



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

UYKU POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN MULTİPLE SKLEROZ TANISI İLE
TAKİPLİ OLGULARDA YORGUNLUK VE UYKU BOZUKLUKLARININ
POLİSOMNOGRAFİK VE DEMOGRAFİK İNCELENMESİ

Dr. Ali Özhan SIVACI

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

UYKU POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN MULTİPLE SKLEROZ TANISI İLE
TAKİPLİ OLGULARDA YORGUNLUK VE UYKU BOZUKLUKLARININ
POLİSOMNOGRAFİK VE DEMOGAFİK İNCELENMESİ

Dr. Ali Özhan SIVACI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk TURAN

Bursa-2016

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	ii
2. SUMMARY	iv
3. GİRİŞ ve AMAÇ	1
4. GENEL BİLGİLER.....	3
4.1. MULTİPLE SKLEROZ	3
4.1.1. Tanım	3
4.1.2. Klinik alt tipleri ve özellikleri	3
4.1.3. Tanı Kriterleri	4
4.1.4. Prognoz ve Hastaların Karşılaştığı Başlıca Sorunlar.....	4
4.1.5. Tedavi	5
4.2 MULTİPLE SKLEROZDA SANTRAL YORGUNLUK	6
4.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji	6
4.2.2. Etyopatogenez.....	6
4.2.3. Yorgunluğa neden olan faktörler.....	7
4.2.4 Santral yorgunluk nasıl tanınır?	7
4.3. UYKU BOZUKLUKLARI	9
4.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji	9
4.3.2 Sınıflandırma.....	10
4.3.3 Tanıda kullanılan araçlar	10
4.3.4 Multiple Sklerozda sık görülen uyku bozuklukları	12
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
5.1. Çalışmada Kullanılan Ölçekler ve Yöntemler:.....	21
5.2. Çalışma verilerinin karşılaştırması:.....	23
5.3. İstatistiksel Analiz	24
6. BULGULAR	25
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	32
8. KAYNAKLAR.....	39
9. EKLER	47
TEŞEKKÜR.....	58
ÖZGEÇMİŞ	59

ÖZET

Santral yorgunluk ve uyku bozuklukları Multiple Skleroz (MS) hastalarında oldukça sık görülmekte ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda bu tabloları demografik, klinik ve polisomnografik veriler ışığında değerlendirmeyi ve yaşam kalitesine etkilerini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğinde takipli, yorgunluk ve uyku bozukluğu tanımlayan, polisomnografi (PSG) ve klinik ölçeklerle değerlendirilen yaş ortalaması 41 (20-62) olan 30 hasta alındı. Yorgunluk Şiddet Ölçeği, Epworth Uykululuk Skalası (EUS), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçekleri, "Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Klinik Tanı Kriterleri", SF-36 yaşam kalitesi ölçeği sonuçları ve PSG verileri kaydedildi. İnterferon (IFN) kullanan (n:16) ve kullanmayan (n:14) hastalar tüm parametrelerde birbirleriyle; EUS ve PSG verileri 19 kişilik sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. SF-36 verileri toplum normları ile kıyaslandı. Hastaların %86.7'sinde santral yorgunluk görüldü. PSG'de IFN kullanmayanlarda NREM2 uyku süresinin (N2) daha uzun olduğu görüldü ($p<0.001$). PSG'de medyan total uyku süresi (TST), uyku etkinliği (EFF), NREM3 uyku süresi (N3), REM uyku süresi (R) ve solunumsal olay indeksi (RDI) kontrol grubunda; medyan uyku latansı (LAT) ve total bacak hareketleri (TLM) değerleri ise hasta grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0.001$). Hastalarda SF-36'nın tüm parametreleri anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p<0.001$). PSG'de N3 süresinin artışı, SF-36 fiziksel durum ortalamasının yüksek değerleri ile ilişkili bulundu ($p<0.001$).

Çalışmamızda MS hastalarında yüksek düzeyde santral yorgunluk, öznel ve nesnel uyku parametrelerinde anlamlı oranlarda bozukluk gözlemlendi. Yaşam kalitesinin tüm parametrelerde azaldığı, derin uyku süresinin fiziksel aktiviteyle ilişkili olduğu ve bağlı olarak MS hastalarında uyku değerlendirmesinin önemi vurgulandı.

Anahtar kelimeler: MS, uyku bozukluğu, yorgunluk, yaşam kalitesi



SUMMARY

A Demographic and Polysomnographic Investigation into Fatigue and Sleep Disorders of The Patients with Multiple Sclerosis which Applied to the Sleep Clinic

Fatigue and sleep disorders are prevalently seen in patients with Multiple Sclerosis (MS) and affect their quality of life adversely. The aim of the study was to investigate fatigue and sleep disorders in the light of demographic, clinical and polysomnographic data and show their effects on the quality of life (QoL).

Followed up by the MS clinic at the Uludağ University School of Medicine Department of Neurology, 30 patients with the average age of 41 (20-62) evaluated by the polysomnography (PSG) and the clinical scales were enrolled in the study. The results of Fatigue Severity Scale, Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburg Sleep Quality Index, Beck Depression and Anxiety Inventories, "International Restless Legs Syndrome Study Group Clinical Criteria" and polysomnographic data were recorded. Patients, user of interferon (IFN) (n:16) and nonusers (n:14), were compared with each other in all parameters; ESS and PSG data were compared with a control group of 19 healthy people. SF-36 data was compared with the society norms. The results showed 86.7% of patients had fatigue. PSG data revealed NREM2 (N2) sleep time of the ones who do not use IFN was significantly longer than the others ($p<0.001$). According to PSG, the mean value of total sleep time (TST), sleep efficiency (EFF), NREM3 sleep time (N3), REM sleep time (R) and respiratory disturbance index (RDI) in the control group and the mean value of sleep latency (LAT), total leg movements (TLM) was significantly higher in the patient group ($p<0.001$). All parameters of SF-36 were significantly lower in patients ($p<0.001$). It was also found that the increase of N3 time was related to the high values of physical component summary (PCS) of SF-36 ($p<0.001$).

It was clear that MS patients had high levels of fatigue and significantly high disturbances in objective and subjective sleep parameters. As a result, the findings of the study indicated the QoL was low in all the parameters and deep sleep time was related to physical activity, emphasizing the importance of sleep evaluation in MS patients.

Key words: MS, sleep disorder, fatigue, quality of life



GİRİŞ ve AMAÇ

Multiple Skleroz (MS) santral sinir sistemini tutan, optik sinir, beyin ve omurilikte enflamasyon ve demiyelinizasyonun neden olduğu ataklar ve/veya progresyon ile seyreden, multifaktöriyel etyopatogenezi olan ve sıklıkla genç yetişkin nüfusu etkileyen kronik bir hastalıktır (1-3).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, Kuzey Amerika ve Avrupa'da en yüksek prevalans düzeylerine ulaşmakla birlikte tüm dünya çapında iki milyondan fazla insanı etkilemektedir (4).

Ataklar sırasında ve sonrasında vücudun birçok sistemini ilgilendiren ciddi fonksiyonel kayıplar yaşanabilen hastalıkta klinik pratikte birçok kez geri planda kalan kronikleşmiş yakınmalar da bulunmaktadır. Hastaların %80'inden fazlasında görülen ve dörtte birinin "en sıkıntı verici" yakınma olarak tanımladığı "santral yorgunluk" yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkili, süregelenleşmiş yakınmalardan biridir (5). Birçok klinik tablo, uyku bozuklukları ve psikiyatrik durum bu yakınma ile ilişkilendirilmiş ve katkı sağladığı gösterilmiş olsa da, MS hastalarında santral yorgunluğun mekanizması henüz net olarak ortaya konulabilmiş değildir (6-8).

Santral yorgunluğun doğru tanınabilmesi için değişik ölçekler geliştirilmiştir. Sıklıkla kullanılan ölçek olan "yorgunluk şiddet ölçeği" MS hastaları için sıkça kullanılan bir ölçektir (9).

Uyku bozuklukları genel popülasyonda oldukça sık görülmektedir. Yapılan çalışmaların bir sonucu olarak insomnia tablosunun tüm popülasyonun %6-18 arasında bir nüfusu etkilediği düşünülmektedir (10). Orta yaşlı erkeklerin %4'ü, çalışan kadınların ise %2'sinde Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) asgari kriterlerinin karşılandığı gösterilmiştir (11). Toplum tabanlı çalışmalarda Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS) prevalansının %10,6'ya kadar çıktığı bildirilmiştir (12).

Toplumda bu sıklıkta görülen uyku bozukluklarının MS hastalarında da yandaş hastalık olarak var olması elbette beklenecek bir sonuçtur. Bunun yanı sıra hastalıkta sık görülen ağrı yakınmaları, mesane fonksiyon

bozuklukları, kullanılan ilaçların yan etkileri, anksiyete ve depresyon gibi tablolar, ikincil olarak uyku kalitesini olumsuz etkilemektedir (13). Ayrıca yapılan çalışmalar, bazı uyku hastalıkları ile MS arasında doğrudan yakın bir bağ olduğunu ortaya koymaktadır. Örneğin HBS prevalansının normal popülasyona oranla MS hastalarında dört kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (14).

MS hastalarında uyku bozukluklarını doğru tanımak için, geliştirilmiş öznel uyku ölçeklerinin yanı sıra polisomnografik değerlendirme her geçen gün daha fazla kullanılmaktadır (15,16).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1958 yılında yayınladığı çalışma raporunda tam iyilik halinin; hem fiziksel ve ruhsal hem de sosyal açıdan değerlendirilmesi gerektiği ve her üç yönde de yaşanan sorunların bireyin sağlıkla ilgili yaşam kalitesini belirgin şekilde etkilediğine işaret edilmiştir (17).

Genel itibari ile ilerleyici bir hastalık olan MS'de yaşam kalitesinin yüksek oranda olumsuz etkilendiği birçok kez ortaya konulmuştur (18,19). Kötü yaşam kalitesine yol açan, fiziksel ve mental engellilik yaratan birbirinden bağımsız birçok faktör sıralanabilmektedir. Progresif klinik gidiş, uzun hastalık süresi, fiziksel engellilikler, duygusal ve bilişsel bozukluklar, cinsel sorunlar, mesane disfonksiyonları, interferon kullanımı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuş bazı temel faktörlerdir (18,20-25).

Biz bu çalışmamızda MS hastalarında görülen santral yorgunluk ve uyku bozukluğu tablolarını, bu konuda komorbidite oluşturabilecek bazı demografik veriler ve hastaların psikiyatrik durumları ışığında ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamızın ikincil amacı olarak da santral yorgunluk ve uyku bozukluğu yakınmaları olan MS hastalarında yaşam kalitesinin topluma oranla ne ölçüde etkilendiğini, yaşam kalitesi üzerinde etkili olabilecek öznel ve nesnel uyku verilerini ortaya koymayı hedefledik.

GENEL BİLGİLER

4.1. MULTİPLE SKLEROZ

4.1.1. Tanım

MS santral sinir sisteminin enflamasyon, demiyelinizasyon ve dejenerasyonla giden, sıklıkla beyaz cevheri tutan, korteks ve derin gri cevherde de görülebilen plaklarla karakterize, otoimmün özellikte kronik bir hastalıktır (26).

4.1.2. Klinik alt tipleri ve özellikleri

Klinik olarak hastalığın 4 tipi tanımlanmıştır. Atakların varlığı, sıklığı, zamanı ve engellilik kriterleri gözetilerek oluşturulmuş sınıflandırma, tedavi stratejileri açısından da önem arz etmektedir.

Relapsing-Remitting Multiple Skleroz (RRMS): Klinikte ataklar ve iyileşmelerle seyreden ve belirgin bir ilerleme göstermeyen bu tipi tüm MS olgularının 2/3'ünü kapsamaktadır. Sıklıkla görülen ataklar motor, duyuşal, serebellar, spinal ve görme ile ilgili semptomlarla karakterizedir (27).

Primer Progresif Multiple Skleroz (PPMS): MS hastalarının yaklaşık %10'u bu grupta yer alır. PPMS tipi genellikle sinsiz ve belirsiz başlangıçlıdır, tanı için en az bir yıllık bir süreçte progresyonun gösterilmesi gerekmektedir. Başlangıç yaşı RRMS'e kıyasla daha geçtir ve ileri yaşta başlayan en sık MS tipidir (27).

Sekonder Progresif Multiple Skleroz (SPMS): Hastaların %80'i başlangıçta RRMS kliniğindeyken yaklaşık 10-15 yıl sonra %50'si sekonder progresif faza geçiş göstermektedir. SPMS, bir hastanın klinik durumunda relapsların sürekli ve bağımsız bir şekilde bozulmaya başlamasıyla ortaya çıkar. Bu klinik tipteki hastalarda belirgin bir progresyon başlamıştır, yavaş ve sürekli bir şekilde fonksiyonel becerilerinde kötüleşme meydana gelir (28).

Progresif Relapsing Multiple Skleroz (PRMS): Nadir görülen MS tipidir. Akut ve üst üste relapslarla progresif bir seyir izlemektedir (29).

4.1.3. Tanı Kriterleri

MS tanısı günümüzde pek çok yardımcı tetkikten yararlanılsa da esasen klinik olarak konulmaktadır.

İlk olarak 2001 yılında tanımlanan, 2005'te ve son olarak 2010 yılında revizyona uğrayan Mc Donald kriterleri tüm dünyada kabul görmüş tanı kriterleridir. Bu kriterler Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de görülen plak lezyonlarının zamansal ve mekânsal yayılımını esas almakta olup gerektiğinde uyarılmış potansiyel testleri ve beyin omurilik sıvısında bakılan oligoklonal band bulguları tanıyı desteklemek için kullanılabilir (30). Günümüzde halen tanı için McDonald kriterleri kullanılmaktadır.

4.1.4. Prognoz ve Hastaların Karşılaştığı Başlıca Sorunlar

Hastalıkta prognoz klinik alt tipleri sebebi ile farklılıklar göstermektedir. Atak sonrası tam ya da kısmi remisyon ya da başlangıçtan itibaren progresyon ile seyretse de uzun vadede ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık farklı hastalarda farklı dönemlerde hafif rezidüel yakınmalardan ağır fonksiyon kayıplarına kadar değişen derecelerde engelliliklere sebep olmaktadır (31).

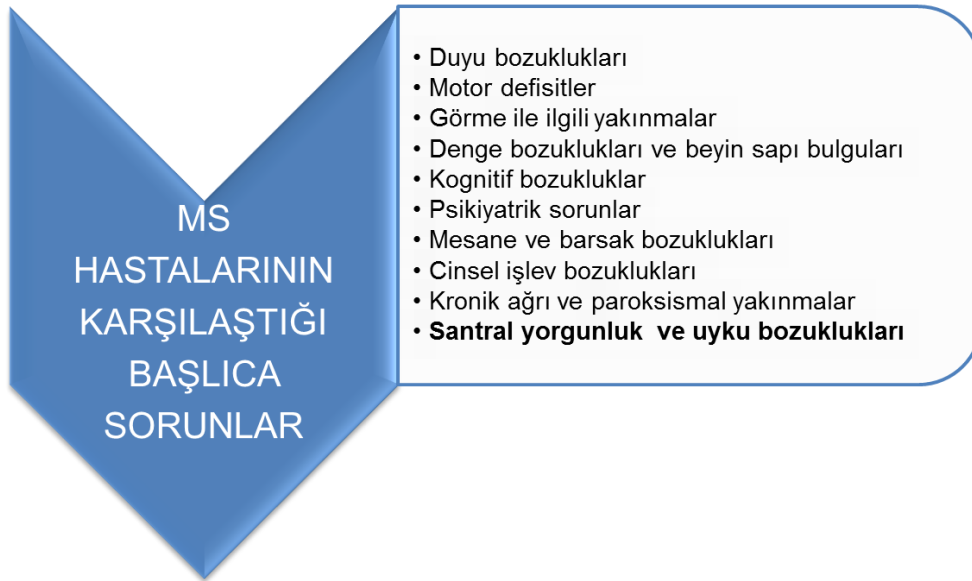
Klinikte engellilik düzeyini değerlendirmede en fazla kullanılan ölçek "Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği"dir (Extended Disability Status Scale - EDSS). Bu skala MS hastalarında nörolojik durumu en iyi yansıtan ölçüt olarak hala geçerliliğini korumaktadır. Yirmi basamaktan oluşan bu ölçekte, basamaklardan 0 tamamen normal nörolojik durumu; 10 ise MS'in yol açtığı ölümü ifade eder. EDSS'de puanlar arttıkça engellilik de artmaktadır. 0'dan sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0,5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir (32, EK-1).

Farklı düzeyde engelliliğe yol açan, yaşam kalitesini kısıtlayan pek çok işlevsel bozukluk ile yüzleşmek durumunda kalan hastalar, klinik yaklaşımda bütüncül olarak değerlendirilmelidir. Hastaların karşılaştığı başlıca sorunlar Şekil-1'de gruplandırılmıştır.

4.1.5. Tedavi

Hastalık için küratif bir tedavi yöntemi henüz gösterilememiştir. Atak sırasında verilen intravenöz metil prednizolon tedavisi ile defisitleri düzeltebilmek, böylece doğrudan atağa bağlı kalıcı engelliliği önlemek ya da belirtilerin hafifletilmesini sağlamak hedeflenmektedir. Ayrıca hastalığı kontrol altına almaya, atak sıklığını azaltmaya, progresyonun yol açtığı engelliliği ve sürekli kötüleşmeyi önlemeye dönük immunomod latuar tedaviler mevcuttur. Hastalığın modülasyonunu sağlayan bu tedavilerde, hastalığın aktivitesi ve prognostik faktörler dikkate alınarak basamaklı bir tedavi yaklaşımı benimsenmiştir. İlk olarak 1993 yılında beta interferon ve birkaç sene sonra glatiramer asetat olarak belirlenen birinci basamak tedavilere yakın zamanda oral tedaviler olan dimetil fumarat ve teriflunamid de eklenmiştir. İkinci basamak tedavide kullanılan ilaçlar, fingolimod ve natalizumab olarak belirlenmiştir. Ayrıca mitoksantrone da kötü gidişli RRMS ve SPMS tedavisinde FDA (American Food and Drug Administration) onayı almış bir diğer tedavidir (33).

Hastalara aynı zamanda karşılaşılan klinik sorunların sağaltımı, fonksiyonelliğin artırılması için muhtelif semptomatik, yardımcı tedaviler ve nörolojik rehabilitasyon yöntemleri de uygulanmaktadır (34).



Şekil-1: MS hastalarının karşılaştığı başlıca sorunlar.

4.2 MULTİPLE SKLEROZDA SANTRAL YORGUNLUK

4.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Santral yorgunluk hastaların dile getirdiği öznel bir yakınmadır. Literatürde farklı tanımlamalar yapılmış olsa da temelde “kuvvetsizlikten bağımsız olarak fiziksel ve/veya zihinsel yorgunluğun ve enerjideki eksikliğin bir hissidir (35). MS hastalarında oldukça sık görülen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkileyen bu tablo MS hastalığına özgü değildir, birçok kronik hastalıkta da görülmektedir (36).

İlk kez 1857 yılında “fatigue” kelimesi ile Fransız klinisyen Duchesne bu yakınmaya “Trenyolu işçileri Hastalığı”nı tanımladığı makalesinde yer vermiştir (37). 19.yüzyılın sonlarında literatürde “görüş yorgunluğu” ve “zihinsel yorgunluk” olarak ifade edilen santral yorgunluk kavramı, 1912’de Lee tarafından “Altında bir takım metabolik olaylar yatan, azalmış çalışma gücü ile seyreden fiziksel bir fenomen” olarak tanımlanmıştır (38-40). MS hastalığında fatigue kavramı ilk kez Klenner tarafından 1949’da dile getirilmiştir (41).

Günümüzde MS’e bağlı santral yorgunluğu tanımı MS Konseyi tarafından klinik pratik rehberinde “Hasta ya da bakım veren tarafından farkedilen gündelik aktiviteleri zorlaştıran öznel, fiziksel ve/veya mental enerji eksikliği” olarak tanımlanmıştır (42). Yapılan çalışmalarda MS hastalarının %80-90’ından fazlasında değişik derecelerde santral yorgunluk bildirilmiştir ve hastaların dörtte biri bu durumu “en sıkıntı verici” yakınma olarak tariflemektedir (5,43-45).

4.2.2. Etyopatogenez

Santral yorgunluk bu kadar sık görülmesine rağmen patofizyolojisi net aydınlatılabilmüş değildir (46). Dobryakova, Genova, DeLuca ve Wylie yaptıkları çalışmada santral yorgunlukta dopamin dengesizliğinin majör bir rol oynadığını ortaya koymuşlardır (47). Chaudhuri ve Behan santral yorgunluğu “bazal ganglionların non-motor fonksiyon bozukluğu” olarak ifade etmişlerdir.

Pek çok yapısal ve fonksiyonel nöro-görüntüleme yöntemi ile yapılan çalışmalar santral yorgunlukta dopaminin kritik rolünü göstermiştir (48,49).

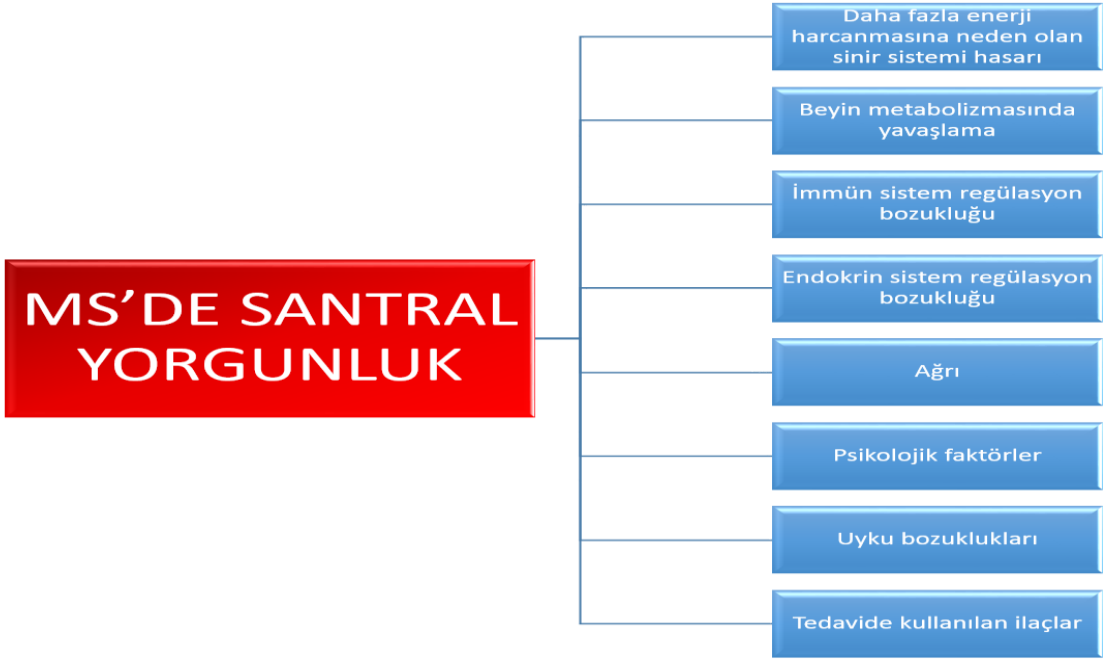
Hanken, Eling ve Hildebrandt farklı bir bakış açısı ile yaptıkları çalışmada, sübjektif yorgunluk hissini vücuttaki enflamasyon ve IL-1 IL-6 ve TNF-alfa gibi artmış bir takım sitokinler ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Bu durum enflamatuar ajanların organizmada enfeksiyon ile başa çıkmak için yüksek düzeyde organize olmuş bir “hastalık davranışı” geliştirmelerinin sonucudur (50). Yapılan yapısal nöro-görüntüleme çalışmaları bu hastalık davranışının koordinasyon merkezi olarak; vücudun iç dengesi ve homeostasisi düzenleyen yapılar olan, insula, anterior singulat korteks ve hipotalamusu işaret etmektedir (51).

4.2.3. Yorgunluğa neden olan faktörler

MS hastalarında yorgunluğun kaynağı tüm etkenlerden bağımsız olarak ortaya çıkabilse de genellikle multifaktöryeldir. Bağışıklık sistemi, hasarlanan sinir sistemi, engellilik durumu, uyku bozuklukları, psikiyatrik faktörler, MS klinik tipi gibi özel durumlar yorgunluğun ayrı ayrı nedeni olabilir (52). Santral yorgunluğu meydana getiren olası faktörler Şekil-2’de gösterilmiştir (53).

4.2.4 Santral yorgunluk nasıl tanınır?

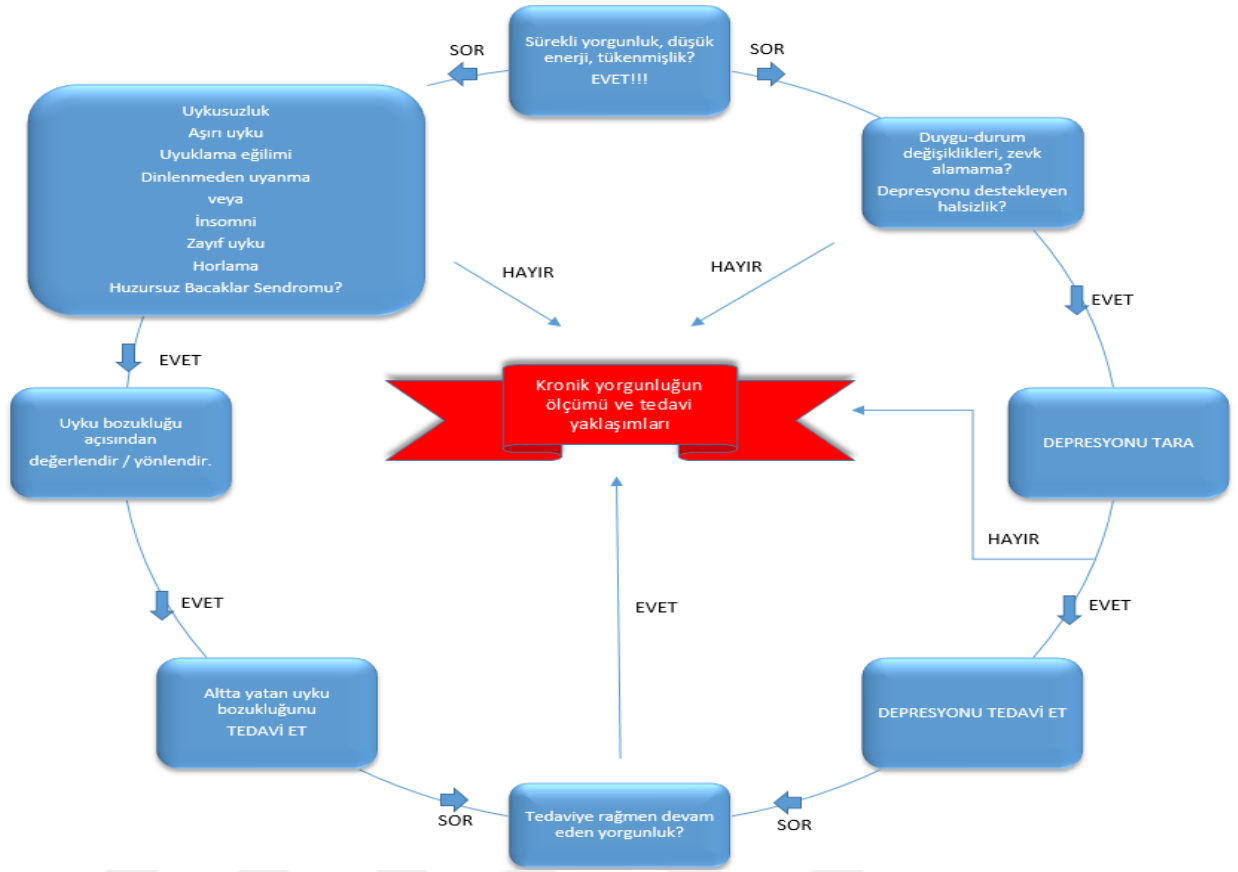
Santral yorgunluk, çoğu zaman başka yakınmalarla da karıştırılan ya da üst üste binen oldukça kişisel bir semptomdur (54). Hastalar yakınmalarını ifade ederken; “yorgunluk”, “bitkinlik”, “dermansızlık”, “enerji azalması”, “motivasyon azalması”, “bıkkınlık”, “bezginlik”, “asteni”, “gündüz aşırı uykululuk” gibi kelimeleri kullanabilmektedirler. Ya da muhtelif uyku bozukluğu olan hastalar gündüz aşırı uykululuğu “yorgunluk” olarak tanımlayabilmektedir. Bu tabloları santral yorgunluktan ayırabilmek için hastanın hikâyesini derinleştirmekte fayda vardır. Hastalara enerji düzeyini sormak iyi bir strateji olabilir (54,55).



Şekil-2: MS'de santral yorgunluğa neden olabilen faktörler

Hastalar daha durağan, sedanter ve monoton aktiviteler sırasında yakınmalarının kötüleştiğini; içinin geçtiğini ve uyuyakaldığını ifade ediyorsa bu daha çok “gündüz aşırı uykululuğu” ve uyku bozukluklarını düşündürmelidir. Eğer günün başında ya da yaptığı bir işin ilk zamanlarında daha enerjikken zaman içerisinde enerjisinin azaldığını hissediyorsa bu durum sıklıkla “santral yorgunluğa” işaret eder (56,57). Yorgunluk yakınması ile başvuran hastalarda olgu yönetimi şekilde gösterilmiştir (Şekil-3).

Hastaların ifadelerini standardize edebilmek ve santral yorgunluk tanısını depresyon ve somatik bozukluklardan ayırarak net ortaya koyabilmek için bazı ölçeklerin geliştirilmesi kaçınılmaz olmuştur. 1988’de Krupp ve arkadaşları MS hastalarında yüksek geçerliliği olan “Yorgunluk Şiddet Ölçeği”ni yayınlamaya bu konuda büyük bir aşama kaydetmişlerdir (5). Daha sonra MS konseyi tarafından “Yorgunluk Etki Ölçeği” oluşturulmuş 2000’li yılların başında “Düzenlenmiş Yorgunluk Etki Ölçeği” olarak revize edilmiştir (9,52,58,59).



Şekil-3: Yorgunluk yakınması ile başvuran hastalarda olgu yönetimi

4.3. UYKU BOZUKLUKLARI

4.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Uyku salt pasif bir dinlenme süreci değil; biyolojik saatin düzenleyiciliğinde, beyinde birçok bölge ve nörotransmitterin uyum içerisinde rol aldığı, öğrenme ve belleğin düzenlendiği; aktif, mimari bir beyin fonksiyonudur. Uyku bozuklukları toplumun en az üçte birinde görülen uyku zamanı, süresi, etkinliği ve kalitesinin bozulduğu; uykusuzluk, gündüz aşırı uykululuğu, uykuda solunum problemleri, hareket bozuklukları ve bozulmuş ya da anormal uyku alışkanlıklarını içeren hastalıkları tanımlamaktadır (60,61). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda toplumda İnsomni %6-15, gündüz aşırı uykululuğu %4-26, Narkolepsi %0,04, Obstrüktif Uyku Apne

Sendromu (OUAS) %2-4 Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS) %1-19 oranlarında gösterilmiştir (62).

4.3.2 Sınıflandırma

Uyku bozukluklarının sınıflandırmasında Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (American Academy of Sleep Medicine) tarafından en son Şubat 2014'de "Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırması 3.Basımı (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3)" adıyla yayınlanan rehber kabul görmektedir. Buna göre uyku bozuklukları; İnsomniler, Parasomniler, Hipersomniler, Uykuda Solunum Bozuklukları, Uykuda Hareket Bozuklukları, Sirkadiyen ritm Bozuklukları ve diğer bozukluklar olarak 7 ana başlıkta incelenmektedir. Ayrıntılı sınıflandırma Şekil-4'de gösterilmiştir (60).

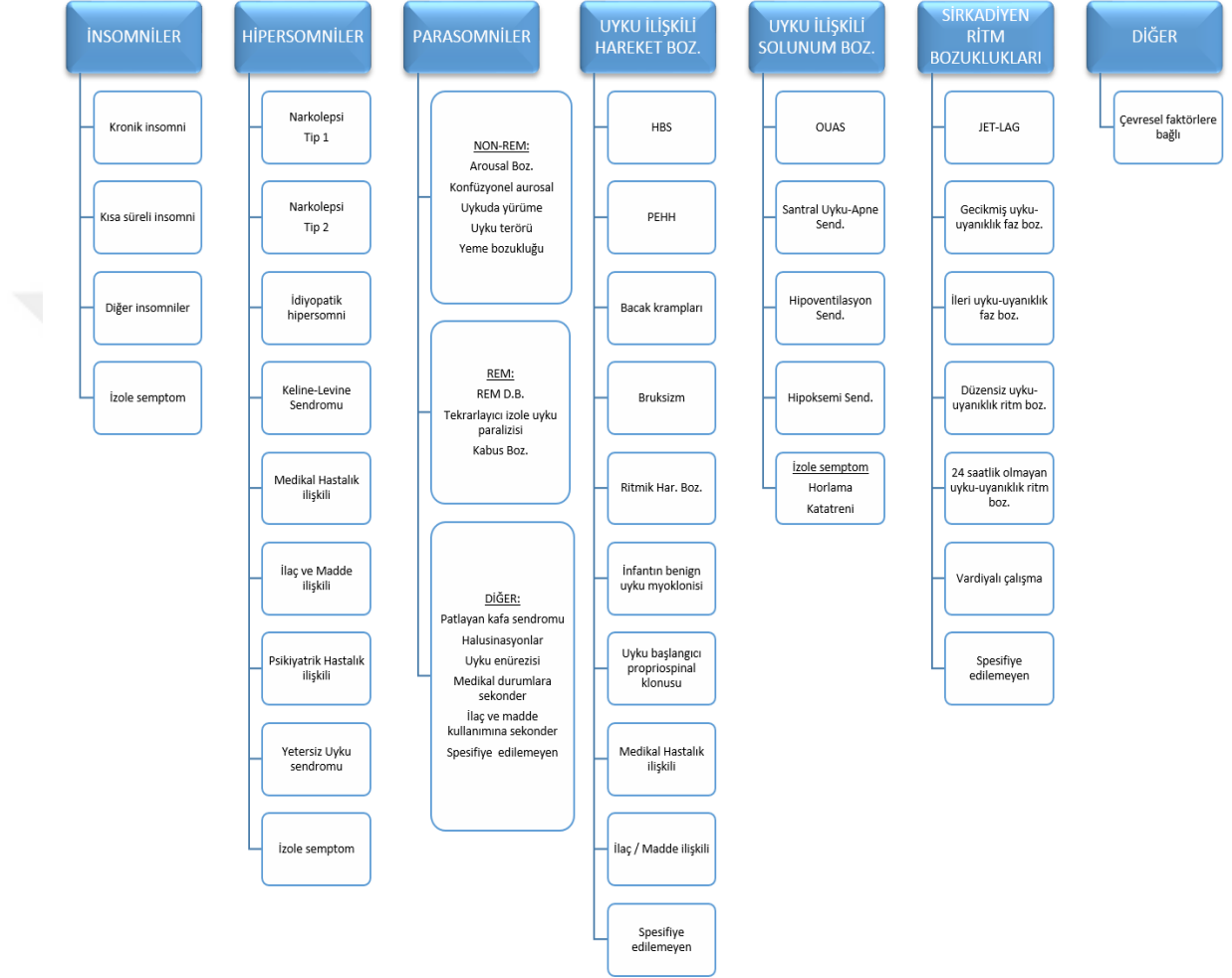
4.3.3 Tanıda kullanılan araçlar

Her geçen gün yeni teknolojik olanaklar çoğalsa da klinik yaklaşım uyku bozukluklarını tanımak için halen önemini korumaktadır. Birçok belirtinin ayırt edilmesi, standardizasyonu ve tanı konulması için uzun zamandır kullanılmakta olan anketler ve ölçekler mevcuttur.

Bunlardan insomni yakınmaları olan hastalarda kullanılan "İnsomni Şiddet İndeksi" ve "İnsomni Uyku Anketi" sıkça başvurulan ölçeklerdir. "Epworth Uykululuk Ölçeği" aşırı gündüz uyku halini göstermede tercih edilmektedir. Yine "Stanford Uykululuk Ölçeği" gündüz uyku halinin düzeyini saptamada kullanılan öznel bir ankettir. Uyku kalitesini değerlendirmek için "Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği" geliştirilmiştir. OUAS toplum taramalarında kullanılan "Berlin Anketi" ve yine özellikle preoperatif taramalar için kullanılan ve sorgulanacak başlıkların kısaltmalarından oluşan "STOP (Snore, Tired, Observed, Pressure)" ve "STOP-BANG (Body mass index, Age, Neck, Gender)" anketleri mevcuttur (63-67).

Uyku bozuklukları tanısı için geliştirilen nesnel parametrelere dayanan en temel tetkik yöntemi polisomnografidir (PSG) (68). 1980'ler den bu yana kullanılan PSG, uyku ile ilişkili hastalıkların tanısında ve tedavi

düzenlenmesinde, hastalardan gece boyunca elde edilen beyin dalgalarının, göz hareketlerinin, uyku verilerinin, solunum çabasının, kardiyovasküler verilerin, kas tonusu ve vücut hareketlerinin eş zamanlı bir şekilde kaydedilmesi esasına dayanan standart bir yöntemdir (61).



Şekil-4: Uyku Bozukluklarının International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) kriterlerine göre sınıflandırılması

Uyku bozukluklarında PSG değerlendirmesinin hemen ertesi günü uygulanan bir diğer test “Çoklu Uyku Latans Testi (ÇULT)”dir. ÇULT gündüz aşırı uyku halinin objektif ölçümü amacı ile yapılır. Uyku için uygun bir ortamda, uykuya dalmak için geçen süreyi tespit eden bu testin verileri Narkolepsi tanı kriterlerinde kullanılmaktadır (69). Ayrıca son yıllarda

kullanılan, kola takılan bir ivme-ölçer olan aktigrafi ICSD-3 tanı kriterleri içerisinde tanıya yardımcı cihaz olarak yer almaktadır (70).

4.3.4 Multiple Sklerozda sık görülen uyku bozuklukları

Toplumda sıkça görülen uyku bozuklukları MS hastalarında da komorbid olarak görülebilmektedir. Bunun yanında bazı uyku bozuklukları ile MS arasında doğrudan bir bağ kurulmuş sıklığının arttığı gösterilmiştir (14). Bazen bu tabloların MS ile direkt ilişkili olup olmadığını ayırt etmek mümkün değildir (71). Yakın zamanda yapılan PSG tabanlı kesitsel bir araştırmada MS hastalarının %74'ünde uyku bozukluğu gösterilmiştir (72). MS hastalarında sık görülen bazı uyku bozukluklarına aşağıda yer verilmiştir.

4.3.4.1 İnsomni

Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi tarafından insomni, "Uyku için elverişli ortam ve şartların bulunmasına rağmen, uykuya başlamada, uykuyu sürdürmede veya derinleştirmede tekrarlayıcı karakterde bir zorlanma ve buna bağlı gündüz fonksiyon bozuklukları ile seyreden klinik tablo" olarak tanımlanmıştır (60). İnsomni uyku düzenini bozabilecek herhangi bir yandaş hastalığın ya da durumun bulgusu ya da bağımsız bir tablo olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple aslında primer insomni bir dışlama tanısıdır. ICSD-3 insomni tanı kriterleri Şekil-5'te gösterilmiştir.

Uykusuzluğun gün içinde yarattığı fonksiyon bozuklukları; yorgunluk, konsantrasyon ve bellek bozuklukları, duygu durum değişiklikleri, gündüz aşırı uykululuğu, davranış ve karakter değişiklikleri, sosyal, ailesel, mesleki hayattaki uyumun bozulması, hata yapma eğilimi, uykudan tatminsizlik vb. gibi durumlardır (73).

MS hastalarında sık görülen ve uyku düzenini bozan kronik ağrı, nörojenik mesane, spastisite, kullanılan ilaçların olası yan etkileri, anksiyete, depresyon ve eşlik eden diğer uyku bozukluğu tabloları sebebi ile insomni yakınmaları bu hastalık grubunda oldukça sık görülmektedir (74,75).



Şekil-5: Insomni ICSD-3 tanı kriterleri

MS hastalarında değişik ölçeklerle yapılan çalışmalarda %31.6 ile %53.6 oranlarında insomni tablosu bildirilmiştir (76-79). MS hastalarında, eşlik eden diğer uyku bozuklukları ve yandaş patolojilerden ayırarak “primer kronik insomni” prevalansının net bir şekilde ortaya koyacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (73).

Uzamış uykuya dalma süresi, fragmente uyku, dinlendirici olmayan uyku ve gündüz buna bağlı fonksiyonel bozukluk yakınmaları ile başvuran her MS hastası insomni açısından değerlendirilmelidir. Bunun için oluşturulmuş muhtelif ölçeklerden biri olan “Uykusuzluk Şiddet İndeksi (UŞİ)” uykusuzluğun sebebi, şiddeti ve etkilerini ortaya koymakta başarılı ölçeklerdendir (79).

MS hastalarına uygulanan bazı tedavilerin uyku düzenini bozabileceği unutulmamalıdır. Örneğin depresyon sebebi ile verilen Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü (SSRI) grubundan ilaçlar insomniyi kötüleştirebilir (80). Santral yorgunlukta uyarıcı-uyanık tutucu olarak kullanılan bazı ilaçlar öğleden sonra ya da akşam alınırsa yine uyku düzenini bozabilmektedir. MS

hastalarında %25 oranında uyku verici etkisinden yararlanmak için kullanılan antihistaminik grubu ilaçların HBS semptomlarını kötüleştirerek insomniye sebep olabileceği bildirilmiştir (73,81).

Hastaların kullandığı birinci basamak immunomodülatör tedavilerden özellikle β -interferonların; grip benzeri tablo, santral yorgunluk, uyku etkinliğinde azalma ve uykusuzluk gibi yan etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda interferon uygulamasını sabahın erken saatlerine çekmek uykuya ait yan etkileri azaltabilmektedir (82-84).

4.3.4.2 Huzursuz Bacaklar Sendromu / Peryodik Ekstremit

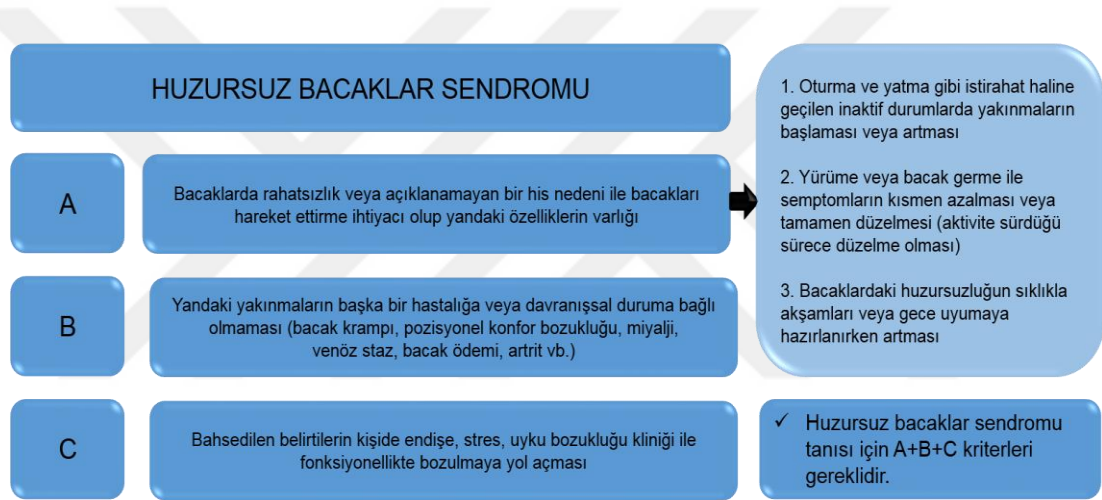
Hareketleri Hastalığı

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS), farklı vücut bölgelerini ilgilendiren varyantları tanımlandığı için son zamanlarda daha fazla Willis Ekbon Hastalığı olarak dile getirilen bir hastalık olup Peryodik Ekstremit Hareketleri Hastalığı (PEHH) ile birlikte uykuda hareket bozukluğu hastalıklarının temelini oluşturmaktadırlar (85,86). Birbirinden farklı iki klinik tablo olsa da, bu iki hastalık benzer patogenezi paylaşır, bozulmuş uyku kalitesine yol açar ve MS hastalarında prevalanslarının arttığı gösterilmiştir (87,88).

HBS, alt ekstremitelerde duyulan huzursuzluk ve rahatsızlık hissi olarak tanımlanabilen, dinlenme ve inaktivite durumlarında artan, hareket ve aktivite ile azalma ve rahatlama eğiliminde olan, genellikle akşam yatma vaktinden önce ortaya çıkan klinik bir tablo olarak tanımlanmıştır (85,86). Toplumun ortalama %10'unda görülebilen bu tablo özellikle uykusuzluk yakınması olan hastalarda oldukça sık tanımlanmaktadır (90,91). HBS başka herhangi bir komorbid hastalık ile birlikte ise sekonder; değilse idiyopatik ya da primer olarak adlandırılmıştır. MS hastalığında HBS prevalansının 3-4 katı arttığı yapılan değişik çalışmalarla gösterilmiştir (14,87,88).

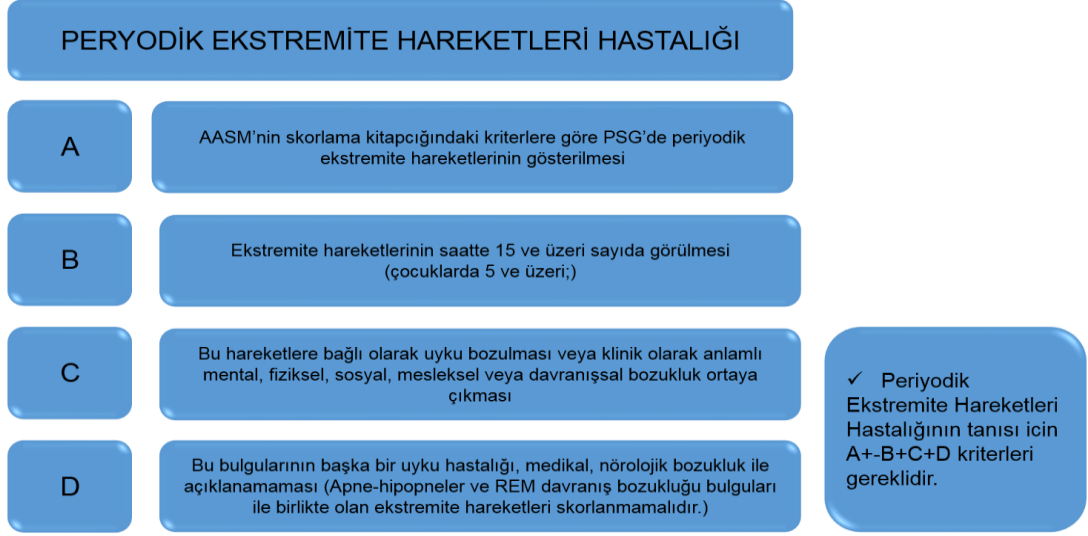
Peryodik Ekstremit Hareketleri Hastalığı; uyku boyunca ritmik, steryotip alt ekstremit Hareketleri ile seyreden, HBS ile benzer patofiyolojik süreçler tanımlansa da tamamen bağımsız bir hastalıktır. PEHH tanısı konulabilmesi için mutlaka PSG değerlendirmesi gerekirken HBS tamamen

linik bir tanıdır. Bununla birlikte PSG’de periyodik bacak hareketlerinin gösterilmesi PEHH tanısı için yeterli değildir. Periyodik bacak hareketleri rastlantısal olarak saptanan bir PSG bulgusu da olabilir. Eğer periyodik bacak hareketleri uykuda ve gündüz fonksiyonlarında bozulmaya yol açıyorsa ve başka uyku bozukluğu veya herhangi bir hastalığa bağlı değilse ancak o zaman PEHH tanısı konulabilir. Yapılan bazı çalışmalarda HBS tanısı almış hastaların yaklaşık %80’inde PEHH olduğu gösterilmiştir, PEHH olanların ise göreceli olarak daha az bir kısmında HBS saptanmıştır (73,91). HBS tanısında kullanılan ICSD-3 klinik tanı kriterleri Şekil-6’da, PEHH için tanımlanan ICSD-3 tanı kriterleri Şekil-7’de gösterilmiştir.



Şekil-6: Huzursuz Bacaklar Sendromu ICSD-3 tanı kriterleri

HBS'nin gerçek sebebi net olarak ortaya konabilmiş değildir fakat yapılan çalışmalar genetik zeminde gelişen, dopaminerjik döngüde bir fonksiyon bozukluğunun rol oynadığı patofizyoloji üzerinde durmaktadır (92,93). Dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağında kofaktör olarak görev alan demirin metabolizmasında meydana gelen bozukluğun, HBS patogenezinde önemli bir rol oynadığı da düşünülmektedir (94,95). Bazı araştırmacılar ise hastalıkla ilgili patogenezin inen dopaminerjik yollar olan diensefalo-spinal ve retikülo-spinal traktuslardaki disfonksiyonun sorumlu olduğunu savunmaktadırlar (96).



Şekil-7: Peryodik Ekstremitte Hareketleri Hastalığı ICSD-3 tanı kriterleri

Çeşitli klinik tabloların tedavisi için kullanılan antiemetikler, antipsikotikler dopamin antagonistleri, bazı antidepresanlar ve antihistaminik ilaçlar HBS'ye sebep olabilir ya da tablonun kötüleşmesine yol açabilir (73).

Hastaların çoğu klinikte huzursuzluk hissini tanımlarken ürperme, kaşınma, karıncalanma, sıkılma, basınç, yanma ve ağrıya gibi kelimeleri kullanabilmektedirler (97). Bu durum, hastalık belirtileri ile MS hastalarında sıkça görülen kramp, klonus, spastisite ve nöropatik ağrı tablolarının ayrımını zorlaştırmaktadır. HBS tablosunun taklitçi belirtilerden ayrılabilmesi için tasarlanmış "Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı İndeksi" arada kalınan vakalarda kullanılabilir (98).

4.3.4.3 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

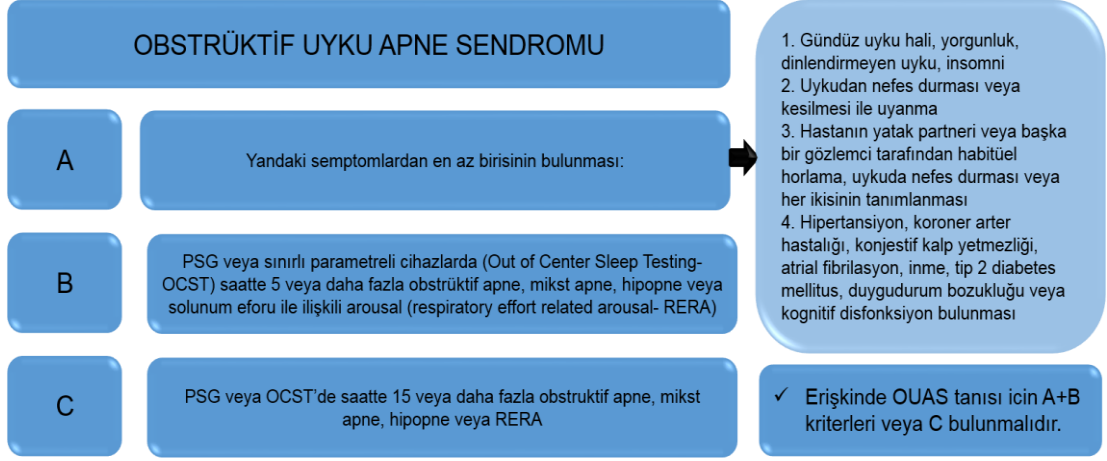
OUAS uyku süresince üst hava yollarında meydana gelen tekrarlayıcı tıkanıklık ve hipoksi ile seyreden klinik tablodur. Amerikan verilerine göre hastalık tablosu toplumun en az %3'ünü etkilemektedir (55,99). Son zamanlarda yapılan çalışmalar MS hastalarında OUAS prevalansında artış olduğunu göstermektedir. Yayımlanan iki çalışmada MS hastalarında OUAS prevalansı %4-21 olarak bulunmakla birlikte STOP-BANG tarama ölçeği kullanıldığında OUAS riski taşıyan hasta oranlarının %38-56 düzeyine çıktığı gösterilmiştir (75,76,100).

MS patofizyolojisinde rol alan nöro-anatomik ve immunolojik mekanizmaların artmış OUAS riskinde rol aldığı düşünülmektedir. Üst hava yollarında uyku boyunca sağlanması gereken farenks tonusu, onuncu ve onikinci kranial sinirin motor efferentleri ile sağlanmaktadır. Bu işlev gece boyunca üst hava yollarında bulunan basınç reseptörlerinden, aort ve karotid cisimciklerde bulunan periferik kemoreseptörlerden gelen duysal iletiler ve beyin sapında bulunan solunum jeneratörleri yardımı ile düzenlenmektedir. Hassas bir şekilde düzenlenmiş bu beyin sapı yolaklarını etkileyen her türlü patofizyolojik süreç gece solunumunu bozabilmektedir (101,102).

Uykuda solunum bozuklukları içerisinde değerlendirilen bir başka tablo da "Santral Uyku Apnesi (SUA)"dir. SUA uyku sırasında olan tekrarlayıcı nitelikte tam ya da kısmi hava akımında azalma ve buna sekonder olması gereken solunum çabasının görülmediği başka bir klinik tablodur. Kesin tanısı PSG ile konulabilmektedir. Bu tablo OUAS'a göre daha nadirdir. MS gibi beyin sapındaki solunum jeneratör merkezlerini kritik lezyon ile etkileyebilecek hastalıklarda artmış risk söz konusu olabilmektedir (54,103)

Tanı için hastaları iyi sorgulamak gerekir. Horlama, uykuda nefes kesilmesinin hasta yakını tarafından ifade edilmesi, nefes darlığı, boğulma, tıkanma, zamansız uyanma, dinlendirici olmayan uyku, gün içi aşırı uykululuğu, santral yorgunluk, bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi yakınmaların hastada OUAS tablosundan kaynaklı olabileceği akılda tutulmalıdır.

OUAS taramasında STOP-BANG anketi kullanılmaktadır (100). Kesin tanı PSG'de uykuda meydana gelen yeterli süre ve sayıda apne ve hipopnelerle birlikte solunum çabasının gösterilmesi ile konulmaktadır. Santral uyku apnesinde (SUA) solunum çabası görülmemektedir. ICSD-3 OUAS tanı kriterleri Şekil-8'de gösterilmiştir.



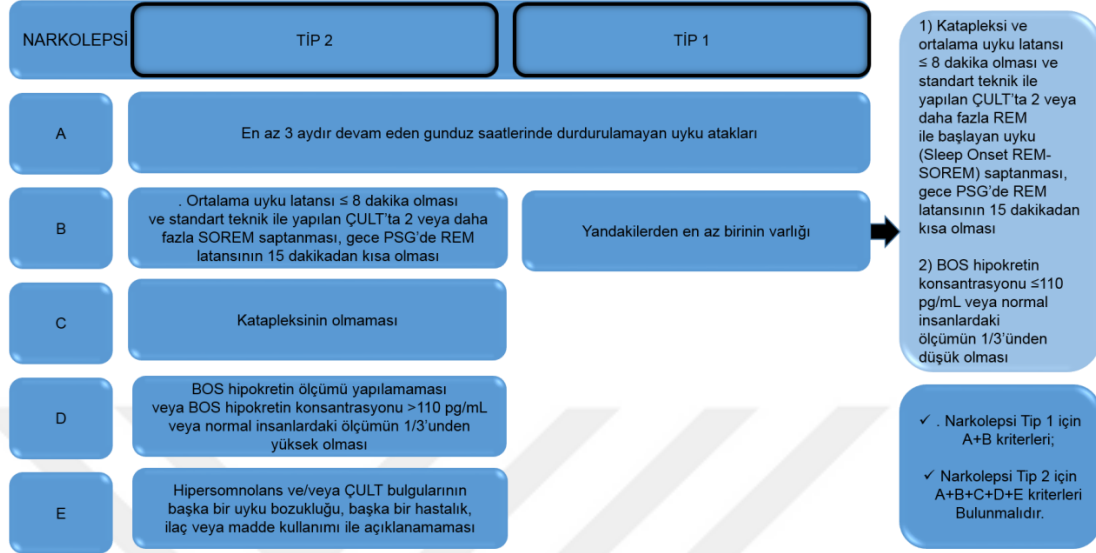
Şekil-8: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ICSD-3 tanı kriterleri

4.3.4.4 Narkolepsi

Narkolepsi; hızlıca REM (Rapid Eye Movement) fazına geçen, karşı konulamaz gün içi uyku atakları ile seyreden bir hipersomnolans tablosudur. Dizlerde ve bazen tüm vücutta hissedilen ani ortaya çıkan güçsüzlük ve boşalma hissi (Katapleksi); uykuya dalarken ya da uykudan uyanırken hareket edememe veya konuşamama hali (Uyku paralizisi); uykuya dalma ve/veya uykudan uyanma sırasında ortaya çıkan varsanılar narkolepsi tablosuna sıklıkla eşlik etmektedir. Genel popülasyonda %0.02-0.05 oranında olduğu bildirilen hastalığın MS hastalarında prevalansı net bilinmemektedir (104,105). Narkolepsi klinikte Tip1 ve Tip 2 olarak sınıflandırılmıştır. Tip 1 lateral hipotalamustan salınan ve kişide uyanıklık sağlayan hipokretin maddesinin azalması ve/veya katapleksi bulgusunun eşlik etmesi ile tanımlanırken, Tip 2 bu kriterlerin gösterilememesi üzerine kuruludur. ICSD-3 kriterlerine göre narkolepsi tanısı Şekil-9'da gösterilmiştir.

Narkolepsi tanısında beyin omurilik sıvısında hipokretin eksikliğinin gösterilmesi sıklıkla birkaç akademik çalışma için uygulanmış olsa da, klinik pratikte tanı için bir gece boyunca PSG ve ertesi gün çekilecek "Çoklu Uyku Latansı Testi" (ÇULT) gerekmektedir. Eşlik edebilecek başka uyku bozukluklarının dışlanması, ortalama uykuya dalma süresinin (uyku latansı) 8 dakika ve altına düşmesi ve gündüz yapılan ÇULT değerlendirmesinde 2 ve daha fazla sayıda REM uykusu ile başlayan uyku ataklarının (Sleep onset

REM - SOREM) gösterilmesi önemlidir. Yeni tanı kriterlerinde 2 SOREM'den birinin gece çekilen PSG'de görülmesi de kabul edilmektedir (60).



Şekil-9: Narkolepsi ICSD-3 tanı kriterleri

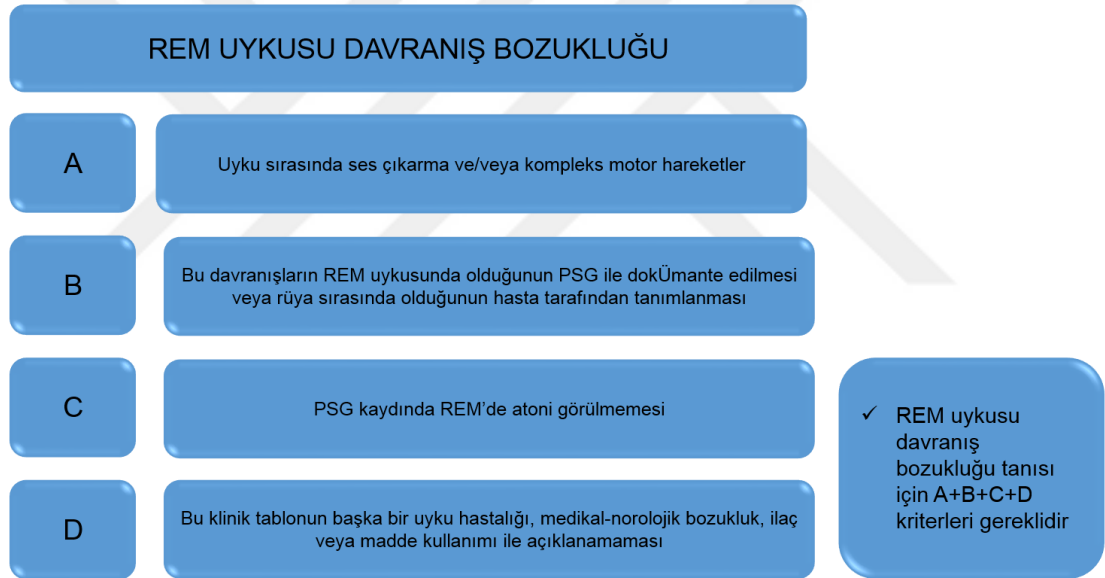
Etiyolojide Tip 1 için lateral hipotalamusta hipokretin salgılayan nöronların immün kökenli olarak hasarlandığı hipotezini destekleyen kanıtlar oldukça fazladır (106). Narkolepsi'nin DR ve DQ gibi bazı spesifik HLA protein kompleksleri ile bağlantısı olduğu gösterilmiştir. DRB1*1501 ve kısmen DQB1*0602 bağlantılı olan en güçlü alellerdir (107,108). MS hastalığı ile HLA DRB1*1501 ve DQB1*0602 haplotiplerinin yakın ilişkisinin gösterilmesi, MS hastalarında primer narkolepsi görülme olasılığının arttığını düşündürmekle birlikte, kanıt azlığı sebebi ile spekülatif kalan bir bilgidir (109,110). MS, hipotalamusta ortaya çıkabilecek plak lezyonu sebebiyle sekonder narkolepsinin önemli sebeplerindendir (71).

4.3.4.5 REM Uykusu Davranış Bozukluğu Hastalığı

REM Uykusu Davranış Bozukluğu Hastalığı (REMDB); REM uykusu sırasında olması gereken motor inhibisyonun ortadan kalkması sonucu, uyku sırasında görülen rüyalar ile uyum gösteren şiddetli motor hareketlilik ve vokalizasyon kliniği ile seyreden parasomni tablosudur Genel popülasyonda prevalansı %1'den azdır (111).

Hastalığın idiyopatik ve sekonder formları mevcuttur. Sekonder formunun en çok ponsta bulunan REM jeneratör nöronlarını etkileyen MS gibi hastalıklarda görüldüğü ifade edilmektedir (112,113). Bir çok antidepresanın REMDB ve atonisiz REM uykusu bozukluğunda etkisi olduğu ifade edilse de, bu durumu altta yatan olası nörodejeneratif bir süreçten bağımsız kabul etmek spekülâtif olacaktır (73).

Hastalığın tanısında gece boyu PSG ölçümleri yapılmalıdır. ICSD-3 doğrultusunda REMDB tanı kriterleri Şekil-10'da gösterilmiştir. REMDB belirtileri görülen her hastada kranial MR görüntülemesini de içine alan iyi bir nörolojik değerlendirme gerekmektedir. MS hastalarında özellikle yeni başlayan bu belirti yeni bir atağın habercisi olabileceği unutulmamalıdır (73).



Şekil-10: REM Uykusu Davranış Bozukluğu Hastalığı ICSD-3 tanı kriterleri

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, T.C. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (U.Ü. Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 09.07.2015 tarih ve 438 karar no ile onay alınarak), Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamızda 01.01.2010 - 01.06.2015 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğinde nöroloji hekimi tarafından yapılan nörolojik değerlendirme, EDSS değerlendirmesi, nöro-görüntüleme yöntemleri ile takipli olup yorgunluk ve uyku bozukluğu şikayeti ile başvuran, bir gece boyunca PSG ve diğer klinik ölçekler ile değerlendirilen 18-65 yaş aralığında 30 hasta alındı.

Bu hastalar ile ilgili yaş, cinsiyet, MS klinik alt tipi, EDSS skoru, uygulanmakta olan IMT, rutin görüntülemelerinde uyku bozuklukları ile ilişkilendirilebilecek bölgelerde (diensefalon, beyin sapı, spinal kord) olası lezyon bilgileri kaydedildi.

Hastalar immunomodülatuar tedavi açısından, uyku üzerine olumsuz etkileri birçok kez ifade edilmiş olan interferon (IFN) kullananlar (n=16) ve diğer immunomodülatör ilaç tedavisi alanlar (n=14) olarak iki gruba ayrıldı.

Kesin MS tanısı almamış, klinik ya da radyolojik izole sendrom tanıları ile takipli hastalar ile son üç ay içerisinde ve halen düzenli antidepresan kullanımı öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

5.1. Çalışmada Kullanılan Ölçekler ve Yöntemler:

Hastalarda olası yorgunluk yakınmaları **Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ)** kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu ölçekte 9 Soru bulunmaktadır. Her soruda hastalar 1'den 7'ye kadar puan değeri olan yanıtlardan birini işaretlemektedirler. Toplam puan 9 ile 63 arasında bulunur, 35 ve üstü puanlar santral yorgunluk lehine kabul edilir Ölçeğin Türkiye için geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları ise 2007 yılında Armutlu ve arkadaşları tarafından yapılmış ve Türkçe versiyonu geçerli ve güvenilir bulunmuştur (9,58, EK-2).

Gündüz aşırı uykululuğun değerlendirilmesinde kullanılan ölçek **Epworth Uykululuk Skalası'dır (EUS)**. Bu ölçekte 8 soru bulunmakta olup her soru hasta tarafından 0 ile 3 arası puanlanır. Toplam puanın 0 ile 24 aralığında hesaplandığı ölçekte 10 puan ve üstü "gündüz aşırı uyku" hali lehinedir. Türkçe uyarlaması 1999 yılında Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (114, EK-3).

Hastaların öznel uyku kalitesi **Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)** kullanılarak gösterilmiştir. Bu ölçekte 7 ana başlıkta sorulan sorular ile öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, uyku etkinliği, olası uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı, gündüz fonksiyonelliğine uykunun etkisi değerlendirilir. Toplam 5 ve üstü puanlar kötü uyku kalitesi lehinedir. Türkçe'ye Ağargün ve arkadaşları tarafından 1996 yılında kazandırılmış geçerli ve güvenli bulunmuştur (115, EK-4).

Hastalar aynı zamanda "**Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Klinik Tanı Kriterleri**" doğrultusunda HBS yönünden değerlendirilmiştir. 4 klinik sorunun hepsine evet yanıtı veren hastalar HBS olarak değerlendirilmiştir (EK-5).

Hastaların nöro-psikiyatrik değerlendirmesinde **BECK Depresyon Ölçeği (BECK-D)** ve **BECK Anksiyete Ölçeği (BECK-A)** kullanılmıştır. BECK-D 21 Sorudan oluşmaktadır. Her soru için hastalar 0 ile 3 arası puanlanan yanıtlardan birini seçer. Toplam puan 0 ile 63 arasında olan ölçekte 17 ve üstü puanlar değişik derecelerde klinik depresyon lehinedir. Beck ve arkadaşları tarafından 1961 yılında geliştirilen bu ölçeğin Türkçe'ye uyarlama çalışması 1989 yılında Hisli tarafından yapılmıştır (116, EK-6). BECK-A ölçeği 21 sorudan oluşan bir ölçektir. Hastalar her soru için 0 ile 3 arasında puan değeri olan bir yanıtı işaretlemektedirler. Toplam puanlar 0 ile 63 aralığında olup 8 ve üstü puanlar değişik derecelerde anksiyete lehinedir. BECK ve arkadaşları tarafından 1988'de geliştirilmiş ve Türkçe'ye uyarlaması Ulusoy ve arkadaşları tarafından 1993'te yapılmıştır. (117, EK-7).

Hastalarda aynı zamanda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için **SF 36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF36)** kullanılmıştır. Bu ölçekte 11 temel soruya karşılık farklı farklı puanlanan yanıtlar ile hastada "Fiziksel fonksiyon, Fiziksel

Rol Kısıtlılığı, Ağrı, Genel Sağlık Algısı, Canlılık Sosyal İşlevsellik, Duygusal Rol Kısıtlılığı ve Mental Sağlık parametrelerine ait ayrı puanlar hesaplanır. Fiziksel ve Mental fonksiyonlar için özet puanlar ayrıca belirlenir. Toplum tabanlı belirlenen ortalama skorlar ile veya kontrol grubu ile kıyaslanarak normalitesi değerlendirilir. SF-36 ölçeği 1999'da Koçyiğit ve ark. tarafından Türkçe'ye kazandırılmıştır. Demiral ve ark. tarafından 2006'da 1279 kişi ile yapılan çalışma ile toplumsal normatif verileri belirlenmiştir. (118,119, EK-8).

Polisomnografik değerlendirme Uludağ Üniversitesi Nöroloji AD. Uyku Laboratuvarı'nda bir gece boyunca yapılmıştır. Hastanın görüntüleri uyku teknisyeni tarafından infraruj kamera ile monitörize edilmiş ve gece boyunca tüm bulgular kaydedilmiştir. Hastaların gece saat 23:00'de uyku laboratuvarına yatışı, sabah 07:00'de uyanması sağlanmıştır.

Gece boyunca değerlendirme Grass Telefactor (AS40 Amplifier sistem) aygıtı ile yapılmıştır. Standart Polisomnografik kayıta 4 kanal EEG (C3/A2; C4/A1; O1/A2; O2/A1), çift kanal elektrookülogram, submental ve anterior tibial kaslara uygulanan EMG ve EKG elektrotları kullanılmıştır. Termistör (oronazal airflow), pulsoksimetre, abdominal ve torasik beden hareket sensörleri uygulanmıştır. Uyku skorlaması, uyku uzmanı tarafından 30 saniyelik epokların Rechtschaffen ve Kales standard kriterleri temel alınarak yapılmıştır.

5.2. Çalışma verilerinin karşılaştırması:

Santral yorgunluk düzeyleri, öznel ve nesnel uyku verileri, psikometrik değerlendirmeler ve yaşam kalitesi ölçütleri; interferon kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında karşılaştırmalı incelendi.

Hastaların EUS ve PSG değerleri 19 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu verileri ile; SF-36 yaşam kalitesi puanları ise, 2006 yılında 1279 sağlıklı gönüllü ile belirlenen ülkemiz normal değerleri ile karşılaştırıldı (119).

5.3. İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile incelenmiştir. Değişkenler ortalama \pm standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda Bağımsız Çift Örneklem T Testi ya da Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler gruplar arasında ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



BULGULAR

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı MS Polikliniği'nde takip edilen 20'si (%66.70) kadın, 10'u (%33.30) erkek; yaş ortalaması 41 (20-62) olan 30 hasta alındı

MS klinik alt tiplerine bakıldığında hastaların %83.30'unun RRMS %16.70'inin ise SPMS olduğu görüldü. Hastaların engellilik ölçütü olarak EDSS skorları temel alındı. Hastaların medyan EDSS puanı 2 (0-6) olarak belirlendi. Hastaların hepsinin immunomodülatör tedavi aldığı, bunlardan 16 hastada (%53.40) interferon kullanımı olduğu, 14 hastada ise diğer ilaçlar (glatiramer asetat, fingolimod, natalizumab, teriflunamid) kullanıldığı görüldü (Tablo-1).

BECK-D ölçeğine göre hastalarda %43.30 değişik derecelerde depresyon, BECK-A ölçeğine göre ise %76.70 oranında anksiyete bozukluğu saptanmıştır. Depresyon varlığının kullanılan IMT ile doğrudan anlamlı bir ilişkisi gösterilemedi (Tablo-2)

Yorgunluk şiddet ölçeği verilerine bakıldığında hastalarda %86.70 oranında santral yorgunluk gösterilmiştir. Yorgunluk puanı üzerine etkisi olabilecek; EDSS skoru, kullanılan ilaç, psikometrik değerlendirme ve bunun gibi birçok değişken ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo-1).

Epworth Uyku Skalası ile 8 (%26.7) hastada gündüz aşırı uykululuk saptanmıştır. Bu değer kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bu grupta da %26.30 oranı ile benzer bulunmuştur (Tablo-1).

PUKİ total puanı ile hastaların 26'sında (%86.70) öznel kötü uyku kalitesi saptanmış olup, 4 hastanın (%13.30) uykusu kalitesi normal sınırlarda olarak değerlendirilmiştir (Tablo-1).

Klinik HBS tanı kriterlerini tam karşılayan hasta sayısı 3 (%10) 'tür. HBS ile benzer ya da taklitçi muhtelif yakınmalar tanımlayan hasta sayısı 9 (%30) ve benzeri hiçbir yakınması olmayan hasta sayısı da 18 (%60) olarak bulunmuştur.

Hastalar IFN kullanan ve kullanmayanlar olarak iki grupta incelenmiştir. Bu iki grupta santral yorgunluk, gündüz aşırı uykululuğu, öznel

uyku kalitesi parametreleri, psikometrik ölçütler, HBS bulguları ve yaşam kalitesi ölçütleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo-1).

Tablo-1:Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri.

	GENEL (n:30)	IFN (+) (n: 16)	IFN (-) (n: 14)	IFN (+) ve IFN (-) P-değeri	Kontrol (n:19)	Hasta ve kontrol P-değeri
Kadın / Erkek	20/10	10/6	10/4	0.709	12/7	0.801
Ortalama Yaş	41.06 ± 8.49	42.12 ± 8.49	39.85 ± 8.65	0.476	30.15 ± 5.49	0.000
MS tipi (RR/SP)	25/5	13/3	12/2	1.000	-	-
EDSS - Medyan (Min-Maks)	2 (0-6)	2.5 (0-6)	2 (0-5.5)	0.759	-	-
YŞÖ- Yorgunluk (var/yok)	26/4	14/2	12/2	1.000	-	-
EUS- Uykululuk (var/yok)	8/22	4/12	4/10	1.000	5/14	0,978
PUKI- Kötü uyku (var/yok)	26/4	13/3	13/1	0.602	-	-
HBS (var/yok)	3/27	3/13	0/14	-	-	-
BECK-Depresyon (var/yok)	13/17	6/10	7/7	0.491	-	-
BECK-Anksiyete (var/yok)	23/7	11/5	12/2	0.399	-	-
SF 36 – PCS – Medyan (Min-Maks)	39.85 (23.30-59.20)	39.90 (23.30-53.30)	39.85 (24.70-59.20)	1.000	-	-
SF 36 – MCS- Medyan (Min-Maks)	40.15 (23.20-60.70)	40.15 (26.00-58.90)	39.60 (23.20-60.70)	0.854	-	-

IFN: Interferon tedavisi, MS: Multiple Skleroz, RR: Relapsing Remitting tip, SP: Sekonder Progresif tip, EDSS : Expanded Disability Status Scale, YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, EUS: Epworth Uykululuk Skalası, PUKI: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, HBS: Huzursuz Bacaklar Sendromu, MCS: Mental bileşen ortalaması, PCS: Fiziksel bileşen ortalaması

Tablo-2: Depresyon varlığının interferon IFN kullanan ve kullanmayan hasta alt gruplarındaki dağılımı

BECK-D	IFN (+) n-(%)	IFN (-) n-(%)	Total	P-değeri
Depresyon (+)	6 (%37.5)	7 (%50.0)	13 (%43.3)	0,491
Depresyon (-)	10 (%62.5)	7 (%50.0)	17 (%56.7)	
Total	16 (%100)	14 (%100)	30 (%100)	

Hastaların sistemde kayıtlı olan kranial ve spinal MR görüntüleri incelendiğinde, 30 hastanın 28'inde sistemde kayıtlı uygun görüntüleme olduğu, bu hastalarda %79.80 oranında farklı kombinasyonlarla diensefalon, beyin sapı, spinal kord lezyonu olduğu, %20.20 hastada bu bölgelerde MS plağı olmadığı görüldü. Fakat bu bölgelerde lezyon olup olmamasının öznel ya da nesnel uyku kalitesi bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı (Tablo-3)

PSG verilerine bakıldığında hastalarda polisomnografi ile belirlenen uyku bozukluğu tanıları; 7 hastada (%23.3) insomni bulguları ile ilişkilendirilebilecek fragmente uyku, 5 hastada (%16.7) OUAS, 4 hastada (%13,3) basit horlama, 3 hastada (%10) PEHH, 2 hastada derin yavaş

uykuda artış saptanmış olup 8 hastanın (%26.7) objektif uyku parametreleri normal bulunmuştur (Tablo-4).

Tablo-3: Hastaların rutin kranial ve spinal görüntülemelerinde lezyon lokalizasyonları, IFN kullanan ve kullanmayan alt gruplarında dağılımı.

	GENEL n-(%)	IFN (+) n-(%)	IFN (-) n-(%)	P-değeri
B	3 (%10.7)	3 (%21.4)	0 (%00.0)	0.320
S	6 (%21.4)	3 (%21.4)	3 (%21.4)	
B+S	9 (%32.1)	3 (%21.4)	6 (%32.1)	
D+S	2 (%7.1)	2 (%14.5)	0 (%00.0)	
D+B+S	3 (%10.7)	1 (%7.1)	2 (%14.3)	
Lezyon yok	5 (%17.9)	2 (%14.3)	3 (%21.4)	
Total	28 (%100)	14 (%100)	14 (%100)	

B: yalnızca beyin sapı lezyonu olan. S: Yalnızca spinal kord lezyonu olan. B+S: Beyin sapı ve spinal kord lezyonu olan. D+S: Diensefalon ve spinal kord lezyonu olan. D+B+S: Diensefalon, beyin sapı ve spinal kord lezyonu olan.

Tablo-4: Polisomnografi ile saptanan tanılar.

TANI	Hasta sayısı (n)	Yüzde
İnsomni (Fragmante Uyku)	7	% 23.3
OUAS	5	% 16.7
Basit Horlama	4	% 13.3
PEHH	3	% 10
Derin yavaş uykuda artış	2	% 6,7
RDB	1	% 3.3
Normal	8	% 26.7
TOTAL	30	%100

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne sendromu, PEHH: Peryodik Ekstremitte Hareketleri Hastalığı, RDB: REM uykusu Davranış Bozukluğu Hastalığı

PEHH tanısı açısından bakıldığında PSG ile PEHH tanısı alan hasta sayısı 3 (%10) olmakla birlikte bunlardan HBS klinik tanı kriterlerini karşılayan yalnızca 1 (%3.33) hasta olduğu görülmüştür. PSG ile belirlenen, uykuda total bacak hareketleri yüksek olan ve PEHH tanısı alan hastaların MR görüntülemelerinde spinal kordda lezyon varlığı konusunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo-5).

Hastaların polisomnografik değerlendirmesinde; total kayıt süresi (TRT), total uyku süresi (TST), uyku latansı (LAT), uyku etkinliği (EFF),

NREM uykusu birinci bölümü süresi (N1), NREM uykusu ikinci bölümü süresi (N2), NREM uykusu üçüncü bölümü süresi (N3), REM uykusu süresi (R), solunumsal olay indeksi (RDI), ortalama oksijen satürasyonu (AvO2) ve total bacak hareketleri sayısı (TLM) parametreleri temel alındı (Tablo-6).

Tablo-5: PSG'de saptanan total bacak hareketleri sayısının spinal MR görüntülemesinde lezyon olan ve olmayan hastalarla karşılaştırması

		Spinal kord lezyonu (+) (n:20)	Spinal kord lezyonu (-) (n:8)	Total (n:28)	P-değeri
TLM	Medyan	9.45	2.75	8.60	0.601 ^b
	Minimum	0.00	0.00	0.00	
	Maksimum	123.30	393.90	393.90	

TLM: Total bacak hareketleri sayısı

Tablo-6: Hastalarda belirlenen polisomnografik verilerin median değerleri.

PSG	TRT	TST	N1	N2	N3	R	LAT	EFF	RDI	AvO2	TLM
N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Medyan	409.9	369	23.2	169.9	88	62.5	15.2	86.8	0.9	96.9	9.4
Minimum	279	203.1	5	63.5	19.5	15.5	1	45.2	0	94	0
Maksimum	540	438	56	267.4	196.2	115.5	360	97.2	32	98.3	393.9

IFN: Interferon tedavisi, TRT: Total kayıt süresi, TST: Total uyku süresi, N1: NREM 1. bölüm uyku süresi, N2: NREM 2. bölüm uyku süresi, N3: NREM 3 bölüm uyku süresi, R: REM uyku süresi, LAT: Uyku latansı, EFF: uyku etkinliği, RDI: Solunumsal olay indeksi, AvO2: Ortalama oksijen satürasyonu yüzdesi, TLM: Total bacak hareketleri sayısı

Belirlenen PSG parametreleri kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldı. TST, EFF, N3 ve R ve RDI medyan değerleri kontrol grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0.001$). Hasta grubunda ise LAT ve TLM medyan değerlerinin kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Kontrol grubunda TRT ve R ortalama değerlerinin hastalara oranla anlamlı ölçüde yüksek olduğu ($p<0.001$) hasta grubunda ise ortalama N1 ve N2 sürelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi. AvO2 değerleri arasında her iki grupta anlamlı fark görülmedi (Tablo-7, Tablo-8)

Polisomnografik veriler IFN kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında kıyaslandığında, IFN kullanmayanlarda N2 uyku süresinin anlamlı ölçüde daha uzun olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo-9).

Tablo-7: Hasta ve kontrol grubu arasında PSG medyan değerlerinin karşılaştırması

Medyan değerler	Hasta (n:30)	Kontrol (n: 19)	P-değeri
TST (Min-Maks)	369.00 (203.10-438.70)	401.00 (385.00-441.00)	0.000
N3 (Min-Maks)	88.00 (19.50-196.20)	159.00 (146.00-196.00)	0.000
LAT (Min-Maks)	15.25 (1.00-360.00)	6.00 (2.00-14.00)	0.008
EFF (Min-Maks)	86.80 (45.20-97.20)	96.00 (92.00-98.00)	0.000
RDI (Min-Maks)	0.95 (0.00-32.00)	2.00 (1.00-6.00)	0.003
AvO2 (Min-Maks)	96.90 (93.60-98.30)	97.00 (96.00-99.00)	0.334
TLM (Min-Maks)	9.45 (0.00-393.90)	1.00 (0.00-4.00)	0.002

TST: Total uyku süresi, N3: NREM 3 bölüm uyku süresi, LAT: Uyku latansı, EFF: uyku etkinliği, RDI: Solunumsal olay indeksi, AvO2: Ortalama oksijen satürasyonu yüzdesi, TLM: Total bacak hareketleri sayısı

Tablo-8: Hasta ve kontrol grubu arasında PSG mean değerlerinin karşılaştırması

Ortalama değerler	Hasta (n:30)	Kontrol (n: 19)	P-değeri
TRT	416.52 ± 52.06	443.63 ± 30.61	0.046
N1	25.55 ± 14.11	15.47 ± 2.69	0.001
N2	172.60 ± 54.27	111.68 ± 9.00	0.000
R	61.00 ± 25.99	97.10 ± 8.47	0.000

TRT: Total kayıt süresi, N1: NREM 1. bölüm uyku süresi, N2: NREM 2. bölüm uyku süresi, R: REM uyku süresi

Hastaların öznel olarak kendi uykuları hakkında belirttikleri parametrelerle hesaplanan PUKI ile nesnel ölçümlere dayanan PSG ortak parametreleri olan total uyku süresi (TST), uyku latansı (LAT) ve uyku etkinliği (EFF) verileri karşılaştırıldı. Bu parametreler ışığında öznel ve nesnel parametreler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların PUKI skorları ile PSG tanısının normal olup olmaması arasında doğrusal bir ilişki olmadığı görüldü (Tablo-10). Hastalar yaşam kalitesi açısından değerlendirildiğinde SF 36'nın bütün parametrelerinin toplum normallerinin anlamlı ölçüde altında olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo-11)

Tablo-9: IFN kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında PSG verilerinin karşılaştırılması.

Medyan değerler	GENEL (n:30)	IFN (+) (n: 16)	IFN (-) (n: 14)	P-değeri
TRT (Min-Maks)	409.90 (279.00- 540.00)	405.85 (299.80-540.00)	414.70 (279.00-495.80)	0.790 ^b
TST (Min-Maks)	369.00 (203.10-438.70)	369.65 (203.10-438.70)	369.00 (246.00-433.40)	0.637 ^b
N1 (Min-Maks)	23.25 (5.00-56.00)	24.75 (5.00-56.00)	19.75 (7.50-39.00)	0.473 ^b
N2 (Min-Maks)	169.90 (63.50-267.40)	153.25 (63.50-238.50)	207.00 (95.50-267.40)	0.031^b
N3 (Min-Maks)	88.00 (19.50-196.20)	97.80 (19.50-196.20)	86.25 (19.50-158.30)	0.580 ^b
R (Min-Maks)	62.50 (15.50-115.50)	71.00 (15.50-104.00)	50.00 (20.00-115.50)	0.224 ^b
LAT (Min-Maks)	15.25 (1.00-360.00)	20.25 (1.00-129.50)	7.00 (1.00-360.00)	0.154 ^b
EFF (Min-Maks)	86.80 (45.20-97.20)	85.05 (45.20-97.20)	89.30 (73.00-97.10)	0.637 ^b
RDI (Min-Maks)	0.95 (0.00-32.00)	0.75 (0.00-32.00)	1.40 (0.00-12.00)	0.667 ^b
AvO2 (Min-Maks)	96.90 (93.60-98.30)	96.85 (93.60-98.20)	97.60 (95.30-98.30)	0.154 ^b
TLM (Min-Maks)	9.45 (0.00-393.90)	8.60 (0.00-393.90)	11.60 (0.00-123.30)	0.951 ^b

IFN: Interferon tedavisi, TRT: Total kayıt süresi, TST: Total uyku süresi, N1: NREM 1. bölüm uyku süresi, N2: NREM 2. bölüm uyku süresi, N3: NREM 3 bölüm uyku süresi, R: REM uyku süresi, LAT: Uyku latansı, EFF: uyku etkinliği, RDI: Solunumsal olay indeksi, AvO2: Ortalama oksijen saturasyonu yüzdesi, TLM: Total bacak hareketleri sayısı

IFN kullanımının yaşam kalitesi üzerine anlamlı bir etkisi gösterilemedi. EDSS skorlarındaki yükselmenin yaşam kalitesi fiziksel ve mental bileşen ortalamaları üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı.

PSG verileri ile yaşam kalitesi alt parametreleri birlikte değerlendirildiğinde; PSG'de N3 derin uyku süresinde artış ile yaşam kalitesinin fiziksel bileşen ortalamasının (PCS) yüksek olması arasında anlamlı ilişki gösterildi ($p<0.001$) (Tablo-12).

Polisomnografi sonucu uykusu normal ya da patolojik olarak değerlendirilen hastaların yaşam kalitesi mental bileşen ortalaması arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo-10: PSG ve PUKI ortak parametrelerinin karşılaştırması.

	PUKI (EFF)		PUKI (TST)		PUKI (LAT)	
	r	P-değeri	r	P-değeri	r	P-değeri
PSG (EFF)	-0,28	0,129	-0,33	0,079	-0,45	0,014
PSG (TST)	-0,11	0,558	-0,31	0,093	-0,34	0,063
PSG (LAT)	0,04	0,845	-0,04	0,832	0,17	0,365

PSG: Polisomnografi, PUKI: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, EFF: Uyku etkinliği, TST: Total uyku süresi, LAT: Uyku Latansı

Tablo-11: Hastaların SF 36 yaşam kalitesi alt parametreleri mean değerlerinin toplum normalleri ile karşılaştırılması.

SF-36	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS
n	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Ortalama	57.6	47.5	63.8	39.8	30.6	59.9	60	56	39.1	40.5
Std. Deviasyon	27.4	40.1	23.8	17	18.2	26.9	37.5	18.3	10.2	9.2
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

PF: Fiziksel fonksiyon, RP: Fiziksel Rol Kısıtlılığı, BP: Ağrı, GH: Genel Sağlık Algısı, VT: Canlılık , SF: Sosyal İşlevsellik, RE: Duygusal Rol Kısıtlılığı, MH: Mental Sağlık , PCS: Fiziksel Bileşen Ortalaması, MCS: Mental Bileşen Ortalaması

Tablo-12: SF-36 PCS ve MCS verilerinin PSG parametreleri ile ilişkisi

	SF-36 (PCS)		SF-36 (MCS)	
	r	p-değeri	r	p-değeri
TRT	0.03	0.885	-0.23	0.232
TST	0.17	0.379	-0.10	0.588
N1	-0.12	0.530	-0.04	0.844
N2	-0.21	0.266	0.16	0.385
N3	0.42	0.021	-0.19	0.326
R	0.10	0.612	-0.25	0.180
LAT	-0.32	0.087	0.31	0.098
EFF	0.24	0.199	-0.06	0.765
RDI	-0.01	0.969	-0.03	0.872
Av02	0.05	0.778	-0.09	0.629
TLM	0.03	0.881	0.05	0.784

PCS: Fiziksel Bileşen Ortalaması, MCS: Mental Bileşen Ortalaması, TRT: Total kayıt süresi, TST: Total uyku süresi, N1: NREM 1. bölüm uyku süresi, N2: NREM 2. bölüm uyku süresi, N3: NREM 3 bölüm uyku süresi, R: REM uyku süresi, LAT: Uyku latansı, EFF: uyku etkinliği, RDI: Solunumsal olay indeksi, Av02: Ortalama oksijen satürasyonu yüzdesi, TLM: Total bacak hareketleri sayısı, r: Spearman korelasyon katsayısı

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hastaları engellilik düzeyinden bağımsız olarak gündelik hayatın dışına iten en önemli sorunlardan biri olan santral yorgunluk çalışmamızda literatürdeki bir çok örnekle uyumlu olarak %86.7 oranında yüksek bulunmuştur (44,45,72,74,120).

Bu hastalıkta santral yorgunluğa sebep olabilecek birçok faktör varken, hastalar tarafından çok sık dile getirilen bu yakınma üzerinde gerektiği kadar durulmadığı ve günlük pratikte klinisyen tarafından iyi irdelenmediği görülmektedir. Bunun doğal bir sonucu olarak santral yorgunluğa neden olabilecek tedavi edilebilir özellikte birçok klinik tablo iyi anlaşılammakta, hastaya sıklıkla santral stimulan özellikte bir ilaç başlanıp etki etmesi umulmaktadır.

Nesnel bir muayene bulgusu ya da tanı yöntemi olmadığı için santral yorgunluk klinikte ancak hastanın beyanı doğru anlaşılabilirse tanınıp tedavi edilebilir. Hastalar bu yakınmayı ifade ederken, yorgunluk, bitkinlik, dermansızlık, enerji azalması gibi birçok tanımlama yapabilmektedir. Bunlar içerisinde sıklıkla dile getirilen tanımlama ise gündüz uykulu olma halidir (54). Çalışmamızda sıklıkla “yorgunluk” ve “gün içi uykululuğu” birlikte dile getiren hastaların %86.7’sinde santral yorgunluk saptanmışken EUS ölçeğine göre sadece %26.7’sinde gündüz aşırı uyku gösterilmiştir. Bu sonuç hiçbir sağlık sorunu olmayan kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. İki veri birlikte değerlendirildiğinde, sıklıkla hastalar tarafından benzer şekilde ifade edilen bu iki yakınma arasında net bir ayırım olduğu ortaya konmaktadır.

Bununla birlikte santral yorgunluğun sıklıkla uyku bozukluklarına ikincil gelişebilen bir tablo olabileceğini unutmamak gerekmektedir. Santral yorgunluğun yönetiminde polisomnografik değerlendirmenin önemini vurgulayan birçok çalışma mevcuttur (4,54,121). Polisomnografinin bu sürece en önemli katkısı; eşlik edebilecek ya da altta yatan olası uyku bozukluğunu ortaya koyabilmesidir. Çalışmamızda santral yorgunluk saptanan ve saptanmayan hastaların objektif PSG bulguları arasında

doğrusal bir ilişki gösterilememiştir. YŞÖ ile santral yorgunluk saptanan (%86.7) hastaların yaklaşık üçte birinde PSG bulguları normaldir. Başka açıdan bakıldığında YŞÖ'de santral yorgunluk saptanmayan (%16.4) hastaların PSG sonuçlarına bakıldığında, hiçbirinin normal uyku tanısı almadığı görülmüştür. Kötü uyku kalitesinin kişide her zaman santral yorgunluk yakınması yaratmadığı, bu tabloların birbirinden iyi ayırt edilmesi gerektiği ve dışlama tanısı için en önemli enstrümanlardan birinin PSG olduğu ortadadır.

Santral yorgunluğun yaşla ve EDSS düzeyi ile birlikte arttığına dair çalışmalar mevcuttur (122,123). Bizim hastalarımızda bu iki faktörün de dâhil olduğu demografik verilerin santral yorgunluk üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir.

Schreiber ve ark. yaptıkları çalışmada MS hastalarında santral yorgunluğa katkı yapan temel faktörlerin kişisel özellikler, vücudun hastalıkla baş etmeye çalışması, anksiyete, depresyon ve bu faktörlerin birbiri ile etkileşimi olduğunu detaylandırmıştır (124). Bizim hastalarımızda özellikle depresyon ve anksiyetenin yüksek oranlarda bulunması, santral yorgunluğun multifaktöriyel olduğunu ortaya koymaktadır.

Yakın dönemde yapılan birçok çalışma, santral yorgunluğun gelişiminde dopamin dengesizliğinin önemli bir rolü olduğu üzerinde durmaktadır (47). Chaudhuri ve Behan santral yorgunluğu “bazal ganglionların non-motor fonksiyon bozukluğu” olarak ifade etmişlerdir (48,49). Yapılacak fonksiyonel nöro-görüntüleme tabanlı çalışmalarla bu ilişki gelecekte çok daha net ortaya konulacaktır.

MS hastalarında santral yorgunluğun sağaltımında her geçen gün non-farmakolojik yaklaşımların daha fazla ön plana çıktığı görülmektedir. Beer ve ark. tedavide multidisipliner ve sisteme özgü rehabilitasyon seçeneklerinin yanı sıra, düzenli egzersiz, aquatic tedavi, Tai-chi ve yoga türevlerini özellikle önermektedir. Yine yorgunluk yönetimi, enerji koruma ve dikkati artırmaya yönelik olarak planlanan davranışsal ve eğitime dönük terapi yaklaşımları kabul görmektedir (125).

MS hastalarının tedavisinde görev alma iddiasında olan her klinisyenin, santral yorgunluğu doğru tanınması ve tedavi seçeneklerini buna uygun olarak değerlendirmesi tartışmasız bir zorunluluktur (126).

Uyku kalitesi, nörodejeneratif bir süreçte olan MS hastalarında; iyi bir öğrenme, sürdürülebilir bellek, yeni sinaps oluşumu ve plastisite için çok daha fazla önem arz etmektedir. MS hastalarında uyku bozukluklarını çeşitli açılardan ele alan pek çok çalışma mevcuttur (16,54,127-129). Çalışmamızda diğerlerinden farklı olarak, konu çok yönlü ve kapsamlı bir şekilde irdelenmiştir.

Yapılan birçok çalışmada (128,130) EDSS skorları arttıkça yorgunluk ve uyku bozukluğu parametrelerinde artış olduğu gösterilmekle birlikte çalışmamızda bu konuda doğrusal bir ilişki kurulamamıştır. Çalışmamızda MS polikliniğimizde takipli olup uyku ile ilgili yakınmaları dile getiren hastaların 2 olan ortanca EDSS değerinin nispeten düşük olduğu görülmüştür. Hastaların EDSS skorları ve engellilikleri arttıkça, uyku kalitesinin düşmesinin yanı sıra, daha ciddi sorunlarla yüzleşmek durumunda kaldıklarından, yorgunluk ve uyku bozukluğu yakınmalarını daha az dile getirmeleri söz konusu olabilir.

Çalışmamızda 12 hastanın “bacaklarda huzursuzluk, rahatsızlık hissi gibi tanımladığı çeşitli yakınmalarının olduğu görülmüştür. Bu hastalar klinik HBS kriterleri ile değerlendirildiğinde sadece 3 hasta kesin HBS tanısı almıştır. MS hastalarında HBS gibi bazı klinik tanıların hem atlanmaması, hem de kas-eklem ağrıları, kramplar, varisler, spastisite, klonus, nöropatik ağrı ve benzeri birçok taklitçi yakınmalardan ayırımı çok önemlidir. Hastalarda sıkça “nöropatik ağrı” olarak değerlendirilen yakınmalarının da bir HBS tablosu olabileceği akılda tutulmalıdır. Hastalara yeterli zaman ayrılarak yakınmaları iyi irdelenmezse verilecek herhangi bir tedavinin başarı şansı düşüktür.

Açıkça görülmektedir ki, MS hastalarında öznel ve nesnel uyku kalitesi parametreleri, neticede uyku bozukluğu tanısı PSG ile teyit edilse de, edilmese de değişik oranlarda bozulmuştur.

Jian-Hua ve ark. tarafından 21 MS hastası ve 11 kontrol ile yapılan PSG tabanlı çalışmada MS hastalarında uyku evre süreleri açısından kontrollere göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (121). Bizim çalışmamızda ise özellikle uzun süreli belleğin düzenlenmesi ve kognitif yetiler üzerinde çok büyük önem taşıyan, derin uyku dönemleri olan N3 ve R sürelerinin hastalarımızda, kontrol verilerine göre anlamlı oranda düşük olduğu görülmüştür. 37 MS hastası ve 11 kontrol grubu ile Kaynak ve ark. tarafından yapılan PSG tabanlı bir çalışmada N2, N3 ve R uyku sürelerinin hastalarda kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir (16). Yine 30 MS hastası ve 30 kontrol grubu ile yapılan başka bir çalışmada, verilerimizle uyumlu olarak MS hastalarında R uyku süresinin kısalmış olduğu ortaya konulmuştur (54). Tüm bu sonuçlar MS hastalarında sıkça görülen öğrenme ve bellek sorunlarına uyku bozukluklarının büyük oranda katkı yapabileceğini düşündürmektedir. Hastalara uygulanan tedavilerin de uyku kalitesini azaltabildiği önceden beri bilinmektedir. MS hastalarında özellikle interferon (IFN) kullanımının uyku bozukluklarına katkı yaptığı birçok kez ifade edilmiştir (82,83). Çalışmamızda IFN kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında nesnel PSG parametrelerine bakıldığında IFN kullanmayanlarda N2 uyku süresinin anlamlı ölçüde daha uzun olduğu görüldü ($p<0.001$).

Literatürde IFN kullanımı ile nesnel PSG verileri arasındaki bağı inceleyen çalışmalar nadirdir. 2010'da Mendozzi ve ark tarafından 42 MS hastasında yapılan aktigrafi verilerine dayanan bir çalışmada; haftada 3 gün IFN- β , haftada 1 gün IFN- β , glatiramer asetat kullanan hasta gruplarıyla IMT tedavisi almayan hastalar karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda IFN- β enjeksiyonu uygulanan gecelerin 2/3'ünde diğer gecelere göre uyku etkinliğinin ortalama %5 azaldığı belirtilmiştir. Glatiramer asetat kullanan hastalarda da kullanmayanlara göre uyku etkinliğinde azalma kaydedilmiştir (83). 2012'de Braley ve ark. tarafından 48 MS hastası ile yapılan bir başka çalışmada, genel olarak IMT kullanımının PSG verilerine etkisine bakılmış IMT alan hastalarda

yalnızca apne-hipopne indeksinin azaldığı, diğer parametrelerde değişiklik olmadığı ifade edilmiştir (54).

Sadece IFN kullanımı ile ilgili olarak 2010 yılında Raison ve ark. tarafından, önceden uyku bozukluğu yakınması dile getirmeyen 31 Hepatit C hastasında IFN-alfa kullanımının PSG parametrelerine etkisine bakıldığı bir çalışmada; IFN kullanan grupta uyku etkinliğinin ve N3 derin uyku süresinin azaldığı, REM latansı ve N2 uyku süresinin arttığı gösterilmiştir (131). Bu zayıf veriler bu konuda yorum yapmayı güçleştirmektedir. IFN kullanımı ile PSG verileri arasında sağlıklı bir ilişki kurulabilmesi için IFN kullanımı standardize edilmiş geniş hasta popülasyonları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Yaptığımız çalışmada kliniğimize yorgunluk ve uyku bozukluğu yakınması ile başvuran MS hastalarında sıkça görülen uyku bozuklukları sırası ile insomni tabloları, uykuda solunum bozuklukları ve uykuda hareket bozuklukları olarak belirlenmiştir. Literatürde pek çok çalışma (73,74) ile uyumlu bulunmuştur. Uyku bozukluğu yakınması olan MS hastalarının PSG ile değerlendirilmesi ve gerekirse uyku hastalıkları uzmanına yönlendirilmesi hastaların yaşam kalitesi üzerine önemli katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda çeşitli uyku bozukluğu yakınmaları ile başvuran MS hastalarının yaşam kalitesi ölçeklerinin toplum ortalamasına göre anlamlı ölçüde azalmış olduğu görüldü. Bu durumun yalnızca MS hastalığı mı yoksa MS ve uyku bozukluğu birlikteliğinden mi kaynaklandığının ayırt edilmesi çalışmamız perspektifinden bakıldığında güçtür. Fakat uyku bozukluğu olan ve olmayan MS hastaları ile yapılan diğer çalışmalar uyku bozuklukları faktörünün negatif etkisini ortaya koymaktadır.

2012'de Trojan ve ark. tarafından herhangi bir uyku bozukluğu olmayan MS hastası ile yapılan PSG ve SF-36 tabanlı bir çalışmada; uyku dönem değişiklikleri, uyanma sayıları, N1 uyku süresi, apne-hipopne indeksi ve total aurosas indeksi değerlerinin SF-36 mental bileşen ortalaması (MCS) ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada TST, EFF ve R uyku süresinin MCS ile doğru orantılı olduğu

gösterilmiş, fiziksel bileşen ortalaması olan PCS ile herhangi bir PSG parametresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (127).

Biz çalışmamızda PCS yüksek değerlerin PSG'de N3 derin uyku süresi ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğunu gösterdik ($p<0.001$). Bu sonuç derin uykunun fiziksel yeterlilik sağlamada önemli olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda MCS ile herhangi bir parametre arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca polisomnografik değerlendirme sonucu uykusu normal ya da patolojik olarak değerlendirilen MS hastalarının yaşam kalitesi mental bileşen ortalaması arasında yine anlamlı bir farklılık saptanmadı.

MS hastalarında santral yorgunluk ve uyku bozuklukları yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan, doğru tanınırsa sıklıkla tedavi edilebilir sorunlardır. Sık karşılaşılan sorunların tedavi yönetimi önemlidir. Bu duruma yol açabilecek mesane disfonksiyonları, spastisite, nöropatik ağrı, ilaç yan etkileri, depresyon ve anksiyete gibi durumların öncelikli tedavisi planlanmalı, primer uyku bozukluklarının medikal tedavisi daha sonraki aşamada değerlendirilmelidir.

Yapılan çalışmalar (132) göstermiştir ki, MS'de uyku bozukluklarını sadece medikal ajanlarla tedavi etmek istenen sonucu sağlayamamaktadır. Uyku hijyeni, yaşam tarzı değişiklikleri, uyku öncesi germe gevşeme teknikleri, uyku kısaltma tedavileri, primer veya elektromiyografik biyo-feedback, kognitif davranışsal terapi uygulanabilir tedaviler olarak akılda tutulmalıdır.

Yaptığımız çalışma uyku bozukluğu yakınması olan daha dar bir hasta grubunda yapılmıştır. Rastgele belirlenmiş geniş çaplı MS tanılı hasta popülasyonları ile kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca öznel ölçeklerin kullanıldığı çalışmalarda hastaların kognitif ölçümlerinin yapılması ve sonuçların buna göre değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamız hastaları bu yönden değerlendirmemiştir.

Multiple Skleroz, hastaları birçok yönden olumsuz etkileyen, hastalığın her aşamasında yaşam kalitesini bozan ve klinisyen tarafından değerlendirilirken multidisipliner yaklaşımla ele alınması gereken bir

hastalıktır. MS hastalarının karşılaştığı sorunların çözümü için ilk ve en önemli strateji, poliklinikte hastalara yeteri kadar zaman ayırıp yakınmalarını iyi dinlemektir. Tedavi veren hekimin farkındalığı hastalığın morbiditesi üzerine büyük oranda olumlu katkı yapacaktır.



KAYNAKLAR

1. Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dörr J, et al. Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*.2012; 69:739–45.
2. Borisow N, Döring A, Pfueller CF, et al. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy. *EPMA J*.2012;3:1-9.
3. Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PLoS One*.2009;4:e4565.
4. Veauthier C. Sleep disorders in multiple sclerosis. Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*.2015;15:21-31
5. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, et al. Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology*.1988;45(4):435-7.
6. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, 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;48:156–7.
7. Flachenecker P, Bihler I, Weber F, et al. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler*.2004;10:165–9.
8. Tartaglia M, Narayanan S, Francis S, et al. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*.2004;61:201–7.
9. Krupp L, Larocca N, Muir-Nash J, Steinberg A. The Fatigue Severity Scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*.1989;46:1121–3.
10. Ohayon MM and Maurice M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep medicine reviews*.2002;6.2:97-111.
11. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*.1993;328(17):1230-5.
12. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, et al. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Archives of internal medicine*.2004;164(2):196-202.
13. Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, et al. Prevalence of ‘poor sleep’ among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep medicine*.2009;10: 26-34.
14. Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*.2008;31(7):944-52.
15. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, et al. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*.2004;61:525-8.

16. Kaynak H, Altintas A, Kaynak D, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*.2006;13:1333-9.
17. Brockington CF. World health. Harmondsworth: Penguin Books Ltd., Middx. World health;1958.
18. Patti F, Cacopardo M, Palermo F, et al. Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*.2003;211:55–62.
19. The FAMS study group. Predictors of quality of life among patients with multiple sclerosis: an Italian cross-sectional study. *J Neurol Sci*.2007;252:121–9.
20. Busche KD, Fisk JD, Murray TJ, Metz LM. Short term predictors of unemployment in multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci*.2003;30:137–42.
21. Vermersch P, de Seze J, Delisse B, Lemaire S, Stojkovic T. Quality of life in multiple sclerosis: influence of interferon-beta1a (Avonex) treatment. *Mult Scler*.2002;8:277–81.
22. Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*.2002;9:49–502.
23. Miller DM, Rudick RA, Baier M, et al. Factors that predict health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*.2003;9:1–5.
24. Nortvedt M, Riise T, Myhr KM, Landt blom AM, Bakke A, Nyland HI. Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual and bladder dysfunction. *Mult Scler*.2001;7:231–5.
25. Simone IL, Ceccarelli A, Tortorella C, et al. Influence of Interferon beta treatment on quality of life in multiple sclerosis patients. *Health Qual Life Outcomes*.2006;4:96.
26. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis:an overview. *Brain Pathology*.2007;17:210-8.
27. Palace J. Making the Diagnosis of Multiple Sclerosis.*J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2001;71(suppl II):3–8.
28. Marcus K, Elaine K, Peter R, Helen T. The Natural History of Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2010;8:1039-43.
29. Hilas O, Priti N, Pate L, Sum L. Disease Modifying Agents for Multiple Sclerosis. *The Open Neurology Journal*.2010;4:15-24.
30. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*.2011;69:292–302.
31. Emre M. (Çeviren) Adams and Victor's Principles of Neurology. 8.baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi;2006.
32. Beyazova M, Kutsal YG. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi;2011.
33. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*.2014;27(3):246-59.
34. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*.2005;4:643–52.

35. Soyuer F, Mirza M, Öztürk A. Multiple Skleroz'da Yaşam Kalitesi Üzerine Yorgunluk ve Yetersizliğin Etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2005;27(4):147-51.
36. Veauthier C, Paul F. Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. *Sleep medicine*.2014;15(1):5-14.
37. Broch L. *Ordinary Workers, Vichy and the Holocaust: French Railwaymen and the Second World War (Vol. 44)*. Cambridge: Cambridge University Press; 2016
38. American Association for the Advancement of Science. Fatigue of sight. *Science*.1889;311:41-41.
39. Thorndike E. Mental fatigue due to school work. *Science*.1899;9:862-64
40. Lee FS. The effects of temperature and humidity on fatigue. *American Journal of Public Health*.1912;2(11): 863-70.
41. Klenner FR. Fatigue, normal and pathological, with special consideration of myasthenia gravis and multiple sclerosis. *Southern medicine and surgery*.1949;111(9):273-77.
42. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, Washington (DC): Paralyzed Veterans of America;1998.
43. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci*.2002;205:51–8
44. Krupp L. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Mult Scler*.2006;12:367-8.
45. Lerdal A, Celius E, Krupp L, et al. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*.2007;14:1338–43
46. Yvonne B, Annelien A, Raymond MH, et al. The Psychology of Fatigue in Patients With Multiple Sclerosis: A Review. *Journal of Psychosomatic Research*.2009;66:3–11.
47. Dobryakova E, Genova HM, DeLuca J, Wylie GR. The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders. *Frontiers in neurology*.2015;6(52):1-8
48. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*. 2000;179:34–42.
49. Chaudhuri A, Behan PO. In vivo magnetic resonance spectroscopy in chronic fatigue syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;71(3):181–3.
50. Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. The representation of inflammatory signals in the brain—a model for subjective fatigue in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*.2014;5(264):1-9
51. Maes M, Berk M, Goehler L, et al. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med*.2012;10:66-85
52. Tiffany JB, Ronald DC. Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep*.2010 33(8):1061-7.

53. Lauren B, Living W. With MS: Managing fatigue. State University of New York at Stony Brook Multiple Sclerosis Center Stony Brook, New York. 2002;9-11.
54. Braley T, Chervin R, Segal B. Fatigue, tiredness, lack of energy, and sleepiness in multiple sclerosis patients referred for clinical polysomnography. *Mult Scler Int.*2012; 673936.
55. Chervin R. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest.*2000;118:372-9.
56. Claros-Salinas D, Bratzke D, Greitemann G, et al. Fatigue-related diurnal variations of cognitive performance in multiple sclerosis and stroke patients. *J Neurol Sci.*2010;295:75–81.
57. Feys P, Gijbels D, Romberg A, et al. Effect of time of day on walking capacity and self-reported fatigue in persons with multiple sclerosis: a multicenter trial. *Mult Scler.*2012;18:351–7.
58. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int. J Rehabil Res.*2007; 30(1): 81-5.
59. Anjali S. Fatigue in Multiple Sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin.*2009;20:363-72.
60. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed: Diagnostic and Coding Manual. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
61. Lévy P, Viot-Blanc V, Pépin J. Sleep disorders and their classification- An Overview. In: Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK (Eds). *Sleep Apnea Current Diagnosis and Treatment.* 1st ed. Switzerland: S Karger AG; 2006;35:1-12.
62. Ohayon MM. Epidemiological overview of sleep disorders in the general population. *Sleep Medicine Research (SMR).*2011;2(1):1-9.
63. İzci B, Ardiç S, Fırat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath.*2008;12:161-8.
64. MacLean AW, Fekken GC, Saskin P, Knowles JB. Psychometric evaluation of the Stanford Sleepiness Scale. *J Sleep Res.*1992;1:35-9
65. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med.*2008;4:563-71.
66. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth.* 2010;57:423-38.
67. Senthilvel E, Auckley D, Dasarathy J. Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *J Clin Sleep Med.*2011;7:41-8.
68. Yosunkaya Ş. Polisomnografi: Tanımlar ve Endikasyonlar. *Solunum.* 2013;15:1-4.
69. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for. *Sleep* 2005;28:499-521.

70. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, et al. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *American Academy of Sleep Medicine Review Paper. Sleep.*2003;26(3):342-92.
71. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev.*2005;9(4):269–310.
72. Veauthier C, Radbruch H, Gaede G, et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler.*2011;17(5):613–22
73. Braley TJ, Chervin RD. A practical approach to the diagnosis and management of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders.*2015; 1-17.
74. Stanton B, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.*2006;12:481–6.
75. Braley T, Segal B, Chervin R. Obstructive sleep apnea and fatigue in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med.*2014;10:155–62.
76. Brass SD, Li CS, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med.*2014;10(9):1025–31.
77. Leonavicius R, Adomaitiene V. Features of sleep disturbances in multiple sclerosis patients. *Psychiatr Danub.*2014; 26(3): 249–55.
78. Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, et al. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol.*1994;34:320–3.
79. Morin C, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.*2011;34:601–8.
80. Byerley W, Reimherr F, Wood D, Grosser BI. Fluoxetine, a selective serotonin uptake inhibitor, for the treatment of outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol.*1988;8:112–5.
81. Bliwise D, Zhang R, Kutner N. Medications associated with restless legs syndrome: a case-control study in the US Renal Data System (USRDS). *Sleep Med.* 2014;15:1241–5.
82. Jankovic S. Injectable interferon beta-1b for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *J Inflamm Res.*2010; 3:25–31.
83. Mendozzi L, Tronci F, Garegnani M, Pugnetti L. Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic immunomodulant therapy: an actigraphic study. *Mult Scler.*2010;16: 238–47.
84. Nadjar Y, Coutelas E, Prouteau P, et al. Injection of interferon-beta in the morning decreases flu-like syndrome in many patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.*2011;113:316–22.
85. Allen R, Picchiatti D, Hening W, Trenkwalder C, Walters A, Montplaisi J. 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;4:101–19.

86. Hening W, Allen R, Tenzer P, Winkelman J. Restless legs syndrome: demographics, presentation, and differential diagnosis. *Geriatrics*. 2007;62:26–29.
87. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14:534–9.
88. Deriu M, Cossu G, Molari A, et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis: a case-control study. *Mov Disord*. 2009;24:697–701.
89. Rothdach A, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly*. *Neurology*. 2000;54:1064–8.
90. Chesson AL Jr, Hartse K, Anderson W, et al. Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 2000;23:237–41.
91. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*. 1997;12:61–5.
92. Winkelmann J, Polo O, Provini F, et al. Genetics of restless legs syndrome (RLS): state-of-the-art and future directions. *Mov Disord*. 2007;22(Suppl. 18):S449–58.
93. Pichler I, Hicks A, Pramstaller P. Restless legs syndrome: an update on genetics and future perspectives. *Clin Genet*. 2008;73:297–305.
94. Allen R, Barker P, Wehrl F, Song H, Earley C. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2001;56:263–5.
95. Connor J, Boyer P, Menzies S, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*. 2003;61:304–9.
96. Frauscher B, Loscher W, Hogl B, Poewe W, Kofler M. Auditory startle reaction is disinhibited in idiopathic restless legs syndrome. *Sleep*. 2007;30:489–93.
97. Bassetti C, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess C. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol*. 2001;45:67–74.
98. Benes H. and Kohnen R. Validation of an algorithm for the diagnosis of restless legs syndrome: the Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI). *Sleep Med*. 2009;10:515–23.
99. Peppard P, Young T, Barnett J, Palta M, Hagen E, Hla K. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006–14.
100. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High Stop-Bang Score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. 2012;108:768–75.
101. Fogel R, Trinder J, White D, et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol*. 2005; 564:549–62.

102. Jordan A. and White D. Pharyngeal motor control and the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;160:1–7.
103. Dyken M. and Im K. Obstructive sleep apnea and stroke. *Chest.* 2009;136:1668–77.
104. Ohayon M, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Smirne S, Castronovo V. Frequency of narcolepsy symptoms and other sleep disorders in narcoleptic patients and their first-degree relatives. *J Sleep Res.* 2005;14:437–45.
105. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet.* 2007;369:499–511.
106. De La Herran-Arita A, Kornum B, Mahlios J, et al. CD4+ T cell autoimmunity to hypocretin/orexin and crossreactivity to a 2009 H1N1 influenza A epitope in narcolepsy. *Sci Transl Med.* 2013; 5:216ra176.
107. Hayduk R, Flodman P, Spence M, Erman M, Mitler M. HLA haplotypes, polysomnography, and pedigrees in a case series of patients with narcolepsy. *Sleep.* 1997;20:850–7.
108. Lin L, Hungs M, Mignot E. Narcolepsy and the HLA region. *J Neuroimmunol.* 2001;117:9–20.
109. Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet F, Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep.* 1997;20:1012–20.
110. Overeem S, Black J, Lammers G. Narcolepsy: immunological aspects. *Sleep Med Rev.* 2008;12:95–107.
111. Ohayon M, Caulet M, Priest R. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry.* 1997;58:369–76
112. Postuma R, Gagnon J, Vendette M, Fantini M, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009;72:1296–1300.
113. Tippmann-Peikert M, Boeve B, Keegan B. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;66:1277–9.
114. Ağargün MY, Çilli AS, Kara H, Bilici M, Epworth Uykululuk Ölçeği'nin Geçerliliği ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1999;10(4): 261-7.
115. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg.* 1996;7:107–15.
116. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikoloji Derg.* 1989;7:13-22.
117. Ulusoy M. Beck Anksiyete Ölçeğinin Psikometrik Özellikleri (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi;1993.
118. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonu'nun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12:102-6.
119. Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kıvırcık B, Alptekin K. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC public health.* 2006; 6(1):1-8.

120. Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: Definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*.2003;17:225-34.
121. Chen JH, Liu XQ, Sun HY, et al. Sleep disorders in multiple sclerosis in China: clinical, polysomnography study, and review of the literature. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2014;31(4):375-381.
122. Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M, et al. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*.2010;1-7
123. Minden SL. Mood Disorders in Multiple Sclerosis: Diagnosis and Treatment. *Journal of NeuroVirology*.2000;6:160-7.
124. Schreiber K, Oturai AB, Ryder LP, Madsen HO, Jørgensen OS, Svejgaard A, Sorensen PS. Disease severity in Danish multiple sclerosis patients evaluated by MRI and three genetic markers (HLA-DRB1* 1501, CCR5 deletion mutation, apolipoprotein E). *Multiple sclerosis*.2002;8(4):295-8.
125. Beer S, Khan F, Kesselring J. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *Journal of neurology*.2012;259(9):1994-2008.
126. Dettmers C, DeLuca J. Editorial: Fatigue in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*. 2015; 6(266).
127. Trojan D, Kaminska M, Bar-Or A, et al. Polysomnographic measures of disturbed sleep are associated with reduced quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*.2012;316:158–63.
128. Neau JP, Paquereau J, Auché V, et al. Sleep disorders and multiple sclerosis: a clinical and polysomnography study. *Eur Neurol*. 2012;68:8–15.
129. Dresler M, Genzel L, Kluge M, et al. Off-line memory consolidation impairments in multiple sclerosis patients receiving high-dose corticosteroid treatment mirror consolidation impairments in depression. *Psychoneuroendocrinology*.2010;35:1194–202.
130. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, et al. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*.2008;14:1127–30.
131. Raison CL, Rye DB, Woolwine BJ, Vogt GJ, Bautista BM, Spivey JR, Miller AH. Chronic interferon-alpha administration disrupts sleep continuity and depth in patients with hepatitis C: association with fatigue, motor slowing, and increased evening cortisol. *Biological psychiatry*.2010;68(10):942-9.
132. Łabuz-Roszak B, Kubicka-Bączek K, Pierzchała K, Machowska-Majchrzak A, Skrzypek M. Fatigue and its association with sleep disorders, depressive symptoms and anxiety in patients with multiple sclerosis. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2012;46(4):309-17.

EKLER

EK-1: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (Extended Disability Status Scale - EDSS)

EK-2: Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ)

EK-3: Epworth Uykululuk Skalası (EUS)

EK-4: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

EK-5: Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Klinik Tanı Kriterleri

EK-6: BECK Depresyon Ölçeği (BECK-D)

EK-7: BECK Anksiyete Ölçeği (BECK-A)

EK-8: SF 36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF36)

EK-1 GENİŞLETİLMİŞ ENGELLİLİK DURUM ÖLÇEĞİ
(Extended Disability Status Scale – EDSS)

- 0:** Normal nörolojik bulguları içerir (işlevsel sistemlerde tüm dereceler 0).
- 1.0:** Özürlülük yok ve minimal anormal muayene bulgusu var.
- 1.5:** Özürlülük yok; bir işlevsel sistemden daha fazlasında minimal bulgu var.
- 2.0:** Bir işlevsel sistemde minimal özürlülük mevcut.
- 2.5:** İki işlevsel sistemde minimal özürlülük.
- 3.0:** Bir işlevsel sistemde orta derecede özürlülük veya üç yada dört işlevsel sistemde özürlülük var, tamamen yardımsız yürüyebiliyor.
- 3.5:** Tamamen yardımsız yürüyebiliyor fakat bir işlevsel sistemde orta derecede özürlülük ve bir veya iki işlevsel sistemde 2. derece; ya da iki işlevsel sistemde 3. derece; ya da beş işlevsel sistemde 2. derece (diğerleri 0 yada 1) .
- 4.0:** Tamamen yardımsız yürüyebiliyor; bir işlevsel sistemde 4. derece özürlülük olmasına rağmen, kendine yeterli ve günde 12 saat yatak dışında geçiriyor, (diğerleri 0 ve 1) ya da önceki adımlarda sınırları geçmeyen kombinasyonlar; yardımsız ya da dinlenmeden 500 metre yürüyebiliyor.
- 4.5:** Tamamen yardımsız yürüyebiliyor; günün büyük bir bölümünde ayakta; tüm gün çalışabiliyor; tüm aktiviteler açısından bazı sınırlamaları olabilir ya da minimal yardım gerekebilir; bir işlevsel sistemde 4. derece özürlülükle karakterize (diğerleri 0 ve 1) ya da önceki adımlarda sınırları geçmeyen kombinasyonlar; yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebiliyor.
- 5.0:** Tam gün çalışmasını da içererek tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürlülük; yardımsız ya da dinlenmeden 200 metre yürüyebilir; genel işlevsel sistemlerden birinde 5. derece (diğerleri 0 yada 1) yada 4. adımı geçecek biçimde daha düşük derecede bir kombinasyon.
- 5.5:** Yardımsız ya da dinlenmeden 100 metre yürüyebilir; tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürlülük; genel işlevsel sistemlerden birinde 5. Derece (diğerleri 0 ya da 1) ya da 4. adımı geçecek biçimde daha düşük derecede bir kombinasyon.

6.0: Dinlenmeli ya da dinlenmeden aralıklı ya da tek taraflı sürekli yardım ile 100 metre yürüebilir; genel işlevsel sistemlerde iki işlevsel sistemden fazlasında 3. derecenin üzerinde özürlülük.

6.5: Dinlenmeden 20 metre yürümek için sürekli ve iki taraflı yardım gerekir; genel işlevsel sistemlerde iki işlevsel sistemden fazlasında 3. derecenin üzerinde özürlülük.

7.0: Yardımla bile yaklaşık 5 metre yürüyemez; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; standart tekerlekli sandalyeyi kendi yürütebilir; günde 12 saate yakın tekerlekli sandalyededir; genel işlevsel sistemlerde bir işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürlülük; seyrek olarak yalnızca piramidal sistemde 5. derece.

7.5: Birkaç adım atamaz; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; ulaşım için yardıma gereksinim duyabilir; tekerlekli sandalyeyi götürebilir fakat standart bir tekerlekli sandalyede tam gün kalamaz; motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir; genel işlevsel sistemlerde bir işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürlülük.

8.0: Temel olarak yatağa, bir sandalyeye ya da tekerlekli sandalyeye bağlıdır fakat günün çoğunu yatağın dışında geçirebilir; kişisel bakım işlevlerinin birçoğunu yapabilir; kollarını etkin kullanabilir; genel işlevsel sistemlerde birkaç işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürlülük.

8.5: Temel olarak günün büyük bir bölümünde yatağa bağlıdır; kişisel bakım işlevlerinin bazılarını yapabilir; kollarını bir miktar etkin kullanabilir; genel işlevsel sistemlerde birkaç işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürlülük.

9.0: Çaresiz ve yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir; genel işlevsel sistemlerin çoğunda en az 4. derecede özürlülük.

9.5: Tamamen çaresiz ve yatağa bağımlı; etkin biçimde iletişim kuramaz ya da yemek yiyemez/yutamaz; genel işlevsel sistemlerin hemen hepsinde en az 4. derecede özürlülük.

10.0: Solunum paralizisi, bilinmeyen nedenli koma ya da tekrarlayan epileptik nöbetler sonucu MS nedenli ölüm.

EK-2**YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ****Hastanın Adı-Soyadı:****Tarih:**

Bugünde dahil olmak üzere geçen ay içerisinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun seçeneğin solundaki parantezin içine (X) işareti koyunuz.

		Kesinlikle katılmıyorum 1	Katılmıyorum 2	Katılmama eğilimindeyim 3	Kararsızım 4	Katılma eğilimindeyim 5	Katılıyorum 6	Kesinlikle katılıyorum 7
1	Yorgun olduğumda motivasyonum azalır.							
2	Egzersiz beni yorar.							
3	Kolay yorulurum.							
4	Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.							
5	Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.							
6	Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmemi engeller.							
7	Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmeyi etkiler.							
8	Yorgunluk, beni yetersiz bırakan en önemli 3 şikayetten birisidir.							
9	Yorgunluk, aile ya da sosyal yaşantımı etkiler							
TOPLAM								

EK-3**EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ**

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih:

Aşırı yorgun olmadığınız bir günde aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir? 0-3 arasında puanlayınız.

0: Uykuya dalma olasılığı hiç yoksa

1: Uykuya dalma olasılığı düşükse

2: Orta olasılıkla uykuya dalma varsa

3: Yüksek olasılıkla uykuya dalma varsa

DURUMLAR		PUAN
1	Oturur durumda gazete veya kitap okurken	
2	Televizyon seyredirken	
3	Pasif olarak toplum içinde otururken (tiyatro, toplantı vb)	
4	Aralıksız 1 saat araç yolculuğu yaparken	
5	Öğleden sonra uzanınca	
6	Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra otururken	
7	Birisi ile konuşurken	
8	Araç kullanırken, birkaç dakika trafik durduğunda (kırmızı ışık, trafik sıkışıklığı)	
TOPLAM		

EK-4**PITTSBURG UYKU KALİTESİ ÖLÇEĞİ**

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih:

Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

SORULAR					YANIT
1	Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?				
2	Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre kaç dakikadır?				
3	Genellikle sabah kaçta uyanırsınız?				
4	Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır? (yatakta geçen süre değil, uyku süresi)				
5	Geçen ay içerisinde kötü uyudum çünkü...	Hiç yok (0)	Haftada 1'den az (1)	Haftada 1-2 kez (2)	Haftada 3 veya fazla (3)
	a) 30 dakika içinde uykuya dalamadım.				
	b) Uykunun ortasında ya da sabah çok erken uyandım.				
	c) Banyoyu kullanmak zorunda kaldım.				
	d) Rahat nefes alamadım.				
	e) Şiddetli horladım veya öksürdüm.				
	f) Soğuk hissettim.				
	g) Sıcak hissettim.				
	h) Kötü rüya gördüm.				
	i) Ağrım oldu.				
	j) Diğer nedenler.				
6	Geçen ay içerisinde uykuya yardım için ne sıklıkta ilaç kullandınız?				
7	Geçen ay içerisinde ne sıklıkta; uyanırken araç kullanma, yemek yeme ve sosyal aktivitelerde uykululuk sebebi ile zorluk çektiniz?				
8	Geçen ay içerisinde ne sıklıkta isteksizlik hissettiniz?				
9	Geçen ay içerisinde genel olarak uyku kaliteniz için ne yorum yaparsınız?	Çok iyi (0)	Oldukça iyi (1)	Oldukça kötü (2)	Çok kötü (3)

EK-5**BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ****Hastanın Adı-Soyadı:****Tarih:**

Son bir haftadır kendinizi nasıl hissediyorsunuz? Her maddenin 4 yanıtını da okuyup en uygununu işaretleyiniz.

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

EK-6**BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ****Hastanın Adı-Soyadı:****Tarih:**

Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin bugün dahil son 1 haftadır sizi ne kadar rahatsız ettiğini uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

		Hiç	Hafif düzeyde (Beni pek etkilemedi)	Orta düzeyde (Hoş değildi ama Katlanabildim)	Ciddi düzeyde (Dayanmakta çok zorlandım)
1	Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2	Sıcak/ ateş basmaları				
3	Bacaklarda halsizlik, titreme				
4	Gevşeyememe				
5	Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6	Baş dönmesi veya sersemlik				
7	Kalp çarpıntısı				
8	Dengeyi kaybetme duygusu				
9	Dehşete kapılma				
10	Sinirlilik				
11	Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12	Ellerde titreme				
13	Titreklik				
14	Kontrolü kaybetme korkusu				
15	Nefes almada güçlük				
16	Ölüm korkusu				
17	Korkuya kapılma				
18	Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19	Baygınlık				
20	Yüzün kızarması				
21	Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				
TOPLAM					

EK-7**YAŞAM KALİTESİ (SF36) FORMU****Adı-Soyadı:****Tarih:****1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz ?**

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır.

Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır ? Öyleyse ne kadar ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling, golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı? Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	EVET	HAYIR
a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti	1	2
b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı? Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	EVET	HAYIR
a. İş yada diğer aktivitelere ayırdığınız süreden kesilme	1	2
b. İsteddiğinizden daha az kısım tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama	1	2

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşlarınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu? Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta derecede	3
Biraz	4
Oldukça	5

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz? Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5
Çok şiddetli	6

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?
Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.
Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Her zaman	Çoğu zaman	Bir kısım	Bazen	Çok nadir	Hiçbir zaman
a. Kendinizi capcanlı hissediyor musunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyor musunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6
f. kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalışmam süresince ilgi, bilgi ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ömer Faruk TURAN'a; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşmanın ötesinde bana her zaman ikinci bir aile olan hocalarım Prof. Dr. İbrahim BORA, Prof. Dr. Mehmet ZARİFOĞLU, Prof. Dr. Mustafa BAKAR, Prof. Dr. Necdet KARLI, Doç. Dr. Sevda ERER ÖZBEK, Doç. Dr. Özlem TAŞKAPILIOĞLU'na; sadece tez çalışmamda değil; dört yıl boyunca gece gündüz demeden, herkes ve her şey için telefonun hemen diğer ucunda olan Uzm. Dr. Aylin BİCAN DEMİR'e; tez çalışmama olan katkıları sebebiyle uyku teknisyenleri Filiz YILMAZ ve Ramazan ERDOĞAN'a; Uzmanlık eğitimim süresince yaptığım rotasyonlarda bana farklı bakış açıları kazandıran, Psikiyatri Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Radyoloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı öğretim üyesi ve çalışanlarına; birlikte çalışmanın onurunu yaşadığım özverili araştırma görevlisi arkadaşlarıma; Nöroloji Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm hemşire, psikolog, teknisyen, tıbbi sekreter ve personelin şahsında çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca; beni insan ve sanat sevgisi, vicdan ve sorumluluk duygusu ile yetiştiren, doktor olduğumu göremeden aramızdan ayrılan sevgili annem Ayfer SIVACI'ya, uzun eğitim ve öğretim hayatım süresince, bu günlere gelmemdeki büyük emek ve özverileri ile daima yanımda olan ablam Özgen YATMAN'a, ağabeyim Uzm. Dr. Murat YATMAN'a, kardeşim Ahmet Enver SIVACI ve tezim için yardımlarını esirgemeyen eşi Seda SIVACI'ya; bana olan inanç ve desteklerini yıllardır her an yanımda hissettiğim sevgili dostlarım Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÜNÜBOL ve Uzm. Dr. Çağatay ÇELİK'e; beni damattan öte bir evlat olarak gören ikinci ailem YORULMAZ ailesi'ne; ve son olarak benden sevgisini ve desteğini hiçbir koşulda esirgemeyen, iyi günde ve kötü günde, hastalıkta ve sağlıkta hep yanımda olan biricik eşim Uzm. Dr. Fatma Nadide SIVACI'ya teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Gaziantep'te dünyaya geldim. İlköğrenimimi Gaziantep Kolej Vakfı Özel İlkokulu (1985-1988) ve Akyol İlköğretim Okulu'nda (1988-1990), ortaöğrenimimi Gaziantep Anadolu Lisesi'nde (1990-1994) ve lise öğrenimimi Gaziantep Vehbi Dinçerler Fen Lisesi'nde (1994-1997) tamamladım.

1997 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. Temel tıp eğitimimi burada tamamladım (1997-2003). 2002 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi temsilcisi seçilerek öğrenci konseyinde görev aldım. Mezuniyet sonrası sırasıyla Belek Sun Zeynep Resort Hotel, Kemer Alatiya Village, The Maxim Resort Hotel, Orange County Resort Hotel ve Kemer Resort Hotel'de işyeri ve turizm hekimlikleri yaptım (2003-2008).

2008 yılında 325. Dönem asteğmen aday öğrencisi olarak Samsun Sahra Sıhhiye Okulu'nda başladığım vatani görevimi, Gelibolu 42. Bakım Merkezi'nde teğmen rütbesi ile 2009 yılında tamamladım.

2010-12 yılları arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştım. 2012 yılında "Hints of Life" (Hayatın İpuçları) isimli Avrupa Birliği projesi kapsamında, genç nüfusa sağlık eğitimi verilmesi konularında uluslararası proje yürütücüsü ve eğitmen olarak görev aldım.

2012 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu görevimi sürdürmekteyim.