence from the GEDMA Study. *Eur Neurol.* 2009;61(2):87-93. PubMed PMID: 19039226.
8. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sanchez N, Rodriguez-Rodriguez A, Guerrero JM. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci.* 2013 Apr 22;14(4):8638-83. PubMed PMID: 23609496. Pubmed Central PMCID: PMC3645767.
9. Lukoschek C, Sterr A, Claros-Salinas D, Gutler R, Dettmers C. Fatigue in Multiple Sclerosis Compared to Stroke. *Front Neurol.* 2015;6:116. PubMed PMID: 26074869. Pubmed Central PMCID: PMC4443716.

10. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006 Aug;12(4):481-6. PubMed PMID: 16900762.
11. Morris G, Berk M, Walder K, Maes M. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses. *BMC Med*. 2015 Feb 6;13:28. PubMed PMID: 25856766. Pubmed Central PMCID: PMC4320458.
12. Maes M. Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms. *Curr Opin Psychiatry*. 2009 Jan;22(1):75-83. PubMed PMID: 19127706.
13. Maes M, Twisk FN. Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio)psychosocial model versus a bio(psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways. *BMC Med*. 2010 Jun 15;8:35. PubMed PMID: 20550693. Pubmed Central PMCID: PMC2901228.
14. Boe Lunde HM, Aae TF, Indrevag W, Aarseth J, Bjorvatn B, Myhr KM, et al. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(11):e49996. PubMed PMID: 23166808. Pubmed Central PMCID: PMC3498191.
15. Cote I, Trojan DA, Kaminska M, Cardoso M, Benedetti A, Weiss D, et al. Impact of sleep disorder treatment on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(4):480-9. PubMed PMID: 22914848.
16. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008 Sep;14(8):1127-30. PubMed PMID: 18632776. Pubmed Central PMCID: PMC2845464.
17. Hagan RM, Oakley NR. Melatonin comes of age? *Trends Pharmacol Sci*. 1995 Mar;16(3):81-3. PubMed PMID: 7792932.
18. Akpınar Z, Tokgoz S, Gokbel H, Okudan N, Uguz F, Yilmaz G. The association of nocturnal serum melatonin levels with major depression in patients with acute multiple sclerosis. *Psychiatry Res*. 2008 Nov 30;161(2):253-7. PubMed PMID: 18848732.

19. Compston A. McAlpine's multiple sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2005. x, 982 p. p.
20. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008 Mar;7(3):268-77. PubMed PMID: 18275928.
21. Simpson S, Jr., Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Oct;82(10):1132-41. PubMed PMID: 21478203.
22. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neurovirol.* 2000 May;6 Suppl 2:S10-4. PubMed PMID: 10871777.
23. Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis including special reference to developing countries. *Eur Neurol.* 1998;5:5-6.
24. Akdemir N, Terzi M, Arslan N, Onar M. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients. *Noro Psikiyatr Ars.* 2017 Mar;54(1):11-4. PubMed PMID: 28566952. Pubmed Central PMCID: PMC5439464.
25. Milonas I, Tsounis S, Logothetis I. Epidemiology of multiple sclerosis in northern Greece. *Acta Neurol Scand.* 1990 Jan;81(1):43-7. PubMed PMID: 2330814.
26. Hoftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:263-83. PubMed PMID: 28987175.
27. Willer CJ, Dymment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Canadian Collaborative Study G. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Oct 28;100(22):12877-82. PubMed PMID: 14569025. Pubmed Central PMCID: PMC240712.
28. Hensiek AE, Seaman SR, Barcellos LF, Oturai A, Eraksoi M, Cocco E, et al. Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 Jan 30;68(5):376-83. PubMed PMID: 17261686.
29. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dymment DA, Tiislar M, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the

- MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2005 Oct;37(10):1108-12. PubMed PMID: 16186814.
30. Lucchinetti CF, Hohlfeld R. Multiple sclerosis 3. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. xxi, 463 p. p.
  31. Virtanen JO, Jacobson S. Viruses and multiple sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2012 Aug;11(5):528-44. PubMed PMID: 22583435. Pubmed Central PMCID: PMC4758194.
  32. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000 Jun;47(6):707-17. PubMed PMID: 10852536.
  33. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol.* 2004 Dec;3(12):709-18. PubMed PMID: 15556803.
  34. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Menheere P, Tervaert JW, Hupperts R, et al. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2009 Jun;8(7):621-6. PubMed PMID: 19393206.
  35. Weber MS, Hemmer B, Cepok S. The role of antibodies in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Feb;1812(2):239-45. PubMed PMID: 20600871.
  36. Gran B, Hemmer B, Vergelli M, McFarland HF, Martin R. Molecular mimicry and multiple sclerosis: degenerate T-cell recognition and the induction of autoimmunity. *Ann Neurol.* 1999 May;45(5):559-67. PubMed PMID: 10319877.
  37. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell.* 1994 Jan 28;76(2):301-14. PubMed PMID: 7507411.
  38. Raine CS. The Dale E. McFarlin Memorial Lecture: the immunology of the multiple sclerosis lesion. *Ann Neurol.* 1994;36 Suppl:S61-72. PubMed PMID: 8017891.

39. Ransohoff RM. Mechanisms of inflammation in MS tissue: adhesion molecules and chemokines. *J Neuroimmunol.* 1999 Jul 1;98(1):57-68. PubMed PMID: 10426363.
40. Sobel RA, Mitchell ME, Fondren G. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cellular immune reactions in the human central nervous system. *Am J Pathol.* 1990 Jun;136(6):1309-16. PubMed PMID: 1972610. Pubmed Central PMCID: PMC1877574.
41. Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 1995 Apr;37(4):424-35. PubMed PMID: 7536402.
42. Bo L, Peterson JW, Mork S, Hoffman PA, Gallatin WM, Ransohoff RM, et al. Distribution of immunoglobulin superfamily members ICAM-1, -2, -3, and the beta 2 integrin LFA-1 in multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996 Oct;55(10):1060-72. PubMed PMID: 8858003.
43. Zhang GX, Baker CM, Kolson DL, Rostami AM. Chemokines and chemokine receptors in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000 Feb;6(1):3-13. PubMed PMID: 10694839.
44. Maeda A, Sobel RA. Matrix metalloproteinases in the normal human central nervous system, microglial nodules, and multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996 Mar;55(3):300-9. PubMed PMID: 8786388.
45. Anthony DC, Miller KM, Fearn S, Townsend MJ, Opdenakker G, Wells GM, et al. Matrix metalloproteinase expression in an experimentally-induced DTH model of multiple sclerosis in the rat CNS. *J Neuroimmunol.* 1998 Jul 1;87(1-2):62-72. PubMed PMID: 9670846.
46. Ota K, Matsui M, Milford EL, Mackin GA, Weiner HL, Hafler DA. T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. *Nature.* 1990 Jul 12;346(6280):183-7. PubMed PMID: 1694970.
47. Zhang J, Markovic-Plese S, Lacet B, Raus J, Weiner HL, Hafler DA. Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Exp Med.* 1994 Mar 1;179(3):973-84. PubMed PMID: 7509366. Pubmed Central PMCID: PMC2191414.

48. Cavit, B., Multipl Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics*, 2009. 2(2): p. 9-14.
49. Yates TJ, Crawley F. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis masquerading as transient ischaemic attacks. *BMJ Case Rep*. 2010 Jul 23;2010. PubMed PMID: 22767624. Pubmed Central PMCID: PMC3029382.
50. Etemadifar M, Mehrbod N, Dehghani L, Golabbakhsh A, Fereidan-Esfahani M, Akbari M, et al. Prevalence of Lhermitte's sign in multiple sclerosis versus neuromyelitis optica. *Iran J Neurol*. 2014;13(1):50-1. PubMed PMID: 24800049. Pubmed Central PMCID: PMC3968359.
51. Miller AEaC, P.K. . Clinical features of multiple sclerosis. . *COntinuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2004;10(6):38-73.
52. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain*. 2016;8:195-202. PubMed PMID: 28539814. Pubmed Central PMCID: PMC5398757.
53. Graves J, Balcer LJ. Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management. *Clin Ophthalmol*. 2010 Dec 6;4:1409-22. PubMed PMID: 21188152. Pubmed Central PMCID: PMC3000766.
54. Ropper AH, Brown RH. Multiple Skleroz ve İlişkili Demiyelinizan Hastalıklar. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Demir GA. (çeviri editörü) 8. Baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2006: 771- 790.
55. McDonald, I. The symptoms and signs of multiple sclerosis, in *McAlpine's multiple sclerosis*, A. Compston, Editor. 2006: Churchill Livingstone Elsevier. p. 327-333.
56. Türk Nöroloji Derneği. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu 2016, Galenos Yayınevi, İstanbul 2018.
57. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005 May;4(5):281-8. PubMed PMID: 15847841.
58. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-

- conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol.* 2005 Jun;4(6):341-8. PubMed PMID: 15907738.
59. Turan, Ö.F., Multiple Skleroz: Klinik Özellikler ve Seyir, in *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*, Editor: Karabudak R. Ada yayıncılık: Ankara 2013: s. 223-228.
60. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One.* 2014;9(3):e90509. PubMed PMID: 24598783. Pubmed Central PMCID: PMC3943959.
61. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2002 Jan 17;346(3):158-64. PubMed PMID: 11796849.
62. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302. PubMed PMID: 21387374. Pubmed Central PMCID: PMC3084507.
63. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-73. PubMed PMID: 29275977.
64. Miller DH, Thompson AJ, Morrissey SP, MacManus DG, Moore SG, Kendall BE, et al. High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Jun;55(6):450-3. PubMed PMID: 1619410. Pubmed Central PMCID: PMC1014899.
65. Calabresi P. Multiple Sclerosis. In: Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC, eds. *Current Therapy in Neurologic Disease* 7th ed. Baltimore: Mosby, 2007: 189-193.
66. Rothuizen LE, Buclin T, Spertini F, Trinchard I, Munafo A, Buchwalder PA, et al. Influence of interferon beta-1a dose frequency on PBMC cytokine secretion and biological effect markers. *J Neuroimmunol.* 1999 Sep 1;99(1):131-41. PubMed PMID: 10496186.

67. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):702-8. PubMed PMID: 11288751.
68. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1998 Mar;50(3):701-8. PubMed PMID: 9521260.
69. Massberg S, von Andrian UH. Fingolimod and sphingosine-1-phosphate--modifiers of lymphocyte migration. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1088-91. PubMed PMID: 16971715.
70. Tavazzi E, Rovaris M, La Mantia L. Drug therapy for multiple sclerosis. *CMAJ*. 2014 Aug 5;186(11):833-40. PubMed PMID: 24756629. Pubmed Central PMCID: PMC4119143.
71. Linker RA, Gold R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Nov;13(11):394. PubMed PMID: 24061646.
72. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014 Feb;89(2):225-40. PubMed PMID: 24485135.
73. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Hoftberger R, Botond G, et al. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2011 Jul;134(Pt 7):1914-24. PubMed PMID: 21653539. Pubmed Central PMCID: PMC3122372.
74. Wang P, Xie K, Wang C, Bi J. Oxidative stress induced by lipid peroxidation is related with inflammation of demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2014;72(3-4):249-54. PubMed PMID: 25277682.
75. Mir F, Lee D, Ray H, Sadiq SA. CSF isoprostane levels are a biomarker of oxidative stress in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014 Aug;1(2):e21. PubMed PMID: 25340073. Pubmed Central PMCID: PMC4202929.

76. Oliveira SR, Kallaur AP, Simao AN, Morimoto HK, Lopes J, Panis C, et al. Oxidative stress in multiple sclerosis patients in clinical remission: association with the expanded disability status scale. *J Neurol Sci.* 2012 Oct 15;321(1-2):49-53. PubMed PMID: 22883481.
77. Fiorini A, Koudriavtseva T, Bucaj E, Coccia R, Foppoli C, Giorgi A, et al. Involvement of oxidative stress in occurrence of relapses in multiple sclerosis: the spectrum of oxidatively modified serum proteins detected by proteomics and redox proteomics analysis. *PLoS One.* 2013;8(6):e65184. PubMed PMID: 23762311. Pubmed Central PMCID: PMC3676399.
78. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J Neurol.* 2004 Mar;251(3):261-8. PubMed PMID: 15015004.
79. Ortiz GG, Macias-Islas MA, Pacheco-Moises FP, Cruz-Ramos JA, Sustersik S, Barba EA, et al. Oxidative stress is increased in serum from Mexican patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Dis Markers.* 2009;26(1):35-9. PubMed PMID: 19242067. Pubmed Central PMCID: PMC3833233.
80. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001 Mar;54(3):176-86. PubMed PMID: 11253127. Pubmed Central PMCID: PMC1731363.
81. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem.* 1991 Nov;37(11):1932-7. PubMed PMID: 1934468.
82. Daschner M, Lenhartz H, Botticher D, Schaefer F, Wollschlager M, Mehls O, et al. Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidant levels. *Kidney Int.* 1996 Oct;50(4):1268-72. PubMed PMID: 8887287.
83. Mehrzadi S, Safa M, Kamrava SK, Darabi R, Hayat P, Motevalian M. Protective mechanisms of melatonin against hydrogen-peroxide-induced toxicity in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017 Jul;95(7):773-86. PubMed PMID: 28177678.

84. Tully M, Shi R. New insights in the pathogenesis of multiple sclerosis--role of acrolein in neuronal and myelin damage. *Int J Mol Sci.* 2013 Oct 9;14(10):20037-47. PubMed PMID: 24113583. Pubmed Central PMCID: PMC3821601.
85. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Pilar Terron M, Flores LJ, Koppisepi S. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci.* 2007;52:11-28. PubMed PMID: 18217386.
86. Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Pierzchala K, Polaniak R, Labuz-Roszak B. Antioxidative enzymes activity and malondialdehyde concentration during mitoxantrone therapy in multiple sclerosis patients. *J Physiol Pharmacol.* 2012 Dec;63(6):683-90. PubMed PMID: 23388485.
87. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res.* 2007 Jan;42(1):28-42. PubMed PMID: 17198536.
88. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitner A, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ.* 1994 Jul 16;309(6948):167. PubMed PMID: 8044096. Pubmed Central PMCID: PMC2540689.
89. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev.* 2010 Apr;14(2):121-9. PubMed PMID: 19879170.
90. Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1992 Jun;49(6):641-3. PubMed PMID: 1596200.
91. Pokryszko-Dragan A, Bilinska M, Gruszka E, Biel L, Kaminska K, Konieczna K. Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2013 Aug;34(8):1291-6. PubMed PMID: 23109097. Pubmed Central PMCID: PMC3747317.
92. Ondo WG. Restless legs syndrome. *Neurol Clin.* 2009 Aug;27(3):779-99, vii. PubMed PMID: 19555831.

93. Hogl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1920-4. PubMed PMID: 15955944.
94. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*. 2003 Mar;4(2):101-19. PubMed PMID: 14592341.
95. Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci*. 1994 Sep;125(2):194-7. PubMed PMID: 7807167.
96. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230-5. PubMed PMID: 8464434.
97. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007 Dec;14(12):1338-43. PubMed PMID: 17903208.
98. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe M B, Ilsbrouckx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 Jan-Feb;22(1):91-100. PubMed PMID: 17409388.
99. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology*. 1997 Jun;48(6):1566-71. PubMed PMID: 9191767.
100. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jan;77(1):34-9. PubMed PMID: 16361589. Pubmed Central PMCID: PMC2117393.
101. Tellez N, Comabella M, Julia E, Rio J, Tintore M, Brieva L, et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of

- dehydroepiandrosterone. *Mult Scler.* 2006 Aug;12(4):487-94. PubMed PMID: 16900763.
102. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep.* 2010 Aug;33(8):1061-7. PubMed PMID: 20815187. Pubmed Central PMCID: PMC2910465.
103. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2004 Apr;61(4):525-8. PubMed PMID: 15096400.
104. Friedman EM. Sleep quality, social well-being, gender, and inflammation: an integrative analysis in a national sample. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Aug;1231:23-34. PubMed PMID: 21884159. Pubmed Central PMCID: PMC3232033.
105. Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. The representation of inflammatory signals in the brain - a model for subjective fatigue in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2014;5:264. PubMed PMID: 25566171. Pubmed Central PMCID: PMC4263099.
106. İrkeç C, Işık E: Multiple skleroz. *Organik Psikiyatri.* (ed) Işık E. Ankara, s.219- 248, 1999.
107. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler.* 2015 Mar;21(3):305-17. PubMed PMID: 25583845. Pubmed Central PMCID: PMC4429164.
108. Patten SB, Berzins S, Metz LM. Challenges in screening for depression in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010 Nov;16(11):1406-11. PubMed PMID: 20685765.
109. Pinto EF, Andrade C. Interferon-Related Depression: A Primer on Mechanisms, Treatment, and Prevention of a Common Clinical Problem. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2016;14(7):743-8. PubMed PMID: 26733280. Pubmed Central PMCID: PMC5050402.
110. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. PubMed PMID: 6685237.

111. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989 Oct;46(10):1121-3. PubMed PMID: 2803071.
112. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh uyku kalitesi indeksi'nin geçerliliği ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 1996;7:107-15.
113. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep Breath. 2008 May;12(2):161-8. PubMed PMID: 17922157.
114. Boysan, M., Güleç, M., Beşiroğlu, L. ve Kalafat, T. (2010). Uykusuzluk Şiddeti İndeksi'nin Türk örneklemindeki psikometrik özellikleri. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 11, 248-252.
115. Hisli N, Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliliği üzerine bir çalışma. Psikoloji Dergisi, 1988; 6:118-122
116. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med. 2003 Mar;4(2):121-32. PubMed PMID: 14592342.
117. Hening WA, Walters AS, Rosen R. The International RLS Group Rating Scale: a reliable and valid instrument for assessing severity of the restless legs syndrome. Neurology. 2001 ; 56 (Suppl 3) : A4.
118. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain Pathol. 2007 Apr;17(2):210-8. PubMed PMID: 17388952.
119. Ropper AH, Brown RH. Multiple Skleroz ve İlişkili Demiyelinizan Hastalıklar. Adams and Victor's Principles of Neurology. Demir GA. (çeviri editörü) 8. Baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2006: 771- 790.
120. Ferreira ML. Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. Arq Neuropsiquiatr. 2010 Aug;68(4):632-41. PubMed PMID: 20730323.
121. Kotterba S, Neusser T, Norenberg C, Bussfeld P, Glaser T, Dorner M, et al. Sleep quality, daytime sleepiness, fatigue, and quality of life in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b: results from a prospective

- observational cohort study. *BMC Neurol.* 2018 Aug 24;18(1):123. PubMed PMID: 30143019. Pubmed Central PMCID: PMC6107945.
122. Sakkas GK, Giannaki CD, Karatzaferi C, Manconi M. Sleep Abnormalities in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2019 Jan 31;21(1):4. PubMed PMID: 30701337.
123. Braley TJ. Overview: A Framework for the Discussion of Sleep in Multiple Sclerosis. *Curr Sleep Med Rep.* 2017 Dec;3(4):263-71. PubMed PMID: 30034994. Pubmed Central PMCID: PMC6051415.
124. Popp RF, Fierlbeck AK, Knuttel H, Konig N, Rupperecht R, Weissert R, et al. Daytime sleepiness versus fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review on the Epworth sleepiness scale as an assessment tool. *Sleep Med Rev.* 2017 Apr;32:95-108. PubMed PMID: 27107751.
125. Sacco R, Santangelo G, Stamenova S, Bisecco A, Bonavita S, Lavorgna L, et al. Psychometric properties and validity of Beck Depression Inventory II in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2016 Apr;23(4):744-50. PubMed PMID: 26782789.
126. Ohayon MM, Lemoine P. [Sleep and insomnia markers in the general population]. *Encephale.* 2004 Mar-Apr;30(2):135-40. PubMed PMID: 15107715. Sommeil et principaux indicateurs d'insomnie dans la population generale francaise.
127. Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, Valente M, Cargnelutti D, Picello M, et al. Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Med.* 2009 Jan;10(1):26-34. PubMed PMID: 18207453.
128. Patrick E, Christodoulou C, Krupp LB, New York State MSC. Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009 Feb;15(2):258-61. PubMed PMID: 19181775.
129. Mills RJ, Young CA, Pallant JF, Tennant A. Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: The Neurological Fatigue Index (NFI-MS). *Health Qual Life Outcomes.* 2010 Feb 12;8:22. PubMed PMID: 20152031. Pubmed Central PMCID: PMC2834659.

130. Penner IK, Bechtel N, Raselli C, Stocklin M, Opwis K, Kappos L, et al. Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Mult Scler*. 2007 Nov;13(9):1161-7. PubMed PMID: 17967844.
131. Koch M, Mostert J, Heerings M, Uyttenboogaart M, De Keyser J. Fatigue, depression and disability accumulation in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Eur J Neurol*. 2009 Mar;16(3):348-52. PubMed PMID: 19490071.
132. Strober LB, Arnett PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005 Jul;20(5):631-46. PubMed PMID: 15894455.
133. Khalili M, Aliasgharzadeh F, Izadi A, Azimi A, Seifari F. Inflammation and Oxidative Stress are Related with Fatigue and Depression among Multiple Sclerosis Patients during Clinical Remission? *J Depress Anxiety* 2016: S1:019. .
134. Ghajarzadeh M, Jalilian R, Eskandari G, Sahraian MA, Azimi A, Mohammadifar M. Fatigue in multiple sclerosis: relationship with disease duration, physical disability, disease pattern, age and sex. *Acta Neurol Belg*. 2013 Dec;113(4):411-4. PubMed PMID: 23616230.
135. Drulovic J, Bursac LO, Milojkovic D, Tepavcevic DK, Gazibara T, Pekmezovic T. MSQoL-54 predicts change in fatigue after inpatient rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2013 Mar;35(5):362-6. PubMed PMID: 22897503.
136. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler*. 2000 Jun;6(3):181-5. PubMed PMID: 10871830.
137. Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol*. 1990 Jan;47(1):98-104. PubMed PMID: 2403790.
138. Khaleghipour S, Masjedi M, Ahade H, Enayate M, Pasha G, Nadery F, et al. Morning and nocturnal serum melatonin rhythm levels in patients with

- major depressive disorder: an analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2012;130(3):167-72. PubMed PMID: 22790549.
139. Sher L, Oquendo MA, Galfalvy HC, Zalsman G, Cooper TB, Mann JJ. Higher cortisol levels in spring and fall in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 May;29(4):529-34. PubMed PMID: 15866354.
  140. Aydar G, Kurt S, Karaer Unaldi H, Erkorkmaz U. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2011;65(5):302-6. PubMed PMID: 21576965.
  141. Melamud L, Golan D, Luboshitzky R, Lavi I, Miller A. Melatonin dysregulation, sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2012 Mar 15;314(1-2):37-40. PubMed PMID: 22137446.
  142. Hedstrom AK, Akerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011 Nov;70(5):733-41. PubMed PMID: 22006815.
  143. Ghorbani A, Salari M, Shaygannejad V, Norouzi R. The role of melatonin in the pathogenesis of multiple sclerosis: a case-control study. *Int J Prev Med.* 2013 May;4(Suppl 2):S180-4. PubMed PMID: 23776720. Pubmed Central PMCID: PMC3678214.
  144. Sadowska-Bartosz I, Adamczyk-Sowa M, Galiniak S, Mucha S, Pierzchala K, Bartosz G. Oxidative modification of serum proteins in multiple sclerosis. *Neurochem Int.* 2013 Nov;63(5):507-16. PubMed PMID: 24036284.
  145. Lin GJ, Huang SH, Chen SJ, Wang CH, Chang DM, Sytwu HK. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci.* 2013 May 31;14(6):11742-66. PubMed PMID: 23727938. Pubmed Central PMCID: PMC3709754.
  146. Miller E, Walczak A, Majsterek I, Kedziora J. Melatonin reduces oxidative stress in the erythrocytes of multiple sclerosis patients with secondary progressive clinical course. *J Neuroimmunol.* 2013 Apr 15;257(1-2):97-101. PubMed PMID: 23517928.

147. Natarajan R, Einarsdottir E, Riutta A, Hagman S, Raunio M, Mononen N, et al. Melatonin pathway genes are associated with progressive subtypes and disability status in multiple sclerosis among Finnish patients. *J Neuroimmunol.* 2012 Sep 15;250(1-2):106-10. PubMed PMID: 22698518.
148. Miller E, Mrowicka M, Malinowska K, Kedziora J, Majsterek I. [The effects of whole-body cryotherapy and melatonin supplementation on total antioxidative status and some antioxidative enzymes in multiple sclerosis patients]. *Pol Merkur Lekarski.* 2011 Sep;31(183):150-3. PubMed PMID: 21991843. Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej i suplementacji melatonina na całkowity potencjał antyoksydacyjny w osoczu oraz aktywność wybranych enzymów antyoksydacyjnych w erytrocytach chorych na stwardnienie rozsiane.
149. Sanchez-Lopez AL, Ortiz GG, Pacheco-Moises FP, Mireles-Ramirez MA, Bitzer-Quintero OK, Delgado-Lara DLC, et al. Efficacy of Melatonin on Serum Pro-inflammatory Cytokines and Oxidative Stress Markers in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Med Res.* 2018 Aug;49(6):391-8. PubMed PMID: 30595364.
150. Khan R, Uren A, Canham L, Cottrell D, Drake MJ, Cotterill N. What Are the Participants' Perspectives of Taking Melatonin for the Treatment of Nocturia in Multiple Sclerosis? A Qualitative Study Embedded within a Double-Blind RCT. *Mult Scler Int.* 2018;2018:4721505. PubMed PMID: 30420919. Pubmed Central PMCID: PMC6211202.
151. Ramos Gonzalez EJ, Ramirez Jirano LJ, Garcia Martinez DZ, Ortiz GG, Jave Suarez LF, Leal Cortes CA, et al. A comparative study of melatonin and immunomodulatory therapy with interferon beta and glatiramer acetate in a mouse model of multiple sclerosis. *Neurologia.* 2018 Mar 8. PubMed PMID: 29526318. Estudio comparativo de melatonina contra los tratamientos inmunomoduladores (interferon beta y acetato de glatiramero) en un modelo murino de esclerosis multiple.
152. Ghareghani M, Zibara K, Sadeghi H, Farhadi N. Spasticity Treatment Ameliorates the Efficacy of Melatonin Therapy in Experimental

- Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) Mouse Model of Multiple Sclerosis. *Cell Mol Neurobiol.* 2018 Jul;38(5):1145-51. PubMed PMID: 29497878.
153. Özçekiç S. Multiple skleroz hastalarında melatonin düzeyi ve oksidatif stresin değerlendirilmesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2016, Kahramanmaraş (Danışman: Prof. Dr. Deniz Tuncel).
154. Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013 Feb;4(1):13-24. PubMed PMID: 23515203. Pubmed Central PMCID: PMC3593297.
155. Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet.* 1995 Dec 2;346(8988):1491. PubMed PMID: 7491013.
156. Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, Mehra R, Jenny NS, Tracy R, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep.* 2009 Feb;32(2):200-4. PubMed PMID: 19238807. Pubmed Central PMCID: PMC2635584.
157. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes.* 1997 Nov;46(11):1733-42. PubMed PMID: 9356019.
158. Ebelt H, Peschke D, Bromme HJ, Morke W, Blume R, Peschke E. Influence of melatonin on free radical-induced changes in rat pancreatic beta-cells in vitro. *J Pineal Res.* 2000 Mar;28(2):65-72. PubMed PMID: 10709967.
159. Davitashvili D, Beridze M, Shakarishvili R, Kiziria M, Sanikidze T. The role of endogenous antiradical protective system in multiple sclerosis. *Georgian Med News.* 2012 Apr(205):11-9. PubMed PMID: 22665726.
160. Tasset I, Aguera E, Sanchez-Lopez F, Feijoo M, Giraldo AI, Cruz AH, et al. Peripheral oxidative stress in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Biochem.* 2012 Apr;45(6):440-4. PubMed PMID: 22330938.
161. Adamczyk-Sowa M, Pierzchala K, Sowa P, Polaniak R, Kukla M, Hartel M. Influence of melatonin supplementation on serum antioxidative properties and impact of the quality of life in multiple sclerosis patients. *J Physiol Pharmacol.* 2014 Aug;65(4):543-50. PubMed PMID: 25179086.

162. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993 Oct;26(5):351-7. PubMed PMID: 8299205.
163. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. II. Involvement in human disease. *Mayo Clin Proc.* 1988 Apr;63(4):390-408. PubMed PMID: 3280885.
164. Ferretti G, Bacchetti T. Peroxidation of lipoproteins in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011 Dec 15;311(1-2):92-7. PubMed PMID: 21967834.
165. Jensen GE, Gissel-Nielsen G, Clausen J. Leucocyte glutathione peroxidase activity and selenium level in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1980 Oct;48(1):61-7. PubMed PMID: 7420126.
166. Sayre LM, Perry G, Smith MA. Oxidative stress and neurotoxicity. *Chem Res Toxicol.* 2008 Jan;21(1):172-88. PubMed PMID: 18052107.
167. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord.* 2001 Apr;64(1):43-51. PubMed PMID: 11292519.
168. Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Florkowski A, Galecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacol Rep.* 2009 May-Jun;61(3):436-47. PubMed PMID: 19605942.
169. Kupper N, Gidron Y, Winter J, Denollet J. Association between type D personality, depression, and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Psychosom Med.* 2009 Nov;71(9):973-80. PubMed PMID: 19834046.
170. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep.* 2003;8(6):365-70. PubMed PMID: 14980069.

## EKLER

EK I: Bilgilendirilmiş Onam Formu

### ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

**LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN  
AYIRINIZ**

Sizi Dr. Yıldız DAĞCI tarafından yürütülen “ Multipl Skleroz Hastalarında Melatonin Düzeyi ve Oksidatif Stres ile Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları Arasındaki İlişki ”yi ortaya koyma amacı olan yapılan **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniziz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

**1. Araştırmayla İlgili Bilgiler: (Hastanın anlayabileceği bir dilde olmalıdır)**

- a. Araştırmanın Amacı: Multipl Skleroz hastalarında yorgunluk ve uyku bozuklukları ile ilgili anketler yapılarak değerlendirilecektir. Ayrıca melatonin isimli hormon ve hücre hasarına neden olan oksidatif stres ile ilgili kan düzeyleri çalışılarak aralarında ilişki olup olmadığı değerlendirilecektir.
- b. Araştırmanın İçeriği: Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Yıldız DAĞCI veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10 ml (1 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda melatonin adlı hormon ve oksidatif stres düzeyleri ölçülecektir. Ayrıca size uyku alışkanlıklarınız, uyku düzeniniz, yorgunluk ve depresyon ile ilgili anketler yapılacaktır. ***Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:***
  1. İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
  2. Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.
- c. Araştırmanın Nedeni: ☐ Tez çalışması
- d. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 1 yıl
- e. Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Erzurum Atatürk Üniversitesi Nöroloji Bölümü

**2. Çalışmaya Katılım Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim

zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-

Soyadı:.....

.....

İmzası:

(Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin:

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-

Soyadı:.....

.....

İmzası:

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı

Adı-

Soyadı:.....

.....

İmzası:

Araştırmacının

Adı-

Soyadı:.....

.....

İmzası:

**Not:** Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

## EK II: Sosyodemografik Veri Formu

### SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1-Ad,Soyadı:

2-Yaş:

3-Cinsiyet: a)erkek b)kadın

4-Medeni Durumunuz: a)evli b)bekar c)boşanmış d)dul

5-Memleketiniz:

6-Eğitim Düzeyiniz: a)ilköğretim b)lise c)yüksekokul veya  
Üniversite

7-Ortalama MS tanı süresi:

8-Ortalama yıllık MS atak sayısı:

9-MS alt tipi:

10-Ek hastalığınız var mı:

10-Kullanmış olduğunuz maddeler var mı?

a)sigara b)alkol c)uyuşturucu madde d)maraş otu e)diğer

11-Kullandığınız bir ilaç var mı?

a)evet ise lütfen belirtiniz

b)hayır

12Vücut Kitle İndeksi: (Boy:      Ağırlık:      )

### **EK III: EDSS (Expanded Disability Status Scale)**

#### **Genişletilmiş Özürlölük Durumu Derecesi**

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

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

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

2.0= Bir FS’de minimal özürlölük (bir FS 2.Basamak; diğlerleri 0 ya da 1)

2.5= İki FS’de minimal özürlölük (iki FS 2.Derece, diğlerleri 0 ya da 1)

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

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

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

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

- 5.0=Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürölülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi) (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS'de derece 5, diğlerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4.basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 5.5=Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürölülük günlük aktivitelerini engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğeri bir FS'de tek başına 5.derece, diğlerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4.basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 6.0=Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneğı, baston, vb.) gerekir (FS eşdeğeri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- 6.5=Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneğı, baston vb.) gerekir (FS eşdeğeri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- 7.0=Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğeri bir FS'de 4.dereceye ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
- 7.5=Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez; motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir (Genel olarak FS eşdeğeri 4.derece bozukluk içeren birden fazla FS)
- 8.0=Esas olarak yatağı ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğeri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

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

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

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

10.0=MS'e bağılı ölüm.

#### EK IV: Bitkinlik Şiddeti Ölçeği

Aşağıda bitkinliğinizle ilgili ifadeler vardır.

Bitkinlik derken yorgunluk hissi, enerji yetersizliği ve bedenin tümüyle takatsiz kalmasından söz ediyoruz.

Lütfen her cümleyi dikkatle okuyunuz ve 1’den 7’ye kadar olan rakamlardan birini seçiniz; burada 1 sizin ifadeye hiç katılmadığınızı, 7 ise bütünüyle katıldığınızı göstermektedir.

Lütfen soruları son iki haftaya uygulayarak cevaplandırınız.

Lütfen her soruya cevap vermeye çalışınız.

| Uygun sayıyı daire içine alınız                                                | Hiçbir şekilde katılmıyorum |   |   |   | Tamamen katılıyorum |   |   |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---|---|---|---------------------|---|---|
| Bitkin olduğumda bir şeyler yapmak için harekete geçme isteğim daha az oluyor. | 1                           | 2 | 3 | 4 | 5                   | 6 | 7 |
| Egzersiz beni bitkin hale getiriyor.                                           | 1                           | 2 | 3 | 4 | 5                   | 6 | 7 |
| Kolaylıkla bitkin düşünüyorum.                                                 | 1                           | 2 | 3 | 4 | 5                   | 6 | 7 |
| Bitkinlik, bedensel işlevlerime engel oluyor.                                  | 1                           | 2 | 3 | 4 | 5                   | 6 | 7 |
| Bitkinlik, benim için çok sık sorunlara yol açıyor                             | 1                           | 2 | 3 | 4 | 5                   | 6 | 7 |
| Bitkinliğim, uzun süreli bedensel işlevlerimi yürütmeme engel oluyor           | 1                           | 2 | 3 | 4 | 5                   | 6 | 7 |
| Bitkinlik, belirli görev ve sorumlulukları yerine getirmeme engel oluyor       | 1                           | 2 | 3 | 4 | 5                   | 6 | 7 |
| Bitkinliğim, beni çok yetersiz hale getiriyor                                  | 1                           | 2 | 3 | 4 | 5                   | 6 | 7 |
| Bitkinlik, iş, aile ve toplum hayatımı olumsuz etkiliyor                       | 1                           | 2 | 3 | 4 | 5                   | 6 | 7 |

## EK V: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Aşağıdaki sorular sadece son bir ay içindeki uyku alışkanlıklarınızla ilişkilidir. Cevaplarınızı son bir ayda, çoğu gün ve geceyi kapsayan en uygun cevaba göre işaretleyiniz.

Son bir ayda,

1. Genellikle ne zaman yatarsınız?

2. Yattıktan sonra uykuya dalmak ne kadar zaman alır (dakika)

3. Genellikle sabah kaçta kalkarsınız?

4. Gece uyuduğunuz süre kaç saattir? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir.

| 5. Son bir aydır ne kadar sıklıkla ....<br>nedeniyle uyku sorunu yaşıyorsunuz?                                                                         | Geçtiğimiz ay<br>içinde hiçbir<br>zaman<br>(0) | Haftada birden<br>az<br>(1) | Haftada bir ya da<br>iki defa<br>(2) | Haftada üç ya<br>da daha fazla<br>(3) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| a. 30 dakika içinde uykuya<br>dalamama                                                                                                                 |                                                |                             |                                      |                                       |
| b. Gecenin ortasında ya da sabah<br>erken uyanma                                                                                                       |                                                |                             |                                      |                                       |
| c. Tuvalete kalkmak zorunda olma                                                                                                                       |                                                |                             |                                      |                                       |
| d. Rahat nefes alamama                                                                                                                                 |                                                |                             |                                      |                                       |
| e. Öksürük ya da gürültü bozama                                                                                                                        |                                                |                             |                                      |                                       |
| f. Üşüme                                                                                                                                               |                                                |                             |                                      |                                       |
| g. Sıcak hissetme                                                                                                                                      |                                                |                             |                                      |                                       |
| h. Kötü rüyalar                                                                                                                                        |                                                |                             |                                      |                                       |
| i. Ağrı                                                                                                                                                |                                                |                             |                                      |                                       |
| j. Diğer nedenler, lütfen neden(ler)i<br>tanımlayın, ne kadar sıklıkla bu<br>neden(ler)den ötürü uyku sorunu<br>yaşıyorsunuz                           |                                                |                             |                                      |                                       |
| 6. Son bir aydır ne kadar sıklıkla<br>uyumak için ilaç kullandınız?                                                                                    |                                                |                             |                                      |                                       |
| 7. Son bir aydır ne kadar sıklıkla,<br>araba kullanırken, yemek yerken ya<br>da sosyal aktivitelerde kendinizi<br>uyanık tutmada güçlük yaşıyorsunuz ? |                                                |                             |                                      |                                       |
| 8. Son bir aydır, bir şeyler yaparken<br>konuya ilginizi devam ettirmede<br>sorun ne sıklıkla yaşıyorsunuz?                                            |                                                |                             |                                      |                                       |
|                                                                                                                                                        | Çok iyi (0)                                    | Kısmen iyi (1)              | Kısmen kötü (2)                      | Çok kötü (3)                          |
| 9. Son bir aydır, uyku kalitenizi<br>genel olarak nasıl puanlarsınız?                                                                                  |                                                |                             |                                      |                                       |

## EK VI: Epworth Uykululuk Ölçeği

| Durum                                                                                                 | Uyuklama olasılığım           |                          |                              |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                       | Hiçbir zaman uyuklamam<br>(0) | Nadiren uyuklarım<br>(1) | Zaman zaman uyuklarım<br>(2) | Büyük olasılıkla uyuklarım<br>(3) |
| 1. Oturmuş birşeyler okurken                                                                          |                               |                          |                              |                                   |
| 2. Televizyon seyredirken                                                                             |                               |                          |                              |                                   |
| 3. Toplum içinde hareketsizce otururken.(örneğin: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde) |                               |                          |                              |                                   |
| 4. Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken                   |                               |                          |                              |                                   |
| 5. Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken                                  |                               |                          |                              |                                   |
| 6. Birisiyle oturmuş konuşurken                                                                       |                               |                          |                              |                                   |
| 7. Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken                                       |                               |                          |                              |                                   |
| 8. İçinde olduğum araba, trafikte bir kaç dakıka için durduğunda                                      |                               |                          |                              |                                   |
| <b>Toplam Puan</b>                                                                                    |                               |                          |                              |                                   |

## EK VII: Uykusuzluk Şiddeti Ölçeği

### Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI)

İsim: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_

1. Lütfen su andaki (örn., son 2 hafta içinde) uykusuzluk probleminizin/problemlerinizin **ŞİDDETİNİ** değerlendiriniz.

|                               | Hiç | Hafif | Orta | Şiddetli | Çok şiddetli |
|-------------------------------|-----|-------|------|----------|--------------|
| a) Uykuya dalmakta güçlük:    | 0   | 1     | 2    | 3        | 4            |
| b) Uykuyu sürdürmekte güçlük: | 0   | 1     | 2    | 3        | 4            |
| c) Çok erken uyanma problemi: | 0   | 1     | 2    | 3        | 4            |

2. Son zamanlardaki uyku düzeninizden ne kadar memnunsunuz/memnuniyetsizsiniz?

| Çok Memnun | Memnun | Nötr | Memnun Değil | Hiç Memnun Değil |
|------------|--------|------|--------------|------------------|
| 0          | 1      | 2    | 3            | 4                |

3. Uyku probleminizin gün içindeki işlevselliğinizi (örn., gün içinde tükenmişlik, işte/günlük uğraşlarda çalışma potansiyeli, konsantrasyon, hafıza, duygu durum, vb.) ne ölçüde engellediğini düşünüyorsunuz?

| Kesinlikle Engelleiyici Değil | Biraz Engelleiyici | Oldukça Engelleiyici | Çok Engelleiyici | Çok Fazla Engelleiyici |
|-------------------------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------------|
| 0                             | 1                  | 2                    | 3                | 4                      |
| Değil                         | Engelleiyici       | Engelleiyici         | Engelleiyici     | Engelleiyici           |
| 0                             | 1                  | 2                    | 3                | 4                      |

4. Yaşam kalitenizin bozulması anlamında uyku probleminizin başkaları tarafından ne kadar fark edilebildiğini düşünüyorsunuz?

| Kesinlikle Fark Edilemez | Biraz Fark Edilebilir | Oldukça Fark Edilebilir | Çok Fark Edilebilir | Çok Fazla Fark Edilebilir |
|--------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|---------------------------|
| 0                        | 1                     | 2                       | 3                   | 4                         |

5. Son zamanlardaki uyku probleminiz sizi ne kadar endişelendiriyor/strese sokuyor?

| Kesinlikle Endişelendirmiyor | Biraz Endişelendiriyor | Oldukça Endişelendiriyor | Çok Endişelendiriyor | Çok Fazla Endişelendiriyor |
|------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------------|
| 0                            | 1                      | 2                        | 3                    | 4                          |

#### Puanlama/Yorumlama Yönergesi:

Yedi maddenin puanlarını toplayınız (1a+1b+1c+ 2+3+4+5) = \_\_\_\_\_

Toplam puan 0-28 arasında değişmektedir.

0-7 = Klinik olarak önemsiz düzeyde uykusuzluk

8-14 = Uykusuzluk (insomnia) alt eşiği

15-21 = Klinik uykusuzluk (insomnia) (Orta düzeyde şiddetli)

22-28 = Klinik uykusuzluk (insomnia) (Şiddetli)

© Morin, C.M. (1993)

## EK VIII: Beck Depresyon Ölçeği(BDI)

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (0)Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.<br>(1)Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.<br>(2)Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.<br>(3) O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.                                             | (0)Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.<br>(1)Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.<br>(2)Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.<br>(3)Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.    |
| (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.<br>(1)Gelecek hakkında karamsarım.<br>(2)Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.<br>(3)Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.                                                     | (0)Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.<br>(1)Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.<br>(2) Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.<br>(3)Artık hiç karar veremiyorum.                                         |
| (0)Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.<br>(1)Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.<br>(2) Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.<br>(3) Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum. | (0)Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.<br>(1) Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.<br>(2)Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.<br>(3) Kendimi çok çirkin buluyorum                    |
| (0)Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.<br>(1)Eskiden olduğu gibi herşeyden hoşlanmıyorum.<br>(2)Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.<br>(3)Herşeyden sıkılıyorum.                                                                                    | (0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.<br>(1)Birşeyler yapamak için gayret göstermek gerekiyor.<br>(2)Herhangi birşeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.<br>(3) Hiçbir şey yapamıyorum.                                           |
| (0)Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.<br>(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.<br>(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.<br>(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.                                                                           | (0) Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.<br>(1)Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.<br>(2)Her zamankinden bir-iki saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.<br>(3) Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum. |

|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (0) Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.<br>(1)Cezalandırılabilceğimi seziyorum.<br>(2)Cezalandırılmayı bekliyorum.<br>(3) Cezalandırıldığımı hissediyorum.                                                                               | (0) Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.<br>(1) Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.<br>(2)Yaptığım hemen herşey beni yoruyor.<br>(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.                                                                                           |
| (0)Kendimden memnunum.<br>(1) Kendi kendimden pek memnun değilim.<br>(2) Kendime çok kızıyorum.<br>(3) Kendimden nefret ediyorum.                                                                                                          | (0)İştahım her zamanki gibi<br>(1) İştahım eskisi kadar iyi değil<br>(2)İştahım çok azaldı.<br>(3)Artık hiç iştahım yok.                                                                                                                                                                         |
| (0)Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.<br>(1)Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.<br>(2)Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.<br>(3)Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum. | (0)Son zamanlarda kilo vermedim.<br>(1) İki kilodan fazla kilo verdim.<br>(2)Dört kilodan fazla kilo verdim.<br>(3)Altı kilodan fazla kilo verdim                                                                                                                                                |
| (0)Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.<br>(1)Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor, fakat yapmıyorum.<br>(2) Kendimi öldürmek isterdim.<br>(3)Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.                                            | (0)Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.<br>(1)Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.<br>(2)Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor.<br>(3)Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum. |
| (0)Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.<br>(1)Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.<br>(2) Çoğu zaman ağlıyorum.<br>(3) Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.                                                   | (0)Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim.<br>(1) Cinsel konularda eskisinden daha az ilgiliyim.<br>(2) Cinsel konularda şimdi çok daha az ilgiliyim.<br>(3)Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.                                                          |
| (0) Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim.<br>(1)Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum.<br>(2) Şimdi hep sinirliyim.<br>(3)Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

1 - 10: Normal

11 - 16: Hafif Ruhsal Sıkıntı

17 - 20: Sınırdan Klinik Depresyon

21 - 30: Orta Depresyon

31 - 40: Ciddi Depresyon

40 üzeri: Çok Ciddi Depresyon

**EK XI: IRLSSG Tarafından Belirlenen Temel Tanı Kriterleri, Destekleyici Kriterler ve İlişkili Özelliklere Göre Hazırlanan Anket Formu**

(The International Restless Legs syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Medicine 4:2003:121-132)

1.Bacaklarınızı huzursuzluk veya nahoş hisler sebebiyle hareket ettirmek zorunda kalıyor musunuz?

**Evet Hayır**

2.Nahoş hisler ya da hareket ettirme isteğinin yatma ya da oturma sırasında başladığı ya da kötüleştiği oluyor mu?

**Evet Hayır**

3.Nahoş hisler veya hareket etme dürtüsünün yürüme, bükme, esneme gibi hareketlerle en azından aktivite devam ettiği sürece kısmen veya tamamen iyileşiyor mu?

**Evet Hayır**

4.Nahoş hisler veya hareket etme dürtüsü akşam veya gece gündüze göre daha kötü oluyor mu?

**Evet Hayır**

5. Şikayetiniz için hiç doktora başvurduğunuz mu?

**Evet Hayır**

6. Şikayetleriniz için ne kullandınız?.....

7. Uyku bozukluğunuz var mı? (Uyku bozukluğundan kastımız uykuya dalmanız >30dk sürmesi veya gece >3 uyanmanız)

**Evet Hayır**

8. Yakın akrabalarınız arasında benzer şikayeti olan var mı?

**Evet**                      **Hayır**

9. Şikayetleriniz ne zaman başladı?.....

10. Zaman içinde şikayetleriniz büyük oranda .....

**Aynı kaldı**

**Arttı**

**Azaldı**

11. İlaç kullanıyor musunuz?

**Evet ( ilaç ismi .....)****Hayır**

12. Bacaklarınızdakine benzer şikayetler kollarınızda oluyor mu?

**Evet**                      **Hayır**

13. Bacaklarınız veya kollarınızdaki hissi aşağıdakilerden hangisi veya hangileri ile tariflersiniz?

Adlandırılmayan huzursuzluk Atma hissi Sallanma ihtiyacı

İtilme hissi Sıkıntı hissi Karıncalanma Kasılma

Gerilme Kaşıntı Ağrı Uyuşma

### **IRLSSG tarafından belirlenen Şiddet Skalası**

(Hening WA, Walters AS, Rosen R. The International RLS Group Rating Scale: a reliable and valid instrument for assessing severity of the restless legs syndrome. Neurology. 2001;56(Suppl 3):A4.)

**1. Kollarınızdaki ve bacaklarınızdaki huzursuzluğun derecesini nasıl değerlendiriyorsunuz?**

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

**2. RLS semptomları nedeniyle hareket etme ihtiyacının derecesini nasıl değerlendiriyorsunuz?**

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

**3. Hareket etmekle kol ve bacaklarınızdaki huzursuzluk nasıl rahatlıyor?**

(4) Rahatlamıyor (3) Hafif rahatlıyor (2) Orta derecede rahatlıyor

(1) Tam veya tama yakın rahatlıyor (0) RLS semptomu yoksa bu soru sorulmaz

**4. RLS semptomları nedeniyle uyku bozukluğunuz ne düzeyde?**

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

**5. RLS semptomları nedeniyle yorgunluk ve uykusuzluk halinin şiddeti nasıl?**

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

**6. Bir bütün olarak RLS'nizin şiddeti nasıl?**

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

**7. RLS semptomlarının sıklığı nasıl?**

(4) Çok şiddetli (Haftada 6-7 gün) (3) Şiddetli (Haftada 4-5 gün)

(2) Orta (Haftada 2-3 gün) (1) Hafif (Haftada 1 gün veya daha az) (0) Yok

**8.** RLSsemptomları bir günde ortalama ne kadar sürüyor?

(4) Çok şiddetli (24 saate 8 saat veya daha fazla) (3) Şiddetli (24 saate 3-8 saat)

(2) Orta (24 saate 1-3 saat) (1) Hafif (24 saate 1 saatten daha az) (0) Yok

**9.** RLSsemptomları günlük yaşamınızı ne kadar etkiliyor? (Örneğin; aile, ev, sosyal, okul veya iş hayatı)

(4) Çok şiddetli(3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok

**10.** RLSsemptomlarından moraliniz nasıl etkileniyor? (Örneğin; kızgınlık, sıkıntı, üzüntü veya huzursuzluk)

(4) Çok şiddetli (3) Şiddetli (2) Orta (1) Hafif (0) Yok