



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

YORGUNLUĞU OLAN MULTİPLE SKLEROZLU HASTALARDA
MODAFİNİLİN KLİNİK VE NÖROFİZYOLOJİK TESTLER ÜZERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Özlem AKDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2006



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

YORGUNLUĞU OLAN MULTİPLE SKLEROZLU HASTALARDA
MODAFİNİLİN KLİNİK VE NÖROFİZYOLOJİK TESTLER ÜZERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Özlem AKDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk TURAN

BURSA - 2006

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	38
SONUÇLAR.....	43
EKLER.....	44
KAYNAKLAR.....	58
TEŞEKKÜR.....	70
ÖZGEÇMİŞ.....	71

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, yorgunluğu olan Multiple skleroz'lu (MS) hastalara uygulanan modafinil tedavisinin klinik ve nörofizyolojik testler üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinde Mc Donald's kriterlerine göre MS tanısıyla takip edilen hastalardan yorgunluk şikayeti olan ve Yorgunluk Değerlendirme Skalası (YDS) 36 ve üstünde puan alan, Beck Depresyon Envanterine göre 16 ve altında puan alan, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinde patoloji saptanmayan ve sistemik hastalığı olmayan 16'sı kadın 2'si erkek toplam 18 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların nörolojik muayeneleri yapılarak, genişletilmiş yetersizlik durum skalası (EDSS), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ve MS Yaşam Kalitesi Ölçeği-54 (MSQoL-54) değerlendirildi. Nörofizyoloji laboratuvarında Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyel (SEP), Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP), Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyel (BAEP) ve Görsel Olaya İlişkin Endojen Potansiyel (Görsel P300) uygulanan hastalara hemen sonrasında Modafinil 100 mg ilk 1 hafta 1x1 tablet (sabah), sonraki haftalar 2x1 tablet (sabah ve öğlen dozunda) şeklinde tedavi başlandı. Tedavilerinin 6. haftası sonunda hastalar polikliniğimize davet edilerek nörolojik muayeneleri, EDSS, YDS, YŞÖ, MSQoL-54, SEP, VEP, BAEP ve Görsel P300 tekrarlandı.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesi YDS ve YŞÖ toplam skorları, tedavi sonrasındaki değerlerle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. YŞÖ'nün her 3 alt boyutu (bilişsel, fiziksel ve sosyal) ayrı ayrı değerlendirildiğinde modafinil tedavisi sonrasında skorlarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Modafinil tedavisinin MSQoL-54 ile değerlendirilen yaşam kalitesini düzelttiği saptandı. MS hastalık atak sayısı ile YŞÖ'nin her 3 alt boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların modafinil tedavisi öncesi YDS skorları ile EDSS ve Beck depresyon envanteri skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Beck Depresyon Envanteri Skoru ile YŞÖ'nün sosyal boyut alt grubu arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı korelasyon mevcuttu.

Hastaların nörofizyoloji laboratuvarında yapılan SEP, VEP, BAEP Görsel P300 testlerinden elde edilen ortalama değerler modafinil tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, değerler arasında anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda MS'in en sık semptomlarından biri olan yorgunluk semptomunun tedavisinde kullanılan modafinilin, hastaların klinik olarak yorgunluk semptomuna ve MS yaşam kalitesine olumlu etkisi olduğunu, ancak tedavinin hastaların nörofizyoloji laboratuvarında değerlendirilen uyarılmış potansiyel yöntemleri (BAEP, SEP, VEP, P300) üzerine etkisi olmadığını saptadık.

Anahtar kelimeler: multiple skleroz, yorgunluk, modafinil, uyarılmış potansiyel, yorgunluk değerlendirme ölçeği

SUMMARY

Effects of Modafinil Therapy on Clinical and Neurophysiological Tests of Multiple Sclerosis (MS) Patients with Fatigue

Aim: In our study, we investigated the effects of modafinil therapy on clinical and neurophysiological tests of Multiple Sclerosis (MS) patients with fatigue.

Methods and materials: The study was performed on 18 MS patients (16 female, 2 male) at Uludağ University Medical Faculty Neurology department, who are followed up according to McDonald's criteria, who had 36 points or above based on the fatigue severity scale (FSS), whose Beck depression inventory points were 16 and below, whose thyroid, liver and renal functions were evaluated as normal, and who had no systemic disorder. All patients went under neurological examination and their expanded disability status scale (EDSS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) and multiple sclerosis quality of life (MSQoL-54) were evaluated. Somatosensory evoked potential (SEP), visual evoked potential (VEP), brainstem auditory evoked potential (BAEP), visual event related evoked potential (visual P300) were performed in our neurophysiology laboratory. After that the patients were given modafinil 100 mg 1x1 (morning) for 1 week, the following weeks 2x1 (morning and noon). At the end of the 6 weeks of therapy the patients were called to the neurology polyclinic, and their neurological examinations, EDSS, FSS, MFIS, MSQoL-54, SEP, VEP, BAEP and visual P300 were repeated.

Results: When the patients' previous and subsequent FSS and MFIS total scores were compared, a significant statistical difference was found. When all 3 subgroups of MFIS (consciousness, physical and social) were evaluated after the modafinil therapy, a significant statistical decrease in previous and successive scores were found. It is found out that modafinil therapy improves life quality which is evaluated due to MSQoL-54. A significant statistical relation between the number of MS disease attacks and the three subgroups of MFIS was not figured out. There were no

statistically significant relation between the FSS, EDSS and Beck depression inventory scores before the modafinil therapy had been applied. There was a statistically correlation between Beck depression inventory score and MFIS's social subgroup. When the patient's SEP, VEP, BAEP, visual P300 average test values before and after the modafinil therapy were compared, a statistically significant difference was not observed.

Conclusion: In our study, it is found that modafinil therapy, which is used against fatigue, one of the MS disease's most common symptom, has a positive impact on MS life quality and patients' clinical symptoms of fatigue, although it has no effect on patients' evoked potential methods (BAEP, SEP, VEP, visual P300) performed in neurophysiology laboratory.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, modafinil, evoked potential, fatigue severity scala

GİRİŞ

Multiple skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, genellikle alevlenme ve düzelmelerle seyreden, santral sinir sistemi (SSS) beyaz cevherini multiple lokalizasyonda etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu olduğu varsayılan, olasılıkla otoimmün, inflamatuvar demyelinizasyon yanında akson kaybı ile seyreden, yaşam kalitesini sınırlayan kronik bir hastalıktır (1).

MS gelişmesinde bayan cinsiyet, yaş, ailevi öykü, etnik orjin, DR 2+'liği ve yaşanan coğrafya risk faktörüdür. MS kadınlarda daha sık izlenmekte olup, kadın/erkek oranı primer progresif MS'de 1/1, diğer MS formlarında 2-2,5/1'dir. Hastalık genellikle genç erişkin yaşlarda görülür ve pik insidansı 30-33 yaşlarındadır. Hastaların %90'ında hastalığın başlangıç yaşı 15-50 arasında, %70 hastada ise 20-40 yaş arasındadır. Hastalık çocuklarda enderdir (2,3,4).

MS'in doğal seyri geniş olarak çalışılmış ve hastalığın çoğunlukla ılıman iklimlerde görüldüğü gösterilmiştir. Kuzey yarım kürede prevalans güneyden kuzeye, güney yarım kürede ise kuzeyden güneye artmaktadır (3,5).

MS görülme sıklığı yalnız iklim ile açıklanamaz çünkü iyi belirlenmiş olan etnik farklılıklarda vardır. MS belirgin olarak Kuzey Avrupa popülasyonunu etkilemektedir (7). ABD'de Afrika asıllı Amerikan bireyler aynı coğrafi alanda yaşamakta olan beyazlara göre daha ender olarak bu tanıyı alırlar. Japonya, Kore ve Hong Kong'da yapılan çalışmalar bu ülkelerdeki popülasyonda prevalansı çok düşük saptanmıştır. Benzer olarak birkaç jenerasyondur ABD'de yaşatan Asya kökenli popülasyonda da MS prevalansı düşüktür. Bu bulgular MS de genetik faktörlerin varlığını göstermektedir (2).

MS'in birçok gen ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. MS'de HLA-DR-DQ haplotiplerinden DR15, DQ6, DW2 ilişkili olduğu belirtilmiştir. HLA-DW2 en sık Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmektedir. DW 2 haplotipinde MS için 4 kat risk artmaktadır. DR3, DQ2 daha az görülür. Genetik çalışmalarda kromozom 2, 3, 5, 7'nin kısa kolunda 2, 17, 19. kromozomun uzun kolunda lokus tespit edilmiştir (6).

Otoreaktif proinflamatuvar T hücrelerinin kan-beyin bariyerini aşarak SSS'ne geçişi, MS'de inflamatuvar sürecin başlamasında temel mekanizma olarak görülmektedir. MS'li olguların periferik kanlarında saptanan myelin reaktif hücrelerin nasıl oluştuğu, immünolojik toleransın nasıl bozulduğu halen tam anlaşılamamış olsa da, bu konuda çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Güncel olarak kabul gören görüş, bir enfeksiyöz ajana yada süperantijene karşı oluşan T hücre yanıtının moleküler benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyonla myelin antijenine yönelmesidir. Yapılan çalışmalara göre T hücrelerinin reaktif olduğu myelin antijenlerinin başlıcaları myelin bazic protein (MBP), myelin associated glycoprotein (MAG), myelin oligodendrosit glycoprotein (MOG) ve proteolipit protein (PLP)'dir. Myelin reaktif T hücrelerin normal sağlıklı bireylerde de MS hastalarındakine benzer oranda bulunması bu konuda yapılan çalışmaların derinleşmesine yol açmıştır. T lenfosit aktivasyonunun önemli bir bulgusu olan IL-2 reseptörünün MBP reaktif T hücreleri üzerinde ekspresyonu MS'li olgularda gözlenirken, normal bireylerde gözlenmemiştir. Genetik olarak MS'e yatkınlığı olan bireylerde normalde periferik kanda bulunabilen myelin antijenlerini tanıyan T lenfositler çevresel faktörlerin de (viral enfeksiyonlar) etkisiyle aktive olup çeşitli immünolojik mekanizmalarla kan beyin bariyerinin yıkılmasına neden olarak SSS'ne geçmektedir (8).

MS'de hem beyaz, hem gri cevherin inflamatuvar süreçten etkilendiği bilinmektedir. MS lezyonlarının histopatolojisi, fokal inflamasyon, demyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remyelinizasyon ve reaktif astrogliazisdir (9). Makroskopik incelemede olguların çoğunda sulkuslarda

genişleme ile giden hafif korteks atrofisi dışında belirgin bir özellik izlenmez. Beyin ağırlığı genelde normal sınırlar içerisinde. Pembe renkli, yumuşak kıvamlı plaklar aktiviteyi gösterir. Kronik lezyonlar beyaz ve gri cevhere saçılmış, çoğu 2-10 milimetre arasında değişen büyüklükte, keskin sınırlı, yuvarlak, oval, bazıları düzensiz şekilli, hafif çökük, tek tek yada birbirleriyle birleşen, sert kıvamlı plaklar şeklindedir. Plakların en sık gözlendiği bölgeler yan ventrikülün çevresi (özellikle nükleus kaudatus ile korpus kallozum arası), 4. ventrikül tabanı ve tavanı, optik sinir, pons, akuadukt çevresi ve medulla spinalistir. Nerde yerleşmiş olursa olsun tüm küçük ve orta çaptaki plaklar, venlerin çevrelerinde yer almıştır. Hastalığın erken dönemlerinde lezyon sınırları dışbükey iken, hastalık ilerledikçe demyelinizasyon venlerin çevresinde, damarı manşon gibi sararak ilerler (10,11).

Her ne kadar aktif MS lezyonları T hücre ve makrofaj hakimiyetli inflamatuvar reaksiyon gösteriyorsa da, demyelinizasyon myelin protein ekspresyonu, yayılım ve plak büyüklüğü, oligodendrosit zedelenme örneği ve aktif kompleman depolanması açısından farklılıklar gösterir (12). Bu temel özellikler açısından dört farklı paternde MS patolojisi saptanmıştır (13) (Tablo 1).

Hastalığa ait semptomlar ve bulgular, demyelinizan plakların yerine göre gözlenir. Duyusal, motor görsel, serebellar, beyin sapı, spinal kord, semptomları, anormal mesane ve barsak fonksiyonları, hafıza kaybı ve demans, depresyon, seksüel disfonksiyon, nöbet, tonik spazmlar, spastisite, psikiyatrik semptomlar, ağrı ve yorgunluk hastalıkta gözlenen semptomlardır.

Klinik olarak 4 tip MS tanımlanmıştır (14).

- Relapsing remitting MS: Hastaların %85'i bu tipte başlar. Sık olarak ergenliğin sonlarında veya yirmili yaşlarda, tamamen veya kısmen düzelen ağır atakla başlar. Sonraki ataklar tahmin edilemeyen aralıklarla oluşur. Otuzlu yaşların sonuna doğru relapsing remitting patern sekonder progresif forma dönebilir (2).

- Sekonder progresif MS: Relapsing remitting formu sıklıkla değişken bir süre sonunda sekonder progresif MS formuna dönüşür. 2, 3 veya daha fazla atak sonrası sürekli bir kötüleşme izlenir.
- Relapsing progresif MS: Ataklar halinde seyreder ve temelde sürekli bir progresyon sözkonusudur (6).
- Primer progresif MS: Hastaların yaklaşık %15'i başlangıçta atak olmadan sürekli progresif olarak ilerler (6).

MS'de en objektif tanı kriteri lezyonların görüntülenmesidir. Demyelinizan plakları hemen daima kesin bir doğrulukla görüntüleyebilen tek tetkik yöntemi Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'dir (15). MRG , SSS'de herhangi bir lokalizasyonda klinik olarak nörolojik defisite yol açmış lezyonlar yanında, klinik olarak sessiz olan lezyonları da saptayabilir. Akut dönemdeki plaklar fokal inflamasyon alanlarını temsil etmektedir. Bu alanlarda kan beyin bariyeri yıkılmakta, ekstrasvasküler ve ekstrasellüler kompartmanda sıvı içeriği artmaktadır. Akut dönem T2 ağırlıklı kesitlerde milimetrik boyutlu yuvarlak hiperintens alanlar şeklinde karakterize olmaktadır (16). Bu lezyonların çevresindeki normal dokuda reaktif olarak gelişen yoğun ödem alanı bazı olgularda ciddi kitle etkisi ile karakterize olabilir. Akut süreçteki bu inflamasyon kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açtığından intravenöz paramanyetik kontrast madde tatbikinden sonra elde olunan T1 ağırlıklı serilerde, akut lezyonların çevresinde halkasal özellikte kontrast tutulumu gelişmesi önemli bir bulgudur (17,18). Kronik evrede histopatolojik olarak lezyonlarda atrofi ile birlikte periventriküler beyaz cevherde geniş demyelinizasyon alanları oluşmaya başlar. Bu süreçte demyelinizasyon alanlarında gliosis ve mikrokistik dejenerasyonu temsil eden kavitasyonlar gelişmektedir. Bu alanlar T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görünümle karakterize olur (18).

BOS muayenesi hem MS'in teşhisinde, hem de hastalık aktivitesinin takibinde önemli katkılar sağlar. BOS MS'de tamamen normal sınırlarda kalabilir. Hastaların %60 kadarında total protein normal sınırlardadır. %40

hastada ise protein seviyesinde hafif bir artış olup protein seviyesi 70 mg/dl altındadır. BOS glukoz konsantrasyonu normal sınırlardadır (19,20). Hücre sayısında hafif artış olabilir. Hücre sayısı mm³'de 10-20 kadardır. Hücre sayısının 50/mm³ üzerinde olması nadirdir. BOS'taki pleositoz ile hastalığın aktivitesi arasında sabit bir korelasyon yoktur. Hücre sayısı ile gadolinyum tutan lezyon volümü arasında korelasyon var iken T2 ağırlıklı lezyon volümü arasında korelasyon yoktur (21). BOS immunglobulin G seviyesinde ise artış vardır. Oligoklonal band MS'e spesifik değildir. Nörosifiliz, subakut sklerozan panensefalit ve diğer bazı hastalıklarda da oligoklonal band görülmektedir. MS'de oligoklonal band bir kez geliştiğinde kaybolmadan devam eder. Oligoklonal band paterni hastalığın şiddeti, süresi ve hastalık aktivitesi gibi parametrelerle ilişkili değildir (19).

MS'de kullanılan tanı yöntemlerinden biri de uyarılmış potansiyellerdir (UP). Uyarılmış potansiyeller duysal ve motor uyarım temelinde duysal uyarılmış potansiyeller ve motor uyarılmış potansiyeller olarak iki grupta toplanırlar. Duysal uyarılmış potansiyeller herhangi bir özgül duysal uyarımla uygun saçlı deri alanlarından yazdırılan beyin elektriksel potansiyellerdir. Motor uyarılmış potansiyeller ise genellikle saçlı deriden transkraniyal magnetik stimülasyonla periferde ilgili kaslardan elde edilen motor potansiyellerdir (22,23). Beyin sapı UP (BAEP), görsel UP (VEP), somatosensorial UP (SEP), motor UP'ler (MEP) klinik uygulamada kullanılmaktadır.

Beyin sapı işitsel potansiyeller her bir dalganın kökeninin bilinmesi nedeniyle güvenilir biçimde, lezyon lokalizasyonuna katkıda bulunur. Beyin sapı işitsel potansiyelleri temel olarak 10 msn'lik bir kayıtlamada 6-7 dalgadan oluşur. Bu dalgalardan 5'i günlük pratikteki değerlendirmelerde en çok üzerinde durulandır. İlk iki dalga beyin sapı öncesi kohlea ve kohlear sinir potansiyeli olarak bilinir. 3,4 ve 5. dalgalar beyin sapı yapılarından kohlear nükleuslar, korpus trapezideum, kollikulus inferiordan köken alır. BAEP'teki anormallikler temel olarak biçim, latans ve amplitüd değişikliklerine

göre değerlendirilir (24). MS'li hastalarda BAEP anormallikleri, SEP ve VEP anormallikleri kadar yüksek oranda değildir. Olguların ancak %34,3'ünde BAEP anormal olarak değerlendirilmiştir (25, 26) (Şekil-1).

SEP sinir sisteminin periferik, spinal, subkortikal ve kortikal düzeylerinde duyu yollardan toplanan elektriksel potansiyellerdir. SEP'ler duyu yolları, çekirdekler, talamus, talamokortikal yollar ile somatosensoryel korteksteki aktivitenin bir göstergesidir. Klinik pratikte SEP kayıtları özellikle spinal ve intrakraniyal segmentler içinde somatosensoryel yolların iletimini değerlendirmek için kullanılır. Uyarı bu lifler yolu ile dorsal kolonda yukarı çıkarak servikomedüller kavşağındaki dorsal kolon çekirdekleri olan nükleus gracilis ve kuneatusta sinaps yapar. Burada karşıya geçen lifler medial lemniskus ve lemniskal yollar aracılığı ile talamustaki ventral posterolateral çekirdeğe varır. Buradan çıkan liflerde talamustan frontoparyetal sensorimotor kortekse ulaşır. SEP, en çok üst ekstremitelerde median, alt ekstremitelerde tibial yada peroneal sinirden değerlendirilir (27). MS'li hastalarda SEP anormallikleri oldukça yaygındır. Kesin MS'li hastaların %54-64'ünde, olası MS'li hastaların da %10,3-37,1'inde SEP patolojileri saptanmıştır (26) (Şekil-2).

Görme yollarının ışık uyarısı ile uyarılması sırasında oksipital bölgede skalp üzerinden kaydedilen yanıtlar görsel uyarılmış potansiyeller olarak adlandırılır. Uygun koşullarda yapılan VEP kayıtlarında elde edilen potansiyellerden en sabit ve değerlendirilebilir olanı P100 dalgasıdır. Yanıt alınamaması, P100 dalgasının biçimi, latans ve amplitüd değerleri değerlendirme ölçütleridir. Ayrıca N75-N145 interpike latansıda (P100 dalga süresi) değerlendirme ölçütlerinden biri olabilir. MS'li hastalarda yapılan değerlendirmelerde bu ölçütler yanında her bir göz uyarılmasından elde edilen yanıtların karşılaştırılması da önem taşır (25,28). MS'de görme yollarının en sıklıkla etkilenen parçası prekizamatik yollar yani optik sinirler özellikle maküler liflerdir. Kesin MS'li hastalarda %83-97, arasında, olası

MS'li hastalarda %20-100 arasında değişen VEP anormallikleri saptanmıştır (29,30) (Şekil-3).

Motor spinal kord inen lifler, motor uyarılmış potansiyeller ile elektrofizyolojik olarak değerlendirilir. MS'li hastalarda MUP anormalliği en az duysal UP anormalliği kadar yüksektir (31).

Olaya ilişkin endojen potansiyeller, dışarıdan gelen bir olaya yada uyarana yanıt olarak oluşan bir uyarılmış potansiyel türüdür. Kişinin dikkati uyarana yönelik iken, niteliği farklı ve tekrar aralığı değişken iki uyararı (hedef ve hedef olmayan) ayırt etmesi sonucu elde edilir. Sık olmayan (hedef) uyarana dikkat yönelimi sonucu oluşan potansiyeller negatif(N1)-pozitif (P2)-negatif (N2)- pozitif (P3) dalga kompleksleridir (Şekil 4). Zihinsel işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan P300, olaya ilişkin endojen potansiyellerde en iyi bilinen dalgadır (32).

MS klinik olarak heterojen bir nörolojik hastalık olmasına rağmen, sadece heterojenitesinden dolayı değil, semptomların çeşitliliği ve fluktuasyon göstermesi nedeniyle de klinik olarak ortaya konması zordur (33). Genişletilmiş özürlülük durum skalası (EDSS) (34) MS'in klinik çalışmalarında kötü üreme fonksiyonu, kognitif yıkım ve azalmış üst ekstremitte fonksiyonları gibi iyi tanımlanmış dezavantajlarına rağmen özürlülüğün ve nörolojik bozukluğun primer sonuç ölçümü olarak kullanılmaktadır.

Yorgunluk kelimesi ile ilişkili semptomlar; fiziksel yorgunluk, mental yorgunluk, motivasyon yokluğu, konsantrasyon zorluğu, tüm görevlerin yapılamaması, depresyon hissi, anksiyete hissi, uyku sonrası kendini dinlenmiş hissetmeme, tüm kas gruplarında güçsüzlük, belli kas gruplarında güçsüzlük, evde veya işte performans azlığı, ağrı veya fiziksel rahatsızlık ve uyku bozukluklarını içerir (35).

Yorgunluk, günümüzde MS'in en yaygın semptomu olarak kabul edilmektedir. MS yorgunluğu, aktivitelerle ortaya çıkan normal yorgunluktan farklıdır ve MS'e özgü olduğuna inanılmaktadır. Araştırma ve olgu kontrol çalışmaları MS'li bireylerin %75-95'inin yorgunluktan yakındığını ve bu olguların %50-60'ının yorgunluğu en kötü 3 yakınmadan biri olarak bildirdiklerini göstermektedir (36).

MS hastalarındaki yorgunluk şikayetinin kesin bir patofizyolojik açıklaması yoktur. MS hastalarında yorgunluk için önerilen major patofizyolojik mekanizmalar kategorize edilebilir.

- Multiple skleroz'un otoimmün doğası ve immün cevapla ilişkisi
- Aksonal destrüksiyon ve santral sinir sistemi (SSS) demyelinizasyonu ile ilişkili olan bozulmuş nöronal fonksiyon
- Nöroendokrin feedbackde değişiklikler
- Enerji korunmasındaki defisitler
- Otonomik santral sinir sistemi disregülasyonu

MS'de yorgunluğa neden olan tek bir mekanizma yoktur. Bu farklı mekanizmaların her biri muhtemelen bir diğeri ile etkileşmektedir (37).

Hastalarca yorgunluk semptomu farklı şekillerde tanımlanır. Yorgunluk semptomunu uyku bozukluğu, motor bozukluk, psikosomatik mekanizmalar ve cinsiyetle açıklamak uygun değildir. Büyük demografik çalışmalar yorgunluk ile hastalık süresi ve yaş arasında minimal korelasyon olduğunu göstermektedir (38).

Yorgunluk fizyolojik olarak performansda azalma olarak tanımlanır. Fakat birçok motor ve kognitif ölçümle, algılanan yorgunluk arasında anlamlı ilişki olmaması nedeniyle yorgunluğun patofizyolojik mekanizmasını açıklamak zordur (39, 40). Buna zıt olarak hastaların algıladıkları yorgunluk hissini kendilerinin rapor ettikleri skalalarca yapılan yorgunluk ile ilgili çalışmalar,

yorgunluk ve beyin metabolizması ile ilgili deneysel verileri destekleyici bilgiler sağlar (37).

MS hastalarında yorgunluk semptomunda immun sistemdeki değişikliklerin önemli rol oynadığına dair güçlü deliller vardır. Yorgunluk MS dışında SLE gibi birçok otoimmun hastalıkta da önemlidir (41). MS ve SLE hastalarında yorgunluk, hastalığın alevlenme veya relaps semptomu olarak karşımıza çıkabilir. KYS ile sellüler immunitede azalma, IL-1, TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinler ve aktive T lenfositlerin sayısında artma rapor edilmektedir. Bu sitokinler hastaların uyanık olduğu dönemlerde artmaktadır. Dolayısı ile hastaların gündüz saatlerindeki yorgunluk semptomunda bu sitokinler etkili olabilmektedir (42).

MS, proinflamatuvar sitokinlerde yükselmeye yol açan CD4 hücre alt gruplarında artmış değişiklikler ile ilişkilidir (43). Bununla birlikte sitokinlerin dolaşan seviyeleri ve MS ile ilişkili yorgunluk arasındaki ilişki açık değildir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin her ikisinde de değişiklikler yorgunluk ile ilişkili olabilir. Iriarte ve arkadaşlarının MS'li hastalarla yaptıkları bir çalışmada dolaşan sitokinlerin seviyelerinin yorgunluk ilişkili olduğu rapor edildi (44). Bununla beraber bu bulgular diğer çalışmalarda doğrulanmadı (45).

İnterferon beta tedavisinin yan etkisi olarak da yorgunluk ortaya çıkabilmektedir. İnterferonlar soğuk, ateş ve yorgunluğu içeren flu-like reaksiyonu ile ilişkili olabilir. Sadece MS'de değil, kanser gibi diğer hastalıklarda da yorgunluk meydana getiren interferon beta tedavisinin etki mekanizması açık değildir. Goebel ve arkadaşlarının (46) sağlıklı bireylerle yaptıkları bir çalışmada interferon beta uygulaması sonrasında inflamatuvar sitokinlerde (TNF-alfa, IL-1, IL-6) artma saptamışlardır. Fakat Rothuizen ve arkadaşları (47) yaptıkları benzer bir çalışmada interferon beta uygulamasının sitokin seviyelerinde azalmaya neden olduğunu raporlamışlardır. Ancak

halen yorgunluğun interferon beta tedavisinin yan etkilerinden biri olduğu düşünölmektedir.

Yorgunluk ve flu-like semptom kompleksi immun modulator tedavilerdeki en önemli yan etkilerdendir. MS hastalarında interferon beta'nın faz 3 klinik çalışmalarında hastaların %41-76'sında, glatiramer asetat tedavisi alan hastaların ise %19'unda yorgunluk ve flu-like semptom kompleksi bildirilmiştir (48). Interferon beta ve glatiramer asetatın etki mekanizmalarının farklı olması nedeniyle yan etki profillerinin de farklı olması şaşırtıcı değildir.

MS'de immun fonksiyonu etkileyen tedaviler ve diğör immun sistem fonksiyon bozuklukları, MS ile ilişkili yorgunluğun patofizyolojisinde etkili olmakla birlikte diğör bir çok faktörün de MS ile ilişkili yorgunluk semptomuna etkili olabileceğı düşünölmektedir. Özellikle MS'in progresif formu ve ataksiz periyotları sırasında görölen yorgunluğun etyopatogenezinde SSS'indeki fonksiyonel bozulmalar etkili olabilir. SSS'inde farklı alanlar (premotor korteks, limbik sistem, bazal ganglia ve beyin sapı) MS ile ilişkili yorgunluğun patofizyolojisinde rol oynayabilir. Bu alanların hipofonksiyonu, yorgunlukla sonuçlanan azalmış motor aktiviteye yol açabilir. Bu SSS bölgelerindeki fonksiyonel yetersizlik, aksonların yıkımı ve sinir kılıfının demyelinizasyonu nedeniyle gelişen nöronal fonksiyon bozukluğu, yinelenen veya kronik SSS inflamasyonu nedeniyle de gelişebilmektedir .

Fonksiyonel görüntöleme çalışmaları (f-MRI: Fonksiyonel Magnetik Resonans İmaging ve PET: Pozitron Emisyon Tomografi) MS ile ilişkili yorgunluğun araştırılmasında faydalı bulgular sağlayabilir. Filippi ve arkadaşlarının yaptığı bir f-MRI çalışmasında MS hastalarında motor planlama ve hareketleri sağlayan, talamusu da içeren birçok beyin alanında düşük aktivasyon göröldü. Ayrıca kontralateral talamusu içeren seçilmiş alanların aktivasyonundaki azalma, yorgunluk değerlendirme skalasındaki yüksek yorgunluk skorları ile ilişkili bulundu (49).

MS hastalarında yapılan bazı PET çalışmalarında bazal ganglia ve prefrontal kortekste belirgin hipometabolizma gösterilmiştir (50,51). Roelcke ve arkadaşlarının sağlıklı bireylerle, MS hastalarındaki total beyin glukoz metabolizmasını karşılaştırdıkları çalışmada, MS hastalarındaki total beyin glukoz metabolizmasında yaklaşık %10-20'lik azalma saptanmıştır (51). Azalmış frontal lob aktivitesi parkinson hastalığı gibi diğer progresif SSS hastalıklarında da yorgunluk ile ilişkilendirilmektedir (52). MS hastalarındaki yorgunluk, diğer nörodejeneratif hastalıklarla benzer şekilde SSS'indeki glukoz alımında azalma ve perfüzyondaki yetersizlikle ilişkili olabilir.

MS ile ilişkili yorgunlukta demyelinizasyonun rolü açık değildir. Kas gruplarındaki innervasyonun bozulması nedeniyle santral motor kontrolün sağlanmasında kompensatuar artmaya gereksinim olmaktadır (53). Yorgunluk patofizyolojisinde SSS mekanizmalarını içeren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (54). Sheean ve arkadaşlarınca yapılan elektromyografi ve istemli kas kontraksiyonu kantitatif ölçümleri, zorlu kas kasılmasındaki azalmanın, santral motor kontroldeki değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konudaki çalışmaları sınırlandıran en önemli faktör, kas aktivasyonu veya santral motor aktivasyondaki değişiklikler ile hastaların kendi rapor ettikleri yorgunluk semptomu arasındaki ilişkinin uyumlu olmamasıdır (54).

Diğer hastalık durumlarında görülmeyen MS ilişkili yorgunluğun çok karakteristik faktörlerinden birisi, artan vücut ısısı ile yorgunluk arasındaki pozitif ilişkidir. Muhtemelen MS hastalarında fiziksel aktivite, aşırı ısınma nedeniyle yorgunluğu aktive eder. Bu durumun sebebi, fiziksel aktivite ile artan vücut ısının sinir sisteminde iletim bozukluğuna neden olması olabilir. MS'de yorgunluk semptomunun sığağa sensitivitesi muhtemelen SSS'nin doğası sonucudur (53).

MS ile ilişkili yorgunluğa neden olan faktörlerden birisi de depresyondur. Depresyon ve yorgunluk arasındaki korelasyon fiziksel özürülükten

bağımsızdır. Bu ilişki Sheean ve arkadaşlarının depresyonu olan hastalarla, depresyonu olmayan hastaları karşılaştırdıkları 71 hastalık bir çalışmada , depresyonu olanlarda daha yüksek YDS skorlarının olduğu rapor edilmiştir (55). Spesifik nöronal yollardaki fonksiyon bozukluğu, MS ile ilişkili depresyon ve yorgunluk semptomlarının her ikisinde de rol oynayabilir (55).

Anormal tiroid fonksiyonu gibi endokrin anormallikler de yorgunluğun gelişiminde önemli olabilmektedir. Bu alanda çoğu araştırma vücut stres regülasyonu olan hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aksın rolüne odaklanmaktadır. Fibromyalji ve KYS'deki yorgunluğun patofizyolojisinde HPA aksın önemli olduğu düşünülmektedir. KYS ile ilişkili şiddetli yorgunluğun altında yatan patofizyolojik mekanizma, fiziksel ve emosyonel stres ile adrenal bezdeki aktivasyonun ve kortizolün kanda dolaşan seviyelerinin azalması olabilir. HPA aksının MS ile ilişkili yorgunlukta da benzer etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Tiroid fonksiyonu ve yorgunluk arasında da ilişki olduğu rapor edilmektedir (56). Schwid ve arkadaşları, yorgunluk semptomu olan MS hastalarında interferon beta tedavisi sonrasında otoimmün tiroid hastalığı gelişen 2 vaka bildirmişlerdir (57). Tiroid hormonları ile immunmodulator tedavilerin etkileşimi, MS ile ilişkili yorgunluğun etyolojisindeki bir diğer neden olabilir.

İnterferon beta tedavisi alan sağlıklı kişilerde proinflamatuvar sitokinlerdeki artmaya kortizol, prolaktin ve büyüme hormonu plazma seviyelerinde yükselme de eşlik etmektedir. İnterferon beta tedavisiyle ilişkili yorgunluğun interferon betanın, HPA aksı ve sitokinler üzerindeki etkisiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (46).

HPA aksındaki fonksiyon bozukluğu, yorgunluk gelişiminde etkili olabilir. Endokrin fonksiyon bozukluğunun, yorgunluğun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu açık değildir. Örneğin uyku veya egzersiz sırasında kortizol seviyesinde azalma gözlenmektedir. Kortizol seviyelerindeki değişikliklerin,

KYS ile ilişkili yorgunluk semptomunu açıklamada yeterli olmadığı düşünülmektedir (42).

Kardiyovasküler otonomik fonksiyon bozukluğu klinik semptomlarının (diziness, güçsüzlük, nörokognitif şikayetler), yorgunluk yakınmasında ifade edilen semptomlarla benzerlik göstermesi, yorgunluğun patofizyolojisinde kardiyovasküler otonomik fonksiyon bozukluğunun etkili olabileceğini düşündürmektedir. 84 MS hastasının alındığı bir çalışmada, hastaların %64'ünde yorgunluk tariflenmiştir ve bu hastaların da %20'sinde eşlik eden otonomik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (58).

Yorgunluk semptomunun saptanmasında kullanılan testler, yorgunluk semptomunun hastanın kendisi veya gözlemci tarafından değerlendirilmesine göre subjektif ve objektif testler olmak üzere başlıca iki alt gruba ayrılır. Subjektif yorgunluk ölçüm skalalarında yorgunluk ve /veya yorgunluk şiddeti, hastaların yorgunlukla ilgili sorulara kendi verdikleri cevaplar ile değerlendirilir. Bu skalalarda yorgunluk, hastalarda daha öncesinde alışılmış veya istemli aktivitelerde algılanan fiziksel ve/veya mental enerjideki azalma olarak tanımlanır. Objektif yorgunluk ölçüm skalalarında aşırı egzersiz sırasında kas gücünde azalma, kognitif-nöropsikolojik testlerin uygulanımı sırasında yanlış cevap oranı veya cevap sürelerinde uzama gibi çeşitli parametreler değerlendirilir. Yorgunluk ölçümündeki her bir yaklaşımının avantajları ve dezavantajları vardır. Subjektif yorgunluk ölçüm skalaları genellikle kısadır, hastalarca kolay anlaşılabilir ve sağlık bakımında rol alan kişiler ve personelce de yapılabilir. Sonuçlar bireysel soru skorlarının ortalaması veya özet skor olarak ifade edilebilir (59).

MS ile ilişkili yorgunluğun prevalansının yüksek olması ve özürülük durumunu arttırdığı bilinmesine rağmen, günümüzde kabul edilen bir tedavisi yoktur. Yorgunluk semptomunda indirekt dopaminerjik etkili antiviral ilaç olan amantadin (60), potasyum kanal blokeri olan 4-aminopiridin (61), etki mekanizması tam olarak anlaşılammış, narkolepsi tedavisi için kullanılan

modafinil (62), selektif serotonin reuptake inhibitörlerini içeren çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılır. Kısa dönem çalışmalarda orta derecede özürülülüğe sahip MS'li hastaların %20-40'ında amantadin tedavisi ile yorgunluğun azaldığı gösterilmiştir (60,63). Çalışmalarda MS ile ilişkili yorgunluğun tedavisinde pemolinin yüksek dozlarının (75 mg/gün) etkili olduğu, fakat yüksek doz pemolinin plasebo ile karşılaştırılmasında yorgunluk semptomunu düzeltmede istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir (60,63,64).

Modafinil bir psikostimulandır ve etkisini santral alfa adrenerjik agonist olarak gösterir. Dekstroamfetamin ve metilfenidattan farklı olarak modafinil ile ilişkili kötüye kullanım riski görülmemiştir (65,69). Modafinil ilk kez 1998 yılında narkolepsiyle bağlantılı aşırı uykuluk için Federal Drog Administration (FDA) onayı almıştır (67). Ocak 2004 'de ilacın obstrüktif uyku apne/hipopne sendromu ve vardiyalı çalışma uyku bozukluğu ile bağlantılı aşırı uykuluk tedavisinde kullanılması onaylanmıştır (68). Modafinilin etki mekanizması net olarak bilinmemesine rağmen, GABA transmisyonu ve GABA/glutamat dengesinde değişikliğe neden olduğu düşünülür (69). Modafinil ilaç etkileşimi potansiyeline sahiptir. Sitokrom p450 enzimleri 2C9 ve 2C19'u inhibe ederken, AA2, 2B6 ve 3A4/5 enzimlerini indükler (70). Günümüzde idiyopatik hipersomni, obstrüktif apne-hipopne sendromu, Parkinson hastalığı, dikkat eksikliği, hiperaktivite sendromu, MS'de artan sıklıkta kullanılan modafinil, MS hastalarınınca iyi tolere edilir ve narkolepsi tedavisinde gerekenden daha düşük dozlarda kullanılır.

Yorgunluk, kognitif problemler, hipersomni veya somnolans depresyonun yaygın semptomlarından. Psikostimulanlar depresyonun tedavisinde adjuvan ajanlar olarak başarıyla kullanılmaktadır. Stimulanlar özellikle depresyon ile ilişkili aşırı uyku hali ve yorgunluğun tedavisinde etkili olabilir. Modafinil ayrıca yorgunluk semptomu olan MS'li hastalarda ve bağımlılık yapmayan bir psikostimulan olduğundan depresyon tedavisinde de kullanılmaktadır (71,72). Modafinilin antidepresan etkileri 5HT

nörotransmisyonunun olası artması ile ilişkili olabilir (72).

Modafinil kognisyonu da etkileyebilir. Bir çalışmada kontroller ile karşılaştırılan modafinil tedavisi alan farelerde öğrenmenin arttığı gösterilmiştir (73). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromlarında dikkat ve konsantrasyon zorluklarında modafinilin etkin olduğu gösterilmiştir (74,75).

Bu çalışmada modafinil tedavisinin MS ile ilişkili yorgunluğu olan hastalarda klinik ve nörofizyolojik testler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla MS tanısı ile polikliniğimizde takip edilen hastalardan yorgunluk şikayeti olan hastalara subjektif yorgunluk ölçüm yöntemleri kullandık. YDS'den 36 ve üstünde puan alan, Beck Depresyon Envanterine göre 16 ve altında puan alan, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinde patoloji saptanmayan hastalara 6 hafta süreyle modafinil tedavisi uyguladık ve bu hastalarda modafinil tedavisinin, klinik ve nörofizyolojik testler üzerine etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinde Mc Donald Kriterlerine göre MS tanısıyla takip edilen hastalardan yorgunluk şikayeti olan ve Yorgunluk Değerlendirme Skalası (YDS) 36 ve üstünde puan alan, Beck Depresyon Envanterine göre 16 ve altında puan alan, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinde patoloji saptanmayan ve sistemik hastalığı olmayan 16'sı kadın 2'si erkek toplam 18 hasta, izinleri alınarak çalışmaya alındı. Son 3 aylık dönem içerisinde antidepresan tedavi başlanan ve son 4 aylık dönemde atak geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların nörolojik muayeneleri yapılarak, genişletilmiş yetersizlik durum skalası (EDSS), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ve MS Yaşam Kalitesi Ölçeği-54 (MSQoL-54) değerlendirildi. Nörofizyoloji laboratuvarında Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyel (SEP), Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP), Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyel (BAEP) ve Görsel Olaya İlişkin Endojen Potansiyel (Görsel P300) uygulanan hastalara hemen sonrasında Modafinil 100 mg ilk 1 hafta 1x1 tablet (sabah), sonraki haftalar 2x1 tablet (sabah ve öğlen dozunda) şeklinde tedavi başlandı. Tedavilerinin 6. haftası sonunda hastalar polikliniğimize davet edilerek nörolojik muayeneleri, EDSS, YDS, YŞÖ, MSQoL-54, SEP, VEP, BAEP ve Görsel P300 tekrarlandı.

Yetersizlik değerlendirmesi

Nörolojik yetersizliğin seviyesi Kurtzke'ye ait olan genişletilmiş yetersizlik durum skalası (EDSS) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki yetersizlik ölçülmekte ve fonksiyonel sistemdeki puanların çoğu 0-6 arasında değerlendirilmektedir. Bu skalada 0 normal nörolojik muayeneyi gösterirken, 10 MS'e bağlı ölümü temsil etmektedir (76). EDSS'de nörolojik tutulumun tipi ve şiddeti birçok işlevsel sistemin tutulum

derecesiyle ortaya konur: a-piramidal, b-serebellar, c- beyin sapı, d-duysal, e- mesane,barsak, f- görsel, g-serebral, h-diğer (örneğin yorgunluk) Her ne kadar, bilişsel bozulma, üst ekstremité işlevlerini ölçmede yetersizlik ve düşük yinelenebilirlik gibi iyi tanımlanmış dezavantajlara sahip olsa da EDSS, klinik çalışmalarda MS'in etkilerini gösterebilecek standart bir ölçektir (77).

Yorgunluk Değerlendirme Skalası (YDS)

Yorgunluk semptomları, YDS kullanılarak derecelendirilmiştir. YDS, günlük aktiviteler üzerine yorgunluğun genel etkisini değerlendiren dokuz bölümlü bir skaladır. Her bölüm 1 (hiç katılmıyorum) ve 7 (tamamiyle katılıyorum) arasında puanlanmaktadır. YDS skoru dokuz bölümün toplam yada ortalama değeri alınarak hesaplanır. YDS'nin güvenilirliği , geçerliliği ve tutarlılığının yüksek olduğu görülür. YDS'nin yorgunluk şikayeti olmayan veya yorgunluk şikayeti nedeniyle tedavi gereksinimi olan hastaları ayırt etmede etkili olduğu görülür. Ayrıca yorgunluk semptomu nedeniyle tedavi alan hastalarda tedavinin etkilerini saptamak için de kullanılır.

Tablo-2:Yorgunluk değerlendirme skalası (YDS) soruları

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

Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ)

YŞÖ, YDS'den daha ayrıntılıdır. YŞÖ ile fiziksel, psikolojik ve kognitif fonksiyonlar değerlendirilir.

YŞÖ'nin kognitif, fiziksel ve psikolojik komponentleri vardır. Kognitif komponent 10 madde, fiziksel komponent 10 madde, psikososyal komponent 20 madde içermektedir. Herbir madde 0-3 puan arasında (0:problem yok, 3:çok büyük bir problem) puanlanmaktadır.

Yaşam Kalitesi Ölçeği (MSQOL-54)

Son 10-15 yılda MS gibi kronik, ilerleyici ve doğası değişen hastalıklarda yaşam kalitesinin öneminin anlaşılması, hastalığın özgül belirtilerinin hasta tarafından en iyi tanımlanabileceği ölçeklerin geliştirilmesine neden olmuştur. Vicrey ve arkadaşlarınca geliştirilen MS Quality of life-54 (MSQoL-54) 54 madde içerir (78). Bu ölçekte tüm kronik hastalıklarda kullanılan ve 36 sorudan oluşmuş olan orijinal Medical Outcome Study 36-Item Short Form Healty Survey Questionnaire (SF-36) 'ya 18 adet MS ile ilişkili spesifik soru, ilave edilmiştir (79). SF-36, 8 skala içinde 36 madde içerir. 10 madde fiziksel fonksiyon, 4 madde fiziksel fonksiyonun rolü, 2 madde vücut ağrısı, 5 madde genel sağlık, 4 madde canlılık, 2 madde sosyal fonksiyon, 3 madde emosyonel fonksiyonun rolü ve 5 madde mental sağlık ile ilgili sorulardır. Vicrey ve arkadaşları bu skalaya 4 madde sağlıkla ilgili stres, 4 madde seksüel fonksiyon, 1 madde seksüel fonksiyonda tatmin, 2 madde tüm hayatın kalitesi, 4 madde kognitif fonksiyon, 1 madde enerji, 1 madde ağrı, 1 madde sosyal fonksiyon ile ilgili olmak üzere 18 madde eklemişlerdir.

Elektrofizyolojik Yöntemler

Hastalara Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Nörofizyoloji laboratuvarında, aynı oturumda Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyel (SEP), Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP), Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyel (BAEP) ve Görsel Kognitif Uyarılmış Potansiyelleri (Görsel P300), Medelec/TECA "Sapphire" marka cihaz kullanılarak ve yeterli cilt temizliği sağlandıktan sonra ortalama oda ısısındaki (22 °C) laboratuvarda kayıtlama yapıldı. Elektrot impedansları bütün uygulamalarda 5kOhm' un altında tutuldu.



Şekil-5:Medelec/TECA 'S apphire' marka EMG ve uyarılmış potansiyel cihazı

Beyin sapı Uyarılmış Potansiyeller (BAEP) ile kulaktan 80-85 dB monoaural klik uyarını takiben ilk 10 ms içinde ortaya çıkan dalgalar kaydedildi. Klik işitme eşiğinin 60 desibel üzerine uygulandı. Diğer kulak gürültü ile maskelendi. Kayıtlamada aktif elektrod CZ noktasına, referans

elektrod ipsilateral mastoid üzerine (M1 ve M2) yerleştirildi. Analiz zamanı 100 msn, polarite alternan ve frekans sınırları ise 100-200 Hz olarak seçildi.

Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP) ile gözler ayrı ayrı dama tahtası-pattern reversibl uyaran ile uyarılarak oksipitalden kayıt yapıldı. Dama tahtası şeklindeki ekranda siyah-beyaz karelerin rengi 20 msn'de bir değişmekte idi. Olgular uyarının görüldüğü TV ekranından 90 cm uzağında oturtuldular ve saniyede 3 siklusla uyarıldılar. Kayıtlamada yüzeysel elektrotlar kullanıldı. Aktif elektrod OZ noktasına, referans elektrod FZ noktasına yerleştirildi. Frekans sınırları 1-100 Hz, analiz zamanı 250 msn olarak seçildi. Ekranın ortasına vizüel fiksasyonu sağlamak için işaret konuldu. Bu yöntemle tüm ekran 23 derecelik açı, bir kare ise bir derecelik açı ile görülmektedir. Bir göz uyarılırken diğer göz özel bir göz kapama aracı ile kapatıldı.

Median SEP (mSEP) sağ ve sol median sinirin elektriksel uyarılması ile elde edildi. Elektriksel uyaram motor eşiğin hemen üzerindeki bir duyarlılıkla saniyede 3 sıklıkla, 50 msn süre ile uygulandı. Kayıtlar C3 kontralateral korteks bölgesinden elde edildi.

Tibial SEP (tSEP), n. tibialis posteriorun ayak bileğinden elektriksel uyarılmasıyla elde edildi. Saniyede 4 sıklıkla, 100 msn süreyle motor eşiğin hemen üzerindeki bir duyarlılıkla ardışık elektriksel uyaram uygulandı. Kayıtlar ayak alanından (Cz) yapıldı. Frekans sınırları 10-2000 Hz, analiz zamanı 100 msn olarak seçildi.

Görsel P300 değerlendirmesinde hedef uyaran, her iki göze saniyede bir tekrarlı rutin uyarımı takiben değişken aralıklarla verildi ve Pz noktasından aktif kayıtlama yapıldı. Rutin uyarımlar 2 msn süreli ve tüm uyarımların %85'ini, hedef uyarımlar ise 30 msn süreli ve tüm uyarımların %15'ini oluşturdu. Averajlama analiz süresi 1 sn, alt ve üst frekanslar 0,1-50 Hz olarak uygulandı.

Depresyon değerlendirmesi

Depresif semptomlar açısından hastalar Beck Depresyon Envanteri ile değerlendirilmiştir. Beck Depresyon Envanteri 21 maddeden oluşmaktadır ve her madde de 4 seğenek sunulmaktadır. Her madde 1-4 puan arasında skorlanmaktadır ve 17 ve üstü puan depresyon lehine değerlendirilmektedir. 17 ve üstü puan alan hastalar ęalıřma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

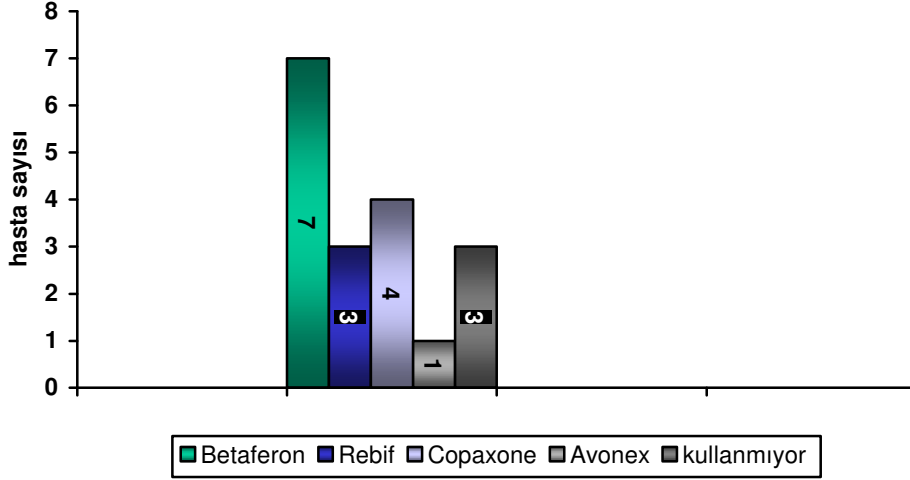
ęalıřma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından SPSS for Windows versiyon 12.0 modülü ile yapıldı. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma (ort \pm SS), gerektiğinde ortanca değer olarak sunuldu. Tedavi öncesi ve sonrası ölçek skorlarının karşılaştırılmasında Eşleştirilmiş t test ve Wilcoxon sıra toplamları testi kullanıldı. Ölçek skorları arasında korelasyonlar için Pearson ve Spearman korelasyon analizi yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p<0,05$ 'lik anlamlılık düzeyi kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların toplam yaş ortalaması (ort±ss) 40,5±10,4 yıl , erkeklerde 31±7 yıl, kadınlarda 41,6±10,3 yıl idi. MS semptomlarının ortalama başlangıç yaşı 32,3±8,4 yıl, ortalama hastalık süresi 8,1± 5,9 yıl idi. MS klinik türü 15 hastada relapsing remitting, 2 hastada sekonder progresif, 1 hastada relapsing progresif idi. Ortalama hastalık süresi (ort ± ss yıl) 8,1 ± 5,9 yıl, hastaların Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası (Expanded Disability Status Scale 'EDSS') ortalaması 1,8±1,1 idi.

Tablo-3:Demografik bilgiler

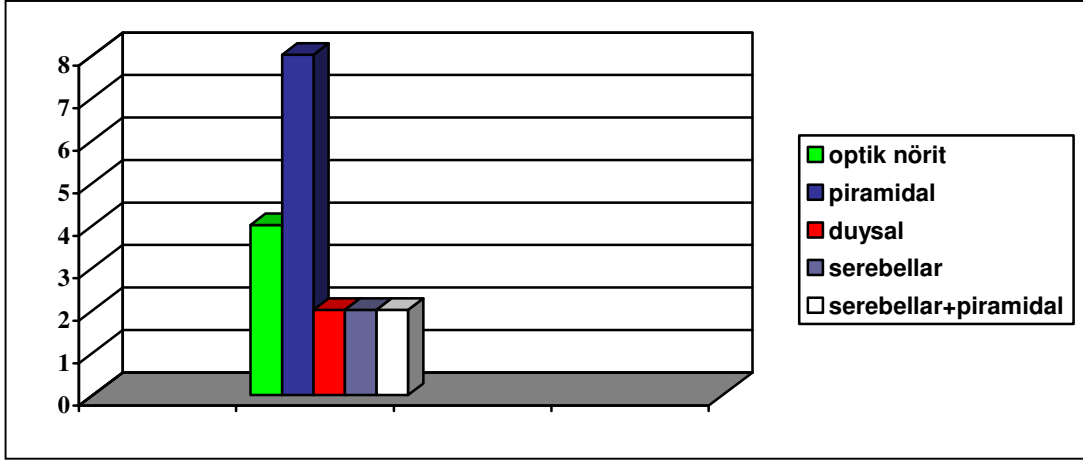
Hasta sayısı (N)	18
Kadın/Erkek n (%)	16 (88,9)/ 2 (11,1)
Ortalama yaş (ort ± ss yıl)	40,5± 10,4
Ortalama hastalık başlangıç yaşı (ort ± ss yıl)	32,3 ± 8,4
MS klinik türü n (%)	
relapsing remitting	15 (83,3)
sekonder progresif	2 (11)
relapsing progresif	1 (5,6)
Ortalama hastalık süresi (ort ± ss yıl)	8,1 ± 5,9
Ortalama EDSS skoru (ort ± ss)	1,8 ±1,1



Şekil-6: Hastaların immünmodülatör kullanma durumu

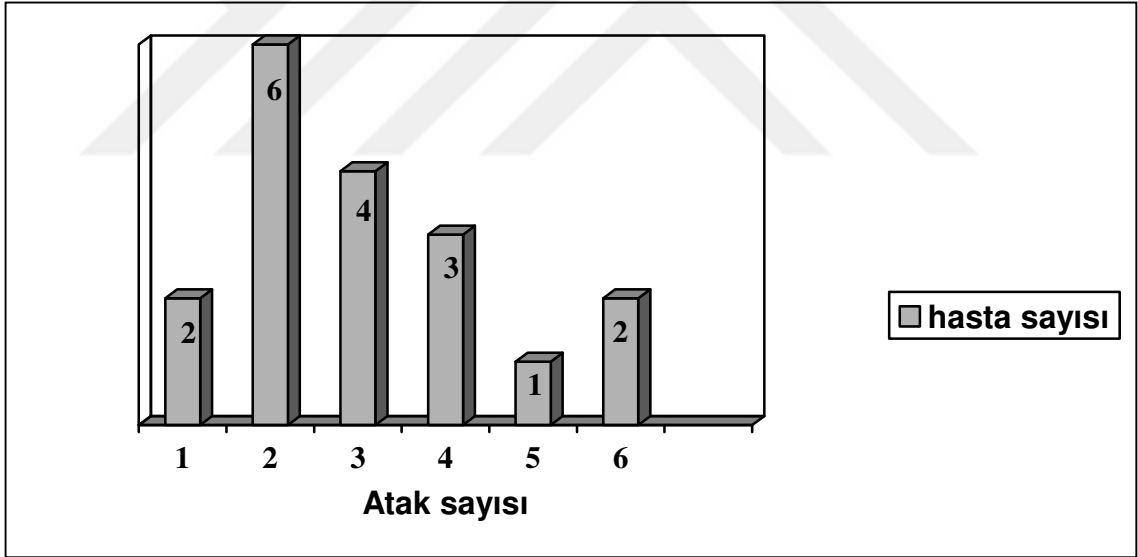
Çalışmaya alınan hastalardan 15'i (%83,3) immünmodülatör kullanıyor, 3'ü (%16,7) immünmodülatör kullanmıyordu. 7 hasta Betaferon (beta interferon 1 b) 0,3 MG (9,6 MIU) günde 3 kez subkutan , 3 hasta Rebif (beta interferon 1a) 44mcg (12 MIU) haftada 3 kez subkutan , 4 hasta Copaxone flakon (glatiramer asetat) 20 mg hergün subkutan, 1 hasta Avonex (interferon beta 1 a) 30 mcg (6MIU) haftada 1 kez intramuskuler tedavi kullanıyordu. 3 hasta immünmodülatör kullanmıyordu. İmmünmodülatör kullanan hastalardan 5'i (%27,8) 1 yıl, 5'i (%27,8) 2yıl, 2'si (%11,1) 3yıl, 2'si (%11,1) 4yıl, 1'i (%5,6) 5yıl süre ile immünmodülatör kullanmaktaydı.

Hastalardan 9'u en az 3 aydır antidepresan kullanıyor, 9'u ise antidepresan kullanmıyordu.



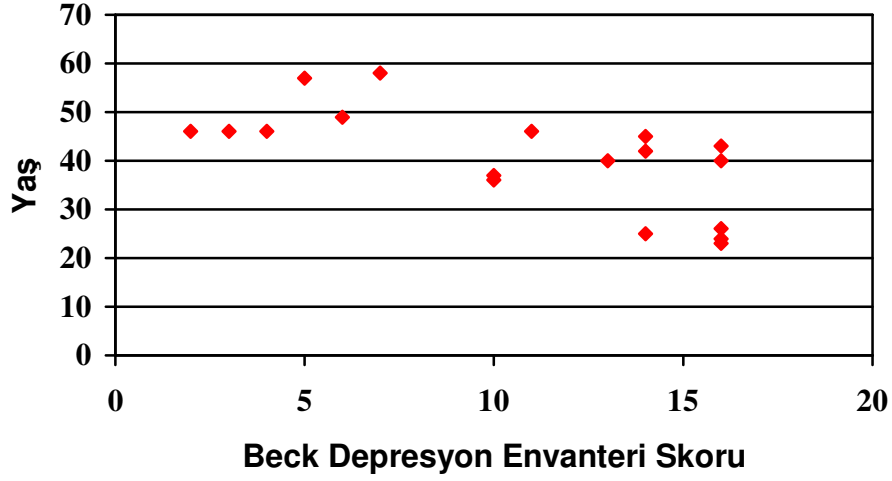
Şekil-7: Hastaların multiple skleroz başlangıç semptomları

MS başlangıç semptomu 4 hastada optik nörit, 8 hastada piramidal, 2 hastada serebellar, 2 hastada serebellar ve piramidal, 2 hastada duysal idi.



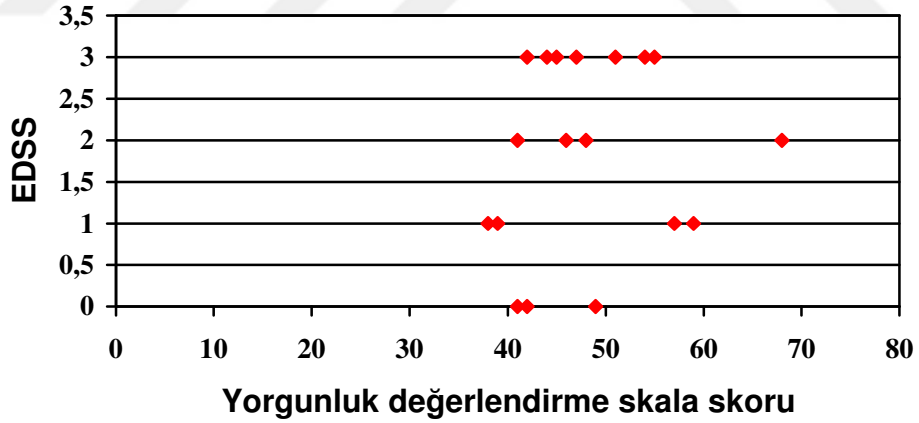
Şekil-8: Hastaların toplam multiple skleroz hastalığında atak sayısı

Atak sayısı 2 hastada bir, 6 hastada iki, 4 hastada üç, 3 hastada dört, 1 hastada beş, 2 hastada altı idi. Son 2 yılda 6 hastada atak yok, 10 hastada bir, 2 hastada iki atak saptandı.



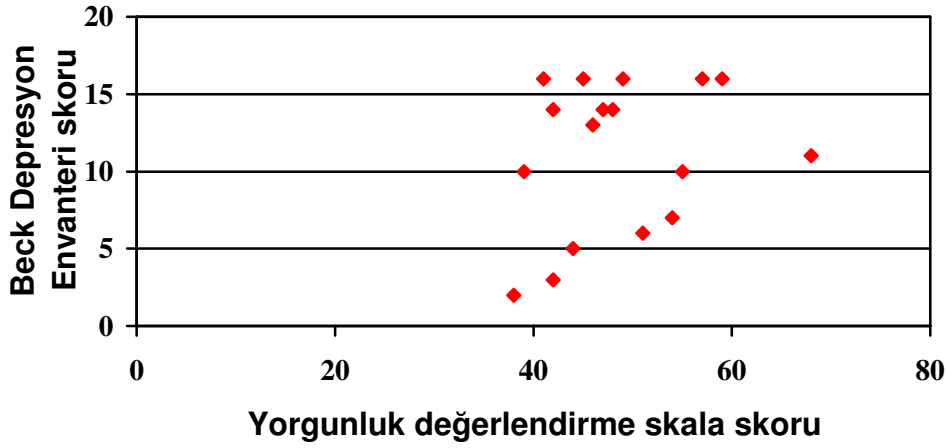
Şekil-9:Yaş ile Beck depresyon envanteri skorları arasındaki ilişki

Yaş ile tedavi öncesi saptanan Beck Depresyon Envanteri skoru arasında negatif korelasyon mevcuttu (Spearman korelasyon katsayısı=-0,716, $p=0,001$).



Şekil-10: Hastaların genişletilmiş özürülük durumu skoru ile yorgunluk değerlendirme skorları arasındaki ilişki

Tedavi öncesi yorgunluk değerlendirme skala skorları ve EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Spearman korelasyon katsayısı=0,210, $p>0,05$).



Şekil-11:Beck depresyon envanteri skorları ile yorgunluk değerlendirme skalası skorları arasındaki ilişki

Tedavi öncesi yorgunluk değerlendirme skalası ve Beck depresyon envanteri skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Spearman korelasyon katsayısı=0,369, $p>0,05$).

Tablo-4:Beck depresyon envanteri skorları

	Modafinil tedavisi öncesi	Modafinil tedavisi sonrası	p değeri
Beck Depresyon Envanteri Skoru			
(ort \pm ss)	10,7 \pm 5,0	4,7 \pm 4,43	* $p<0,01$
(ortanca)	12	4	
(min-max)	2-16	0-12	

*Wilcoxon sıra toplamları testine göre

Wilcoxon sıra toplamları testine göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası Beck Depresyon Envanteri Skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavi sonrasında hastaların Beck Depresyon Envanteri skorları anlamlı olarak daha düşüktü. ($p<0,001$)

Tablo-5:Modafinil tedavisi öncesi ve sonrası yorgunluk değerlendirme skalası (YDS) skorları

YORGUNLUK DEĞERLENDİRME SKALASI (YDS) SORULAR	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
1-Yorulduğum zaman motivasyonum azalmakta	5,2 ± 1,1	3,6 ± 1,1	*p <0,001
2-Egzersiz beni yoruyor	5,3 ± 0,9	4 ± 1,1	*p <0,001
3-Çok kolay yoruluyorum	5,3 ± 1,1	3,5 ± 1,0	*p <0,001
4-Yorgunluk fiziksel fonksiyonuma mani oluyor	5,6 ± 1,3	3,8 ± 1,2	*p <0,001
5-Yorgunluk bana çok sık problem yaratmakta	5,1 ± 1,5	4,7 ± 1,3	*p <0,001
6-Yorgunluk sürekli fiziksel fonksiyon yapmamı engellemekte	4,7 ± 1,3	3,4 ± 1,6	**p=0,003
7-Yorgunluk belli görevlerimi ve sorumluluklarımı yerine getirmeme mani olmakta	5,1 ± 1,2	3,7 ± 1,5	**p=0,003
8-Yorgunluk beni engeleyen 3 şikayetimden biri halinde	5,9 ± 0,8	3,5 ± 1,6	*p <0,001
9-Yorgunluk işimi yapmama, aile ve sosyal hayatıma mani olmakta	5,6 ± 1,2	3,6 ± 1,4	*p <0,001
Toplam	48,1 ± 7,9	32,7 ± 9,2	*p <0,001

*Eşleştirilmiş t test

**Wilcoxon sıra toplamları testi

18 hastanın tedavi sonrası yorgunluk değerlendirme toplam skor ortalaması (32,7± 9,2), tedavi öncesinden (48,1 ± 7,9) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü. YDS toplam skorları arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu (p<0,001)(Tablo 4).

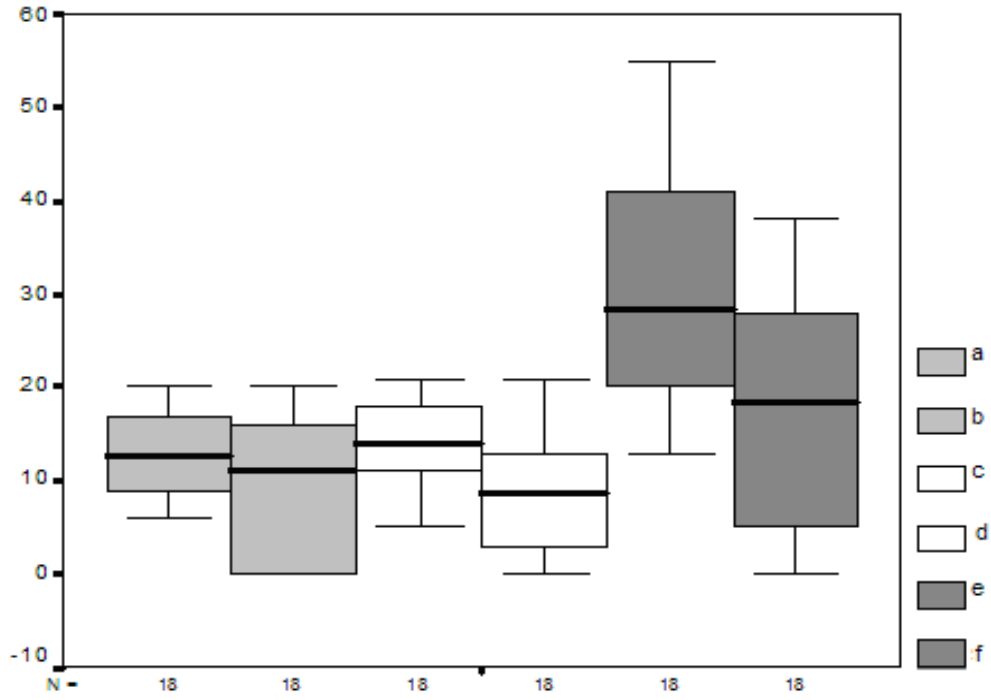
Yaş ile YDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Pearson korelasyon katsayısı=0,153, $p>0,05$)

Tablo-6: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yorgunluk şiddet ölçeği alt boyutları skorları arasındaki ilişki

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Bilişsel boyut			
(ort \pm ss)	12,8 \pm 4,4	8,8 \pm 7,5	* $p=0,014$
(ortanca)	12,5	11	
(min-max)	6-20	0-20	
Fiziksel boyut			
(ort \pm ss)	14,1 \pm 4,6	8,5 \pm 6,3	* $p=0,007$
(ortanca)	14	8,5	
(min-max)	5-21	0-21	
Sosyal boyut			
(ort \pm ss)	30,1 \pm 12	16,8 \pm 12,5	* $p=0,001$
(ortanca)	28,5	18,5	
(min-max)	13-55	0-38	

*Wilcoxon sıra toplamları testi

Wilcoxon sıra toplamları testine göre yorgunluk şiddet ölçeğinde bilişsel, fiziksel ve sosyal boyutta tedavi sonrası ölçümde anlamlı olarak daha düşük değerler saptandı. Tedavi sonrasında bilişsel, fiziksel ve sosyal boyut arasında ileri derecede anlamlı (+) korelasyonlar mevcuttu (tedavi sonrası spearman katsayıları bilişsel ve fiziksel boyut arasında =0,744 ($p<0,001$), bilişsel ve sosyal boyut arasında =0,685 ($p=0,002$), fiziksel ve sosyal boyut arasında =0,814 ($p<0,001$)) Multiple skleroz hastalık atak sayısı ile yorgunluk şiddet ölçeğinin her 3 boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil-12:Yorgunluk şiddet ölçeği alt boyutları skorları arasındaki ilişki grafiği
a=tedavi öncesi bilişsel boyut, b=tedavi sonrası bilişsel boyut, c=tedavi öncesi fiziksel boyut, d=tedavi sonrası fiziksel boyut, e=tedavi öncesi sosyal boyut, f=tedavi sonrası sosyal boyut

Beck Depresyon Envanteri Skoru ile yorgunluk şiddet ölçeğinin sosyal boyut alt grubu arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı korelasyon mevcuttu.(Spearman korelasyon katsayısı 0,553 , p=0,017)

Tablo-7: Tedavi öncesi ve sonrası multiple skleroz yaşam kalitesi ölçeği (MSQOL-54) alt boyutları skorları arasındaki ilişki

Multiple Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (MSQoL-54)			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Fiziksel sağlık	52,30 ±13,01	72,23±13,06	*p<0,001
Bilişsel sağlık	54,25±19,33	69,79±16,39	*p=0,001
Sağlıkta değişiklik	58,33± 25,72	73,61± 18,13	**p=0,005
Seksüel fonksiyon	54,16± 21,43	68,05 ±23,95	**p=0,008

* Eşleştirilmiş t test

** Wilcoxon sıra toplamları testi

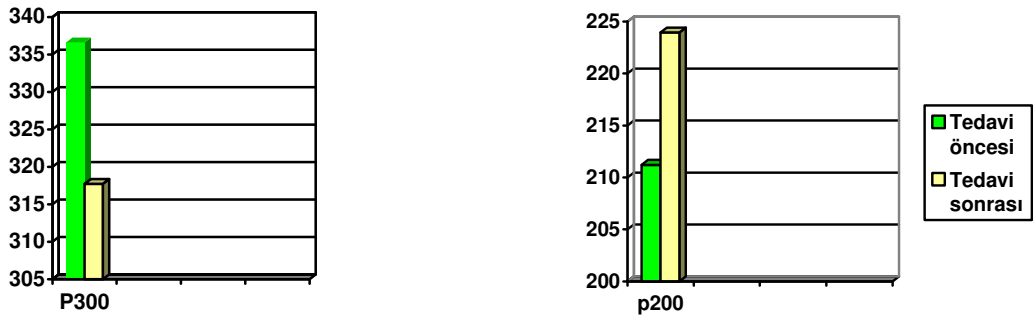
MSQoL-54'ün 4 alt boyutunda da tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Eşleştirilmiş t teste göre fiziksel sağlık ve bilişsel sağlığın tedavi sonrası saptanan değerleri, tedavi öncesi saptanan değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü (eşleştirilmiş t testine göre p değerleri: fiziksel sağlık p<0,001, bilişsel sağlık p=0,001). Genel sağlıkta 1 yıl önceye göre değişiklik ve seksüel fonksiyonlarda değişiklik alt boyutları tedavi sonrası saptanan değerleri de tedavi öncesi saptanan değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü (Wilcoxon sıra toplamları testine göre: sağlıkta değişiklik p=0,005, seksüel fonksiyon p= 0,008).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası p200 ve p300 değerleri tablo 8'de sunulmuştur. Ortalama değerler tedavi öncesi değerler temel alınarak eşleştirilmiş t teste göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, değerler arasında anlamlı fark izlenmemiştir (şekil 13) .

Tablo-8:Tedavi öncesi ve tedavi sonrası p200 ve p 300 değerleri

olgu	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI	
	P300	P200	P300	P200
1	302,00	200,00	292,00	208,00
2	310,00	220,00	283,00	192,00
3	315,00	214,00	.	265,00
4	314,00	239,00	230,00	300,00
5	395,00	185,00	358,00	183,00
6	331,00	.	332,00	.
7	472,00	227,00	316,00	224,00
8	393,00	226,00	381,00	240,00
9	397,00	250,00	380,00	250,00
10	270,00	182,00	382,00	214,00
11	330,00	225,00	325,00	221,00
12	342,00	.	361,00	245,00
13	.	240,00	117,00	117,00
14	335,00	193,00	340,00	228,00
15	318,00	195,00	326,00	216,00
16	.	233,00	324,00	250,00
17	239,00	139,00	337,00	230,00
18	323,00	.	.	.
AO	336,625	211,2	317,75	223,937

AO: aritmetik ortalama



Şekil-13: Hastaların modafinil tedavisi öncesi ve sonrası ortalama P200 ve P300 değerlerinin karşılaştırılması

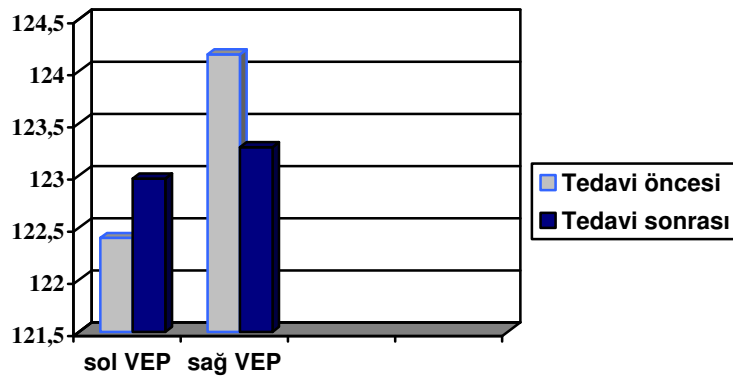
Hastalardan elde edilen VEP değerleri Tablo 9'de sunulmuştur. Ortalama değerler tedavi öncesi değerler temel alınarak eşleştirilmiş t teste göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, değerler arasında anlamlı fark izlenmemiştir (Şekil-14).

Tablo-9:Tedavi öncesi ve sonrası görsel uyarılmış potansiyel (VEP) değerleri

olgular	VEP P100 (M/S) SOL		VEP P100 (M/S) SAĞ	
	tedavi öncesi	tedavi sonrası	tedavi öncesi	tedavi sonrası
1	133	132	119	115
2	99,4	103	121	123
3	122	127	112	116
4	150	147	154	145
5	134	130	156	147
6	119	139	104	110
7	114	113	105	107
8	135	131	140	141
9	119	110	119	118
10	111	122	108	105
11	115	115	115	111
12	121	120	123	127
13	114	117	115	117
14	114	120	118	119
15	151	156	142	150
16	111	108	117	111
17	102	98,6	139	139
18	139	125	128	118
AO	122,4	122,97	124,16	123,27

AO:aritmetik ortalama

*Eşleştirilmiş t test



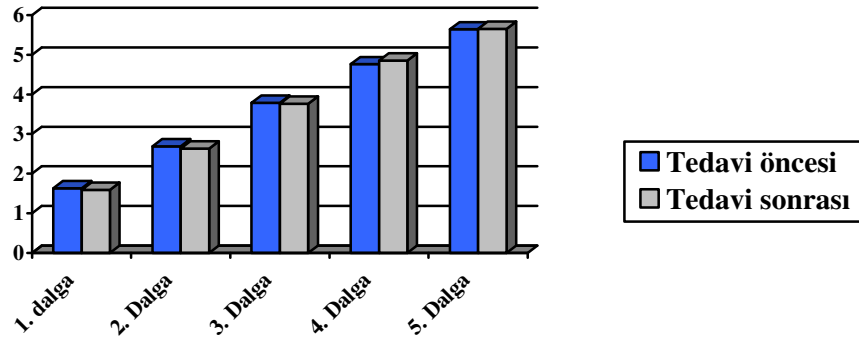
Şekil-14: Hastaların modafinil tedavisi öncesi ve sonrası ortalama VEP değerlerinin karşılaştırılması

Hastaların modafinil tedavisi öncesi ve sonrası sol ve sağ BAEP değerleri tablo 10 ve 11’da sunulmuştur. Ortalama değerler tedavi öncesi değerler temel alınarak eşleştirilmiş t teste göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, değerler arasında anlamlı fark izlenmemiştir (şekil 15,16).

Tablo-10: Hastaların modafinil tedavisi öncesi ve tedavi sonrası solda beyin sapı uyarılmış potansiyel (BAEP) değerleri (m/s)

Olgular	tedavi öncesi					tedavi sonrası				
	1*	2*	3*	4*	5*	1*	2*	3*	4*	5*
1	1,73	2,95	3,80	.	5,81	1,86	2,78	3,93	5,01	5,37
2	1,66	2,52	4,24	.	5,98	1,40	2,52	3,37	4,63	5,32
3	1,70	2,65	3,72	4,59	5,15	1,73	2,66	3,64	4,63	5,40
4	1,59	2,57	3,58	4,61	5,44	1,69	.	3,76	.	5,56
5	1,55	2,44	3,94	4,82	5,57	1,54	2,49	3,71	.	5,55
6	1,57	2,46	3,60	4,95	5,49	1,44	2,33	3,67	5,25	5,56
7	1,53	2,48	3,74	4,82	5,69	1,61	.	4,18	4,85	5,96
8	1,92	3,21	3,91	.	5,57	1,68	2,70	3,77	.	5,45
9	1,58	2,68	3,97	5,21	6,00	1,41	2,71	3,91	4,75	5,88
10	1,73	.	3,52	.	5,94	1,59	2,55	3,75	4,99	5,69
11	1,58	2,70	3,80	.	5,04	1,41	.	3,73	4,02	6,00
12	1,62	2,75	3,72	4,31	5,08	1,52	2,49	3,19	4,48	5,14
13	1,71	2,54	3,55	4,59	5,48	1,57	.	3,51	5,47	5,49
14	1,56	.	3,92	.	6,06	1,63	.	3,97	5,22	6,00
15	1,68	2,72	3,98	5,27	5,98	1,83	2,69	3,85	4,52	6,00
16	1,60	2,75	3,59	4,53	5,37	1,71	2,77	3,73	.	5,52
17	1,58	2,73	3,69	4,68	5,61	1,53	2,98	3,87	5,35	5,61
18	1,57	2,97	3,95	.	6,43			4,24	.	6,28
AO	1,63	2,69	3,79	4,76	5,64	1,59	2,63	3,76	4,85	5,65

AO:aritmetik ortalama, *: beyin sapı uyarılmış potansiyel dalgaları

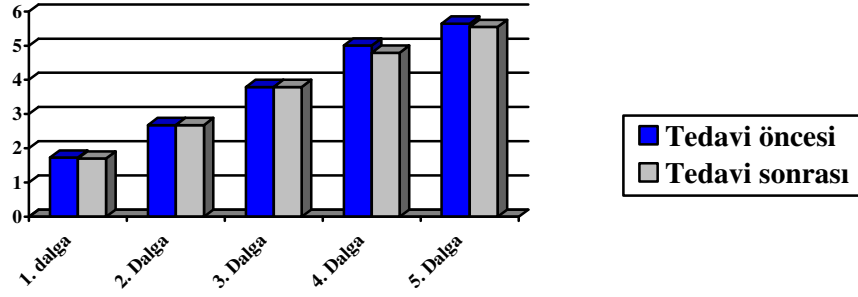


Şekil-15: Hastaların modafinil tedavi öncesi ve sonrası ortalama BAEP (sol) değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-11: Hastaların modafinil tedavisi öncesi ve sonrası sağda beyin sapı uyarılmış potansiyel (BAEP) değerleri (m/s)

Olgular	tedavi öncesi					tedavi sonrası				
	1*	2*	3*	4*	5*	1*	2*	3*	4*	5*
1	1,97	.	3,92	.	5,54	1,79	.	3,92	.	5,60
2	1,61	2,75	3,75	4,97	5,67	1,42	.	3,62	.	5,50
3	1,75	2,70	3,93	5,37	5,71	1,71	2,67	3,82	.	5,72
4	1,60	2,53	3,40	4,67	5,27	1,60	2,67	3,48	4,74	5,37
5	1,60	2,37	3,96	4,94	5,81	1,76	2,85	3,85	5,00	5,60
6	1,57	2,66	3,76	5,07	5,49	1,53	2,61	3,72	5,05	5,60
7	1,78	2,57	3,49	5,69	6,33	1,77	2,52	3,77	4,60	5,81
8	1,95	2,94	3,70	.	5,57	1,70	2,64	3,69	4,58	5,56
9	1,76	2,90	3,80	5,08	5,96	1,72	2,72	3,96	4,89	5,90
10	1,62	.	3,84	.	6,04	1,70	2,55	3,92	.	5,87
11	1,96	2,47	3,93	.	5,04	1,58	2,62	3,66	.	5,02
12	.	2,29	3,81	.	5,49	1,71	2,69	3,80	4,77	5,59
13	1,62	2,88	3,68	4,83	5,48	1,74	2,74	3,65	.	5,41
14	1,72	.	4,20	.	.	1,55	2,33	3,40	.	5,45
15	1,93	.	3,93	5,23	5,67	2,02	2,99	3,94	.	5,14
16	1,76	.	3,72	.	5,59	1,98	.	3,65	.	5,43
17	1,56	2,79	3,77	4,91	5,61
18	1,74	3,10	3,80	4,41	5,88	1,77	3,04	4,69	.	5,89
AO	1,73	2,68	3,79	5,01	5,65	1,708	2,68	3,79	4,80	5,556

AO:aritmetik ortalama , *:beyin sapı uyarılmış potansiyel dalgaları



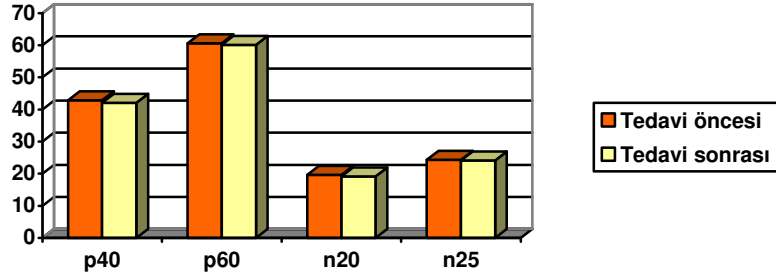
Şekil-16: Hastaların modafinil tedavisi öncesi ve tedavi sonrası ortalama BAEP (sağ) değerlerinin karşılaştırılması

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası alt ve üst SEP değerleri tablo 12,13'de sunulmuştur. Ortalama değerler tedavi öncesi değerler temel alınarak eşleştirilmiş t teste göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, değerler arasında anlamlı fark izlenmemiştir (şekil 17,18).

Tablo-12:Tedavi öncesi ve tedavi sonrası solda üst ve alt somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (SEP) değerleri

Olgular	tedavi öncesi				tedavi sonrası			
	P40	P60	N20	P25	P40	P60	N20	P25
1	19,90	19,90
2	40,70	53,70	20,90	25,90	38,30	56,70	21,10	21,10
3	.	.	19,20	22,80	.	.	18,20	18,20
4	41,40	60,60	19,40	26,10	37,00	50,40	18,70	18,70
5	46,70	66,20	19,50	24,20	46,50	64,70	19,20	19,20
6	40,60	59,00	18,50	21,40	41,80	54,80	17,90	17,90
7	38,60	55,40	18,90	21,70	38,10	57,50	18,70	18,70
8	45,40	63,30	18,90	23,20	45,80	64,30	18,80	18,80
9	.	.	.	27,00
10	38,00	65,20	16,70	22,30	.	59,70	16,60	16,60
11	42,30	54,80	19,40	24,10	43,30	60,70	18,70	18,70
12	45,70	61,10	19,70	24,40	45,50	67,20	19,90	19,90
13	44,90	64,90	21,10	27,90	42,90	65,40	19,20	19,20
14	.	.	24,20	31,50
15	42,10	57,30	19,50	22,00	37,10	57,90	22,40	22,40
16	47,00	64,70	19,20	23,00	40,60	58,30	.	.
17	.	.	19,70	23,40	.	.	19,50	19,50
18	44,20	61,80	19,90	23,00	48,00	63,80	19,00	19,00
AO	42,89	60,61	19,66	24,34	42,07	60,10	19,18	24,15

AO:aritmetik ortalama

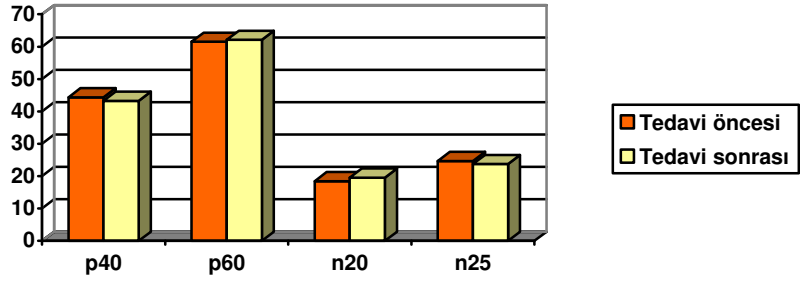


Şekil-17: Hastaların modafinil tedavisi öncesi ve sonrası solda alt ve üst SEP ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-13:Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sağda üst ve alt somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (SEP) değerleri

Olgular	tedavi öncesi				tedavi sonrası			
	P40	P60	N20	P25	P40	P60	N20	P25
1	18,00	22,00
2	41,90	60,40	19,60	23,10	38,30	59,70	19,30	22,80
3	.	.	18,30	28,40	.	.	18,00	23,60
4	45,30	65,20	22,30	29,20	40,10	51,90	22,40	25,50
5	50,00	66,80	19,10	23,80	48,40	70,20	18,90	23,90
6	39,30	57,30	18,70	21,10	39,30	57,40	17,90	20,90
7	36,90	60,40	19,00	21,80	36,40	58,10	19,40	22,00
8	44,90	62,50	18,40	22,30	44,10	63,30	18,40	22,40
9	.	.	20,20	24,60	.	.	20,20	24,30
10	43,00	58,60	16,70	23,40	.	63,30	16,00	18,90
11	43,30	54,70	19,50	23,70	43,70	.	19,30	24,50
12	49,40	64,50	.	25,80	49,90	64,80	20,40	23,80
13	46,40	64,90	21,50	27,50	43,10	65,10	20,90	27,10
14	.	.	21,20	28,20
15	39,50	54,60	18,40	21,00	39,40	58,60	21,80	25,20
16	44,30	57,50	20,50	25,00	40,30	59,40	.	.
17	.	.	22,20	25,40	.	.	21,30	25,10
18	52,40	72,40	20,60	25,20	56,00	73,30	20,30	27,30
AO	44,35	61,52	18,43	24,67	43,25	62,09	19,53	23,7

AO:aritmetik ortalama



Şekil-18: Hastaların modafinil tedavisi öncesi ve sonrasında sağda alt ve üst SEP ortalama değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

MS hastalarında nörolojik yetersizlik ve yorgunluk, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Yaşam kalitesi, MS hastalarında sağlıklılara oranla belirgin olarak kötüdür (80,81). Yorgunluk önemli oranda daha düşük yaşam kalitesi skorları ile ilişkilidir. Yaşam kalitesi üzerine yorgunluğun etkisi, EDSS'nin etkisinden daha azdır (82). Hastalık süresinin yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (82).

MS'in klinik tipinin, hastalardaki fiziksel özürülüğün ve duygu durum bozukluğunun yorgunluk ile ilişkisi uzun yıllardır tartışılmaktadır (83-87).

Çalışmalar yorgunluk ve EDSS arasındaki korelasyon için çelişkili sonuçlar sunmuşlardır. Bazı çalışmalarda bu iki değişken arasında pozitif korelasyon saptanmış (87-90), bazı çalışmalarda da bu korelasyon gösterilememiştir (85,89) Önceki çalışmaların az sayıda hasta grubu ile yapılması (89,90), hastaların EDSS'lerinin farklı doktorlarca değerlendirilmesi (85, 89) uygulanan medikasyonlar ile yorgunluk skorlarının değişmesi (85, 89) , MS'a spesifik olmayan yorgunluk semptomunun daha az kapsamlı değerlendirilmesi (89), sadece orta derecede özürlü hastaların çalışmaya alınması ve EDSS ile yorgunluk skorlarının farklı zamanlarda değerlendirilmesi (91) olması bu çalışmaları sınırlandırabilmektedir.

Türkbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışma EDSS ile yorgunluk arasında pozitif ilişkiyi destekler niteliktedir (90). Bakshi ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada yorgunluk ile EDSS' ye göre nörolojik özürülük arasında güçlü bir ilişki saptanmadı ancak depresyon, yorgunluk ile anlamlı olarak ilişkiliydi (55). Çalışmamızda yorgunluk ve EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Çalışmamıza az sayıda hasta almış olmamız, hastalarımızın benzer EDSS skorlarına sahip olması bu sonuca neden olmuş olabilir.

MS klinik alt tipi ve yorgunluk arasındaki ilişki çelişkilidir. Farklı çalışmalarda progresif semptomlu hastalar arasında yorgunluk şiddetinde farklı sonuçlar tespit edilmiştir (93,94). Yakın zamanda Kroencke ve arkadaşları 207 MS hastası ile yaptıkları çalışmada, depresyon ve fiziksel özürülüğün her ikisinin de yorgunluk ile ilişkili olduğu ve kliniği progresif olan hastaların, relapsing remitting hastalardan daha yüksek yorgunluk skorlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak tüm hastalar klinik alt tiplerine bakılmaksızın eşit EDSS skorlarına göre gruplandırıldığında hastalarda yorgunluk şiddeti arasında fark saptanmamıştır (95). Benzer şekilde Tellez ve arkadaşları sekonder progresif MS hastalarının yorgunluk skala skorlarından, relapsing remitting MS hastalara göre daha yüksek puan aldıklarını raporlamışlardır (96). Bununla birlikte Mainero ve arkadaşları sadece relapsing remitting hastalar arasında yorgunluk ve depresyonun korelasyonunu desteklemişlerdir (97). Çalışmamızdaki hastaların klinik alt tip dağılımı uygun olmadığı için biz yorgunluk ile MS klinik alt tipi arasındaki ilişkiyi değerlendirmedik.

Flachenecker ve arkadaşlarının 151 hastalık çalışmasında depresyonu olan hastalarda depresyonu olmayanlara oranla hastaların YDS skorları anlamlı olarak yüksek saptandı. Yine bu çalışmada YDS skorlarının, depresyon ve EDSS ile korele olduğu ancak hastaların yaşı veya hastalık süresi ile ilgili olmadığı gösterildi (91). Çalışmamızda bu çalışmadan farklı sonuçlar saptadığımız gibi benzer sonuç da saptadık. YDS skorları ile Beck depresyon envanteri skorları ve EDSS arasında önceki çalışmaya farklı olarak ilişki saptamadık ancak YDS skorları ile hasta yaşı arasında ilişki bu çalışmaya benzerdi. Çalışmamızda YDS ile hastalık süresi arasındaki ilişki yerine, YŞÖ ile hastalık atak sıklığı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Yorgunluk şikayetlerini tedavi etmek amacıyla uyguladığımız 6 haftalık modafinil tedavisinden sonra hastaların Beck depresyon envanteri skorları başlangıç skorları ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler saptadık. Sonuç olarak yorgunluk ve depresyon arasındaki ilişki açık değildir (92).

Narkolepsili hastalarda gün içinde aşırı uykululuğun tedavisinde modafinilin 200 mg ve 400 mg/gün dozlarının plasebo kontrollü çift kör karşılaştırıldığı bir çalışmada 9 hafta sonra SF-36 skorları ile değerlendirilen yaşam kalitesinde anlamlı düzelmeye gözlenmiştir (88). MS ile ilişkili yorgunluğu olan hastalarla yapılan bir çalışmada ise hastaların %90'ından çoğunun modafinilin düşük dozlarından (100-200 mg/gün) fayda gördüğü ve modafinilin günde 200 mg dozunun, 400 mg'dan daha etkili olduğu rapor edilmiştir (97).

Rammohan ve arkadaşları, plasebo sonrası ve 2 hafta 200 mg/gün modafinil tedavisi sonrası yorgunluk skalalarından elde edilen skorları plasebo kullanıldıktan sonra elde edilen değerler ile karşılaştırdıklarında modafinil tedavisi ile yorgunluk semptomunda belirgin düzelmeye olduğunu göstermişlerdir (98). Rammohan ve arkadaşları bu çalışmada modafinilin 200 mg/gün dozunda, 400 mg/gün dozuna oranla daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu duruma modafinilin yüksek dozlarda yan etkilerinin daha sık ortaya çıkması, taşiflaksi veya ilaca tolerans gelişmesi neden olabilir. Modafinilin 200 mg/gün dozu yararın en fazla , yan etkilerin ve intoleransın en az olduğu dozdur. Ancak bazı hastalarda yorgunlukta düzelmeyen etkin dozu 400 mg/gün olabilir (98). Amantadin, pemolin gibi diğer ajanlarla yapılan bir diğer çalışmada ise yorgunluk skalaları skorlarında azalma plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (99).

Modafinilin MS ile ilişkili yorgunluk semptomunda etkili olduğunu gösteren çalışmalara rağmen Stankoff ve arkadaşları, en az 6 aydır kronik yorgunluk semptomları olan 115 MS hastasına 5 hafta boyunca 200mg/gün başlayıp maksimum 400 mg/gün'e kadar arttırarak uyguladıkları modafinil tedavisinin, bu hastalarda yorgunluk semptomunu düzeltmediğini rapor etmişlerdir (100).

MS hastalarında yorgunluk ve uyku bozukluğu arasındaki ilişki açık değildir. MS hastalarında uyku bozukluğu semptomları olduğu bilinir ve bu

durum yorgunluğa katkıda bulunabilir. Bununla beraber yorgunluktan yakınan bir çok hastada uyku bozukluğu yoktur. İlginç olarak çalışmalar MS hastalarında yorgunluk şiddeti ile uyku bozukluğu arasında ilişki olmadığını destekler (80,101). Rammohan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada başlangıçta yorgunluk skorları yüksek hastaların Epworth sleepiness scale (ESS) skorları da yüksek saptandı. Ancak modafinil tedavisi sonrası yorgunluk skorlarında azalma ile ESS skorlarındaki azalma benzer oranlarda değildi. Ayrıca uyku bozukluğunda düzelme 400 mg/gün modafinil tedavisi ile belirginken, yorgunluk semptomunda düzelme modafinilin bu dozunda belirgin değildi (98). Çalışmalarda yorgunluk ve uyku bozukluğu semptomları arasında belirgin bir ilişki yoktur.

Çalışmamızda modafinil tedavisi öncesi ve sonrası YDS toplam skorları arasındaki farkı istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptadık ($p<0,001$). Tedavi öncesi ve sonrası YŞÖ skorları arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı idi. YŞÖ'nün her 3 boyutu da (bilişsel, fiziksel ve sosyal boyut) ayrı ayrı incelendiğinde modafinil tedavisi ile, skorlarda başlangıç değerlerine göre anlamlı olan düşüş saptandı. Bilişsel boyuttaki bir işe konsantre olmakta güçlük çekiyorum maddesi, fiziksel boyutta fiziksel gücümü uzun süre korumakta zorluk çekiyorum, kaslarım olması gerekenden çok daha zayıf, fiziksel rahatsızlığım arttı, daha sık aralıklarla veya daha uzun süreyle dinlenmek zorunda kalıyorum maddelerine verilen cevaplarda modafinil tedavisi öncesi ve sonrası duruma göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık (Wilcoxon sıra toplamlar testine göre, $p<0,05$). Sosyal boyutta ise bana stres verecek durumlardan kaçınıyorum, yeni bir şeyle ilgilenmek zor geliyor, insanların benden taleplerini karşılayamıyorum, kendim ve ailem için maddi destek sağlamakta zorlanıyorum, duygusal konularla daha az ilgilenebiliyorum maddeleri dışındakilere verilen cevaplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası duruma göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p<0,05$).

Yine MSOoL- 54 'ün 4 alt boyutunda (fiziksel sağlık, bilişsel sağlık, sağlıkta değişiklik, seksuel fonksiyon) da tedavi sonrası saptanan değerler,

tedavi öncesi saptanan değerlere göre, hastaların modafinil tedavisinden fayda gördüğünü destekler biçimde, anlamlı olarak düşüktü. Bu sonuç bize yorgunluk semptomunun MS hastalarında yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini, yorgunluk semptomu tedavi edildiği takdirde hastaların yaşam kalitesinin de önceye oranla düzeldiğini göstermektedir.

Literatürde modafinil kullanan hastalarda uyarılmış potansiyellerin uygulanmasıyla ilgili çalışma yoktur. Sadece Sangal ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada narkolepsili hastalara uygulanan modafinil tedavisine cevabı önceden belirlemede vizüel P300 uyarılmış potansiyel yöntemi kullanılmış ve bu nörofizyolojik testin narkolepsili hastalarda modafinil tedavisine cevabı önceden belirlemede etkili olmadığı saptanmıştır (102). Hastalarımıza modafinil tedavisi öncesi sonrasında BEAP, SEP, VEP ve görsel P300 uyarılmış potansiyel yöntemlerini kullanarak yaptığımız incelemede, hastalarımızda subjektif yöntemlerle saptadığımız tedavi sonrası iyilik halinin nörofizyolojik testler üzerine etkisi olmadığını gördük.

Sonuç olarak MS hastalarında yorgunluk çok sık karşılaşılan bir semptomdur ve hastaların yaşam kalitelerini etkilemektedir. Narkolepsi tedavisinde FDA onayı ile kullanılan modafinili yorgunluk semptomu olan MS hastalarımıza kullanıldığında, hastaların yorgunluk semptomlarında azalma olduğunu ve yaşam kalitelerinde tedavi öncesine kıyasla düzelmeye başladığını saptadık. Ancak modafinil tedavisinin MS ile ilişkili yorgunluk semptomunda kullanıldığında, uyarılmış potansiyel yöntemleri üzerine etkisi olmadığını gördük.

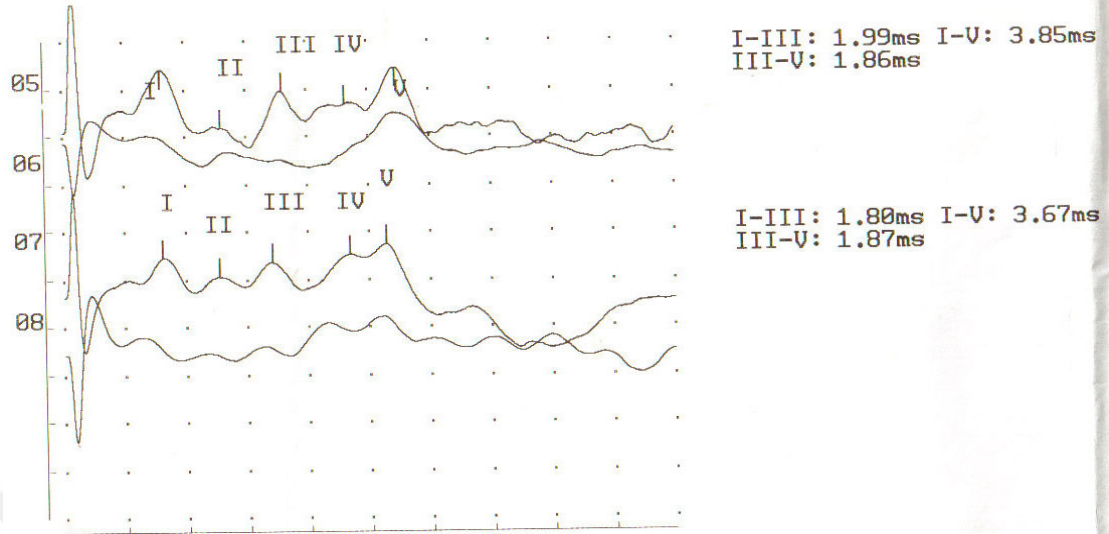
SONUÇLAR

- MS ile ilişkili yorgunluk semptomu ile EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.
- Yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ) ile hastalık atak sıklığı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.
- Yorgunluk değerlendirme skalası (YDS) skorunun, Beck depresyon envanteri skoru, EDSS ve hastanın yaşı ile ilişkili olmadığını saptamadık.
- Çalışmamızda modafinil tedavisi öncesi ve sonrası yorgunluk değerlendirme skalası (YDS) toplam skorları arasındaki farkı istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı saptadık.
- Modafinil tedavisi öncesi ve sonrası yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ) toplam skorları arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı saptadık.
- Yorgunluk şiddet ölçeğinin (YŞÖ) her 3 boyutunu da (bilişsel, fiziksel ve sosyal boyut) ayrı ayrı incelediğimizde modafinil tedavisi ile, skorlarda başlangıç değerlerine göre anlamlı olan düşüş saptadık.
- MS ile ilişkili yaşam kalitesi ölçeği'nin (MSOoL- 54) 4 alt boyutunu (fiziksel sağlık, bilişsel sağlık, sağlıkta değişiklik, seksüel fonksiyon) ayrı ayrı incelediğimizde tedavi sonrası saptanan değerleri, tedavi öncesi saptanan değerlere göre, hastaların modafinil tedavisinden fayda gördüğünü destekler biçimde, anlamlı olarak düşük saptadık.
- Modafinil tedavisi öncesi ve sonrasında BEAP, SEP, VEP ve görsel P300 uyarılmış potansiyel yöntemlerini kullanarak yaptığımız nörofizyolojik incelemelerde, hastalarımızda subjektif yöntemlerle saptadığımız tedavi sonrası iyilik halinin nörofizyolojik testler üzerine etkisi olmadığını saptadık.

EKLER

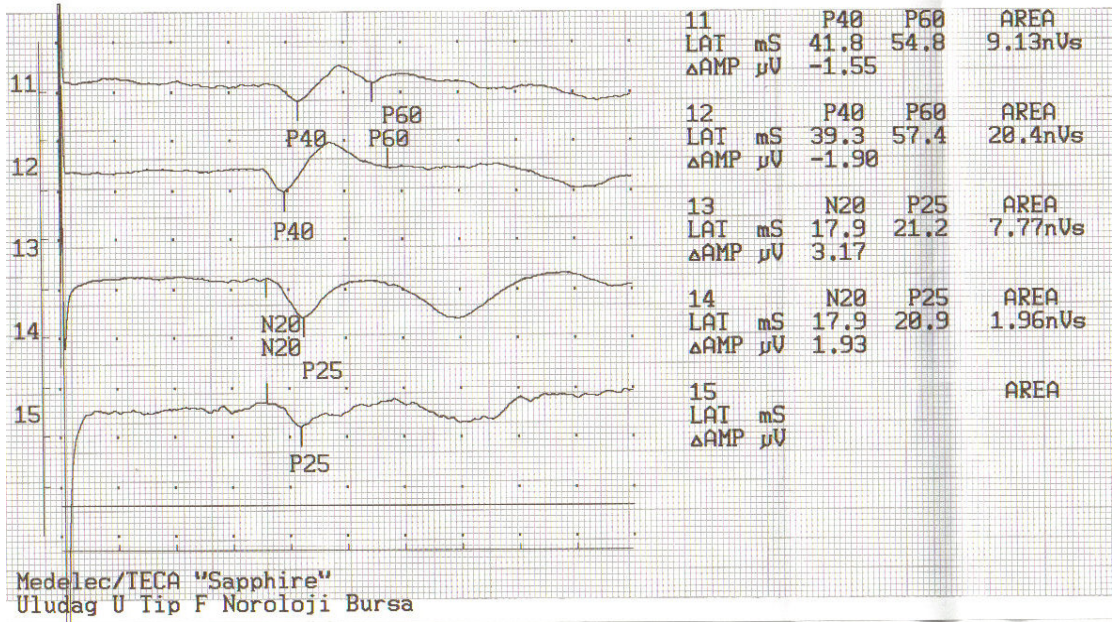
Tablo-1: Multiple sklerozun heterojen patogenezi

<p>Patern1:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bir ven yada venül çevresinde keskin sınırlı demyelinizasyon• Myelin kılıf harabiyeti• Oligodendrositler canlı• Thücre ve makrofaj infiltrasyonu• Ig G ve kompleman depolanması yok• Hızlı ve hemen hemen tam remyelinizasyon (Shadow plak)
<p>Patern 2:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bir ven yada venül çevresinde keskin sınırlı demyelinizasyon• Thücre ve makrofaj aktivasyonu• Lezyon içinde plazma hücreleri• IgG ve /veya kompleman depolanması• Olasılıkla lizis ile oligodendrosit kaybı• PLP mRNA eksprese eden progenitör hücrelerin hızla lezyon bölgesinde toplanması• Shadow plak
<p>Patern3:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lezyon merkezinde damar yok, periplak beyaz cevherden ayrımı net değil• Myelin kılıf ve oligodendrositlerde distrofi belirtisi• Çok az T hücre infiltrasyonu• Mikroglial aktivasyon• Ig G ve kompleman depolanması yok• Apoptotik hücre ölümü• Ağır MAG ve siklik nükleotid fosfodiesterazın kaybı, MBP ve PLP normal• Ağır vasküler endotel zedelenmesi, tromboze damarlar• Akson zedelenmesi• Oligodendrosit demyelinizan sürecin birincil hedefi
<p>Patern4:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lezyonlar perivenöz dağılımlı• Periplak beyaz cevherde primer oligodendrosit dejenerasyonu• Makrofaj ve T hücre infiltrasyonu• Lezyon içinde oligodendrositlerin total kaybı• Apoptotik hücre ölümü• Shadow plak yok• Bazı gen defektleri ?



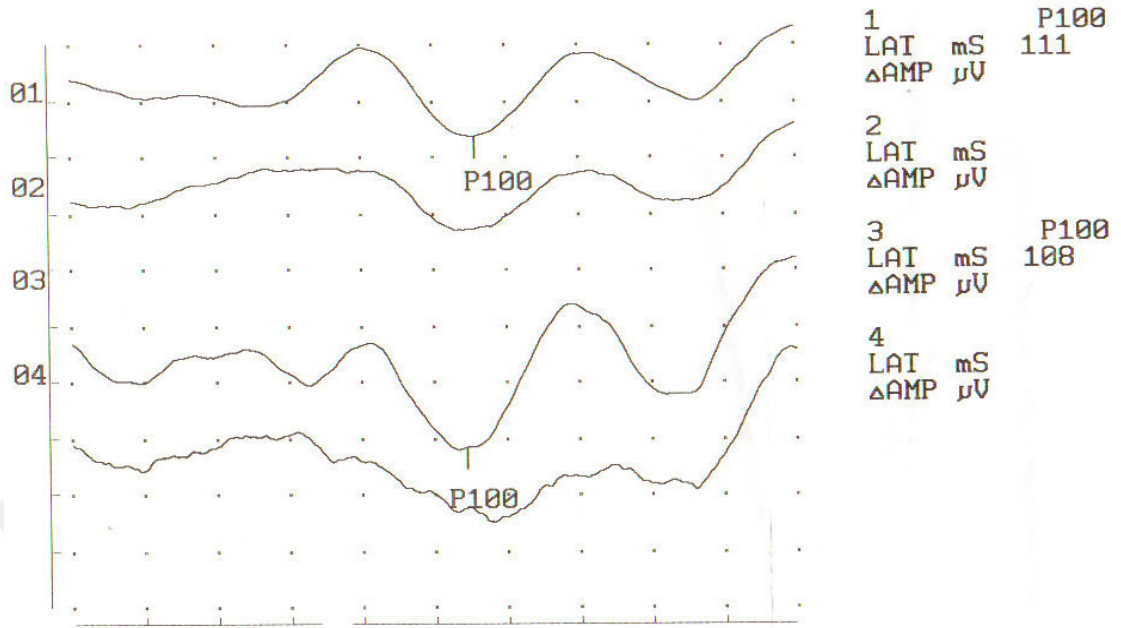
Medelec/TECA "Sapphire"
 Uludag U Tip F Noroloji Bursa

Şekil-1: Normal BAEP



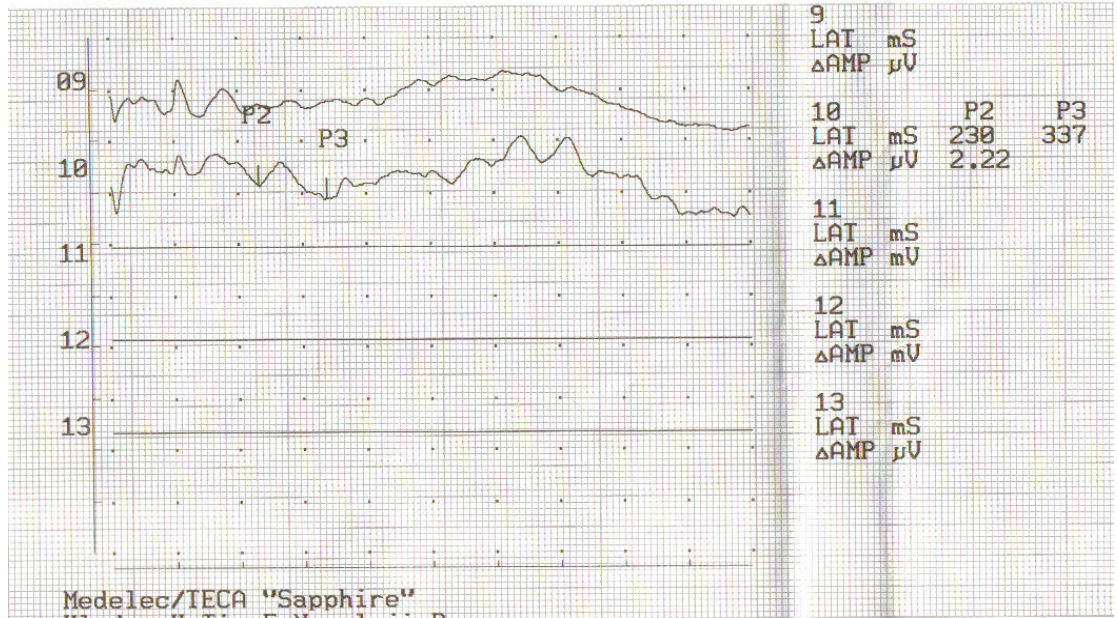
Medelec/TECA "Sapphire"
 Uludag U Tip F Noroloji Bursa

Şekil-2: Normal SEP



Medelec/TECA "Sapphire"
Uludag U Tip F Noroloji Bursa

Şekil-3: Normal VEP



Medelec/TECA "Sapphire"
Uludag U Tip F Noroloji Bursa

Şekil-4: Normal P200 ve P300

YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ

Bilişsel boyut

Yorgunluğum yüzünden:

- Kendimi daha az uyanık hissediyorum
- Uzun süre dikaktimi toplamakta zorluk çekiyorum
- Net bir şekilde düşünemediğimi hissediyorum
- Daha fazla unutkan olduğumu hissediyorum
- Karar vermekte güçlük çekiyorum
- Düşünmeyi gerektiren herhangi bir şeyi yapmak için kendimi daha az motive olmuş hissediyorum
- Düşünmeyi gerektiren görevleri tamamlamayı daha az başarıyorum
- Evde veya işte iş yaparken düşüncelerimi organize etmek zor geliyor
- Düşüncemin yavaşladığını hissediyorum
- Konsantre olmakta güçlük çekiyorum

Fiziksel boyut

Yorgunluğum yüzünden:

- Daha sakar ve dağınığım
- Fiziksel aktivitelerimi düzenlemekte daha dikkatli olmalıyım
- Fiziksel efor gerektiren herhangi bir işi yapmaya daha az istekliyim
- Fiziksel gücümü uzun süre korumakta zorluk çekiyorum
- Kaslarım olması gerekenden çok daha zayıf
- Fiziksel rahatsızlığım arttı
- Fiziksel aktivite gerektiren görevleri tamamlamayı daha az becerebiliyorum
- Diğer insanlara nasıl görüdüğüm konusunda endişeliyim
- Fiziksel aktivitelerimi kısıtlamak zorundayım
- Daha sık aralıklarla veya daha uzun süreyle dinlenmek zorunda kalıyorum

Sosyal boyut

Yorgunluğun yüzünden

- Kendimi sosyal ilişkilerden daha fazla soyutlanmış hissediyorum
- İş yükümü veya sorumluluklarımı azaltmak zorundayım
- Daha huysuzum
- Ev içerisinde veya dışarıda daha az etkin çalışıyorum
- Bana yardım etmeleri veya benim için iş yapmaları amacıyla başkalarına daha fazla bel bağlamak zorunda kalıyorum
- Daha öfkeliyim ve kolay sinirlenebiliyorum
- Sosyal etkinliklere katılmak için daha az istek duyuyorum
- Evimin dışında çok az sosyal ilişkim var

- Normal günlük olaylar bana stres veriyor
- Bana stres verecek durumlardan kaçınıyorum
- Yeni bir şeyle ilgilenmek zor geliyor
- İnsanların benden taleplerini karşılayamıyorum
- Kendim ve ailem için maddi destek sağlamakta zorlanıyorum
- Daha az seksüel aktiviteye giriyorum
- Duygusal konularla daha az ilgilenebiliyorum
- Aile etkinliklerine tam olarak katılmakta güçlük çekiyorum
- Aileme olması gerektiği kadar duygusal destek veremiyorum
- Küçük zorluklar gözümde büyüyor
- Yorgunluğumdan etkilenebilme olasılığı olduğundan önceden plan yapmakta zorluk çekiyorum
- Yorgunluk evimin dışına yolculuk yapmamı zorlaştırıyor



MULTİPLE SKLEROZ YAŞAM KALİTESİ-54 ENSTRÜMANI

1-Genel olarak sağlığınız hakkında ne söyleyebilirsiniz?

Mükemmel 1

Çok iyi2

İyi3

Biraz iyi4

Kötü5

2-Bir yıl öncesiyle kıyasladığınızda şimdiki sağlık durumunuzu genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesine göre şimdi çok daha iyi1

Bir yıl öncesine göre şimdi biraz daha iyi2

Hemen hemen aynı3

Bir yıl öncesine göre şimdi biraz daha kötü4

Bir yıl öncesine göre şimdi çok daha kötü5

3-12 Aşağıdaki sorular tipik olarak gün içinde yapabileceğiniz aktivitelerle ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri yapmanızı kısıtlıyor mu? Eğer öyleyse ne kadar? (Her satırda 1,2 veya 3 rakamlarından birini işaretleyiniz)

	Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, kısıtlı değil
3-Koşma, ağır eşyaları kaldırma, ağır sporlara katılma gibi ağır aktiviteler	1	2	3
4-Masayı hareket ettirme, elektrik süpürmesini itme, bowling veya golf oynama gibi orta şiddetli aktiviteler	1	2	3
5-Alışveriş torbalarını kaldırma veya taşıma	1	2	3
6-Birkaç kat merdiven çıkma	1	2	
7-Birkaç kat merdiven çıkma	1	2	3
8-Eğilme, çömelme veya diz üstüne gelme	1	2	3
9-1600 metreden fazla yürüme	1	2	3
10-Birkaç sokak yürüme (500-100m)	1	2	3
11-Bir sokak yürüme(200m)	1	2	3
12-Banyo yapma veya giyinme	1	2	3

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

	Evet	Hayır
13-İşyerinde veya diğer aktivitelerimde harcadığım zamanı azalttım	1	2
14-İstediğimden daha az başarılıydım	1	2
15-İşim veya diğer aktivitelerimin çeşidinde kısıtlanma oldu	1	2
16-İşimi veya diğer aktivitelerimi yerine getirmede zorluk çektim (örneğin fazladn çaba harcıyordum)	1	2

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

	Evet	Hayır
17-İşyerinde veya diğer aktivitelerimde harcadığım zamanı azalttım	1	2
18-İstediğimden daha az başarılıydım	1	2
19-İşimi veya diğer aktivitelerimi her zamanki gibi dikkatli yapmadım	1	2

20-Son 4 hafta içinde fiziksel sağlığınız veya ruhsal problemleriniz sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla veya katıldığınız gruplarla yaptığınız sosyal aktivitelerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç etkilemedi 1

Biraz etkiledi2

Orta derecede etkiledi3

Oldukça etkiledi4

Aşırı derecede etkiledi5

21-Son 4 hafta içinde ne kadar vücut ağrınız vardı?

Hiç yok1

Çok hafif2

Hafif3

Orta şiddette4

Şiddetli5

Çok şiddetli6

22-Son 4 hafta içinde ağrı sizin normal işlerinizi (hem evin dışındaki hem evin içindeki) ne kadar etkiledi?

Hiç etkilemedi1

Biraz etkiledi2

Orta derecede etkiledi3

Oldukça etkiledi4

Aşırı derecede etkiledi 5

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

	Her zaman	Hemen her zaman	Genellikle	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
23- Son 4 hafta içinde ne kadar süre tamamen enerji doluydunuz	1	2	3	4	5	6
24-Son 4 hafta içinde ne kadar süre çok sinirli bir kişiydiniz?	1	2	3	4	5	6
25-Son 4 hafta içinde ne kadar süre hiçbir şeyin sizi neşelendirmeyeceği kadar kendinizi çöküntü içinde hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
26- Son 4 hafta içinde ne kadar süre sakin ve barışıldınız?	1	2	3	4	5	6
27- Son 4 hafta içinde ne kadar süre çok enerjiniz vardı?	1	2	3	4	5	6
28- Son 4 hafta içinde ne kadar süre umutsuz ve cesatersizdiniz?	1	2	3	4	5	6
29- Son 4 hafta içinde ne kadar süre kendinizi yıpranmış hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
30- Son 4 hafta içinde ne kadar süre mutlu bir kişi oldunuz?	1	2	3	4	5	6
31- Son 4 hafta içinde ne kadar süre kendinizi yorgun hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
32- Son 4 hafta içinde ne kadar süre sabahları uyandıığınızda kendinizi dinlenmiş hissettiniz?	1	2	3	4	5	6

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

Her zaman1

Çoğu zaman2

Bazı zamanlar3

Biraz4

Hiçbir zaman5

Genel Sağlık

34-37 Aşağıdaki ifadelerden hangisi sizin için doğru veya yanlış?

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

Sağlıkla İlgili Endişe

(Her satırda bir rakam işaretleyiniz)

	Her zaman	Hemen her zaman	Genellikle	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
38- Son 4 hafta içinde ne kadar süre sağlık problemlerinizi nedeniyle cesaretinizi kaybettiniz?	1	2	3	4	5	6
39-Son 4 hafta içinde ne kadar süre sağlığınızla ilgili endişe duydunuz?	1	2	3	4	5	6
40- Son 4 hafta içinde ne kadar süre sağlığınız yaşamınızda bir üzüntü kaynağı oldu?	1	2	3	4	5	6
41-Son 4 hafta içinde ne kadar süre sağlık problemlerinizi nedeniyle zayıfladığınızı hissettiniz?	1	2	3	4	5	6

Bilişsel fonksiyon

Son 4 hafta içinde ne kadar süre?

	Her zaman	Hemen her zaman	Genellikle	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
42- Dikkatinizi vermede veya düşünmede zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4	5	6
43- Bir aktivite üzerinde uzun süreli dikkatinizi vermede zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4	5	6
44- Hafızanızla ilgili sorunlarınız oldu mu?	1	2	3	4	5	6
45- Aile üyeleri veya arkadaşlarınız sizin hafızanızda ve dikkatinizi vermede problemlerinizi olduğunu fark etti mi?	1	2	3	4	5	6

Cinsel Yaşam

46-50 Bu sorular sizin cinsel yaşamınız ve cinsel yaşamınızla ne kadar memnun olduğunuzla ilgilidir. Lütfen sadece son 4 hafta içindeki yaşamınızla ilgili mümkün olduğu kadar doğru cevabı işaretleyiniz.

Son 4 hafta içinde aşağıdaki sorular sizin için ne kadar problem olmuştu?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Çok kötü Çok iyi

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

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

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

- 1- a-Kendimi üzgün hissetmiyorum
b-Kendimi üzgün hissediyorum
c-Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygulardan kurtaramıyorum
d-Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum
- 2- a-Gelecekte umutsuz değilim
b-Gelecek konusunda umutsuzum
c-Gelecekte beklediğim bir şey yok
d-Benim için gelecek olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek
- 3- a-Kendimi başarısız görmüyorum
b-Herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır
c-Geriye dönüp baktığımda pek çok başarısızlığımın olduğunu görüyorum
d-Kendimi bir insan olarak tamamiyle başarısız görüyorum
- 4- a-Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum
b-Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum
c-Artık hiçbir şeyden gerçek bir doyum alamıyorum
d-Beni doyuran hiçbir şey yok, her şey çok sıkıcı
- 5- a-Kendimi suçlu hissetmiyorum
b-Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor
c-Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum
d-Kendimi her an için suçlu hissediyorum
- 6- a-Cezalandırılmışım gibi duygular içinde değilim
b-Bazı şeyler için cezalandırılmışım gibi duygular yaşıyorum
c-Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum
d-Cezalandırıldığımı hissediyorum
- 7- a-Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım
b-Kendimi hayal kırıklığına uğrattım
c-Kendimden hiç hoşlanmıyorum
d-Kendimden nefret ediyorum
- 8- a-Kendimi diğer insanlardan kötü görmüyorum
b-Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum
c-Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum
d-Her kötü olayda kendimi suçluyorum
- 9- a-Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok
b-Eskisine göre şu sıralar daha fazla ağlıyorum
c-Şu sıralarda her an ağlıyorum
d-Eğer bir fırsatını bulursam kendimi öldürürüm

- 10- a-Herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum
b-Eskisine göre şu sıralar daha fazla ağlıyorum
c-Şu sıralarda her an ağlıyorum
d-Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum
- 11- a-Eskisine göre daha sinirli ve tedirgin sayılamam
b-Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim
c-Çoğu zaman sinirli ve tedirginim
d-Şu sıralarda her an için sinirli ve tedirginim
- 12- a-Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim
b-Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim
c-Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim
d-Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı
- 13- a-Eskisi kadar rahat ve kolay karar verebiliyorum
b-Eskisine kıyasla şu sıralar karar vermeyi daha çok erteliyorum
c-Eskisine göre, karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum
d-Artık hiç karar veremiyorum
- 14- a-Eskisinden daha kötü bir dış görünüşüm olduğunu sanmıyorum
b-Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmişim gibi düşünüyorum ve üzülüyorum
c-Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum
d-Çok çirkin olduğumu düşünüyorum
- 15- a-Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum
b-Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum
c-Ne iş olursa olsun yapabilmek için kendimi çok zorluyorum
d-Hiç çalışmıyorum
- 16- a-Eskisi kadar kolay ve rahat uyuyabiliyorum
b-Şu sıralarda eskisi kadar kolay ve rahat uyuyamıyorum
c-Eskisine göre bir yada iki saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta güçlük çekiyorum
d-Eskisine göre çok erken uyanıyor ve bir daha uyuyamıyorum
- 17- a-Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum
b-Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum
c-Şu sıralarda neredeyse her şeyden çabuk ve kolay yoruluyorum
d-Artık hiçbirşey yapamayacak kadar yorgunum
- 18- a-İştahım eskisinden pek farklı değil
b-İştahım eskisi kadar iyi değil
c-Şu sıralarda iştahım pek yok
d-Artık hiç iştahım yok

- 19- a-Pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum
b-İki kilodan fazla kilo verdim
c-Beş kilodan fazla kaybettim
d-Yedibuçuk kilodan fazla kaybettim

Daha az yiyerek kilo vermeye çalışıyorum Evet() Hayır ()

- 20- a-Sağlığım beni pek endişelendirmiyor
b-Ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi fiziksel rahatsızlıklar beni endişelendiriyor
c-Fiziksel rahatsızlıklar çok endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zor geliyor
d-Fiziksel rahatsızlıklar beni öylesine endişelendiriyor ki; artık başka hiçbirşey düşünemiyorum

- 21- a-Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok
b-Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum
c-Şu sıralarda cinsellikle pek fazla ilgili değilim
d-Artık cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı

KAYNAKLAR

- 1-İdiman E. Multiple Skleroz'un İmmunopatogenezi. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2004; vol:2, sayı:3, sayfa:171-175
- 2- Karabudak R.(Çeviri Ed.): Temel Nöroloji. Gilroy J.(Ed.) :Basic Neurology. 1. Baskı , Ankara, 2002; s:199-223
- 3-Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Epidemiology and genetics. In:Miller AE, Lublin FD, Coyle PK, eds. Multiple Sclerosis in Clinical Practise. London-New York. Martin Dunitz Publishing;2003:31-53
- 4-Pçölmann W,Stare KM, Albrecht H, Konig N. Late onset multiple sclerosis beyond the age of 60 yeras a report of 15 cases. J Neurol Sci 2001;187:S 347
- 5-Ebers G, Sadovnic AD. The geographic distribution of Multiple Sclerosis: A review. Neuro-epidemiology 1993;12;1-5
- 6-Turan F: Multiple Skleroz. Oğul E.(Ed): Klinik Nöroloji. 1.Baskı, Bursa, 2002; s:171-184
- 7-Weinshenker BG: Epidemiology of multiple sclerosis. Neurol Clin 14:291, 1996
- 8- Kocaman S.A: Nöroimmunolojide son gelişmeler multiple skleroz. Karabudak R, Siva A (Eds): Temel ve Klinik Nöroimmünoloji Kurs ve Sempozyum Kitabı, 2004; s:76
- 9- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J et al. Implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 2000; 47:707-17

10-Raine CS, Mc Farland HF, Tourtellotte W. Multiple Sclerosis: Clinical and Pathogenetic Basis. Chapman & Hall Medical, London. 1st ed, 1997:151-71

11-Raine CS: Demyelinating Diseases. In: Davis R, Robertson DM (eds): Textbook of Neuropathology. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991:535-620

12-Storch MK, Piddlesdens, Haltia M et al. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody and complement mediated demyelination. Ann Neurol 1998;43:465-71

13-Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2002; 104:168-71

14-Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurol 1996;46:907-911

15-Pretorius PM, Quaghebeur G. The role of MRI in the diagnosis of MS. Clin Radiol. 2003;58(6):434-48

16-Filippi M, Rocca MA. MRI Aspects of the 'inflammatory phase' of multiple sclerosis. Neurol Sci 2003 Dec;24 Suppl 5:275-8)

17-Dohi N, Ishikawa S, Kamijyo Y, Nakamura T, O-Hara S, Maruyama k. Multiple sclerosis with open-ring enhancement in the cerebrum and spinal cord. Intern Med 2003;42(3):273-6

18-Filippi M, Tortorella C, Rovaris M. Magnetic resonance imaging of multiple sclerosis. J Neuroimaging 2002;12(4):289-301

19-Wihatekar JN, Bashir K, Benveniste N. Cerebrospinal Fluid. In:Cook SD, ed. Handbook of Multiple Sclerosis.New York:Marcel Dekker Publishing, 2001:347-75

20-Patty DW, Noseworthy JH, Ebers G. Diagnosis of multiple sclerosis In Patty DW, Ebers G, eds. Multiple Sclerosis.Philadelphia: Davis;1997,p.48-134

21-Rudick RA, Cookfair DL, Siminian NA et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in phase 3 trial of Avonex for relapsing multiple sclerosis. J Neuroimmunol 1999;93:8-14)

22-Misulis KE and Head TC. Essentials of Clinical Neurophysiology, 3 th ed. Butterworth Heinemann, 2003

23-Spehlmann R. Evoked potential primer. Butterworth Publishers, 1985

24-Drislane FW. Use of evoked potentials in the diagnosisanf follow-up of multiple sclerosis. Clin Neurosci 1994;2(34)196-201

25-Misulis KE and Head TC. Essentials of Clinical Neurophysiology, 3 th ed. Butterworth Heinemann, 2003.

26-Kurukawa T, Kira J, Tobimatsus. Electrophysiological diagnosis for multiple sclerosis. Nippon Ringsho 2003;61 (8):1347-54

27-.Özşahin A,Us Ö: Somatosensoryyel Uyandırılmış Potansiyeller. Gözke E: Görsel Uyandırılmış Potansiyeller. Gürtekin Y: Beyin Sapı Uyandırılmış Potansiyeller. Akyüz G (Ed): Elektrodiagnoz. Ankara, 2003; bölüm: 21,22,23,. s:357-410

28-Chippa KH.Evoked Potentials in Clinical Medicine. Lipincott, 1997.

29-Zgorzalewicz M, Michalowska-Wender G, Losy J, Wender m. The value of VEP assessment and immunological CSF analysis in the diagnosis of childhood and juvenile MS

30-Sanchez-Calderon M, de Santest Martin S, Angulat, Carega J, Campos-Castello J. Multiple sclerosis in childhood our experience and a review of literature. Rev Neurol 1998;27(156):237-41

31- İdiman F. Multiple Skleroz' da Uyarılmış Potansiyeller. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2004; vol:2, sayı:3, sayfa:197-202

32-Türkdoğan D:Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller. Akyüz G. (Ed): Elektrodiagnoz. Ankara, 2003; bölüm:24. s:411-421

33-S.Özakbaş, İ. Çağırın, B. Örmeci, E.İdiman. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life durin and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 218 (2004) 3-7

34-Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology 1983;33: 1444-52

35- Lauren B. Krupp, MD :Fatigue in Multiple Sclerosis, A Guide to Diagnosis and Managment, New York, 2004; p:6

36-Türkbay T, Yıldırım Y, Özakbaş S, Uzunel F:Multiple Sklerozlu Hastalarda Yorgunluk ve Yorgunluk Etkisinin Değerlendirilmesi. Türk Nöroloji Dergisi 2004; Cilt:10, sayı: 6, sayfa:515-520

37- Lauren B. Krupp, MD :Fatigue in Multiple Sclerosis, A Guide to Diagnosis and Managment, New York, 2004; p:31

38-Lerdal A, Celius EG, Moum T. Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2003 ;9:509-514

39-Sharma KR, Kent-Braun J, Mynhier MA, Weiner MW, Miller RG. Evidence of an abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* 1995; 18: 1403-1411

40- Parmenter BA, Denney DR, Lynch SG. He cognitive performance of patients wih multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Mult Scler.* 2003; 9: 111-118

41-Krupp LB, LaRocca NG, Muir J, Steinberg AD. Fatigue characteristics in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1990; 17: 1450-1452

42-Wessely S, Hotopf M, Sharpe M. *Chronic Fatigue and its Syndromes.* London, UK: Oxford University Press;1999

43-Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. *Curr Opin Neurol,* 2002; 15:227-231

44-Iriarte J, Subira ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 2000;6:124-130

45-Giovannoni G, Thompson AJ, Miller DH, Thompson EJ. Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57: 676-681

46-Goebel M, Basse J, Pithan V, et al. Acute interferon beta-1b administration alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, plasma cytokines and leukocyte distribution in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27:881

47-Rothuizen L, Buclin T, Spertini F, et al. Influence of interferon b-1a dose frequency on PBMC cytokine secretion and biological effect markers. *J Neuroimmunol.*1999;99:131-141

48- Lauren B. Krupp, MD :*Fatigue in Multiple Sclerosis, A Guide to Diagnosis and Management*, New York, 2004; p:33

49-Filippi MB, Rocca MA, Colombo B, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2002; 15:559-567

50-Bakshi R, Miletich RS, Kinkel PR, et al. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography shows both global and regional cerebral hypometabolism in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging.* 998;8:228-234

51-Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: an 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology.* 1997,48:1566-1571

52-Abe K, Takanashi M, Yanagihara T. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 2000;12:103-106

53-Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler.* 2003;9:219-227

54-Sheean GL, Murray NMF; Rothwell C, et al. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain.* 1997; 120 (suppl 2): 299-315

55-Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler.* 2000; 6:181-185

56-Jones TH, Wadler s, Hupart KH. Endocrine-mediated mechanisms of fatigue during treatment with interferon-alpha. *Semin Oncol.* 1998; 25(suppl): 54-63

57-Scwid SR, Goodman AD, Mattson DH. Autoimmune hyperthyroidism in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Arc Neurol.* 1997;57:1169-1170

58-Merkelbach S, Dillman U, Kolmel C, Holz J, Muller M. Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2001;7:320-326

59- Lauren B. Krupp, MD : *Fatigue in Multiple Sclerosis, A Guide to Diagnosis and Managment.*The measurament of fatigue. New York, 2004, Chapther 3, p:15

60-Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis:results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline ve placebo. *Neurology* 1995;45:1956-61

61-Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C, Grasso MG, Millefiorini E, Graceffa A et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult Scler* 2001; 7: 354-58

62-Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249: 983-87

63-Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985;12:251-4

64-Weinshenker BG, Penman M, Bass B, et al. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992;42:1468-71

65-Gold LH, Balster RL. Evaluation of the cocaine-like discriminative stimulus effects and reinforcing effects of modafinil. *Psychopharmacology (Berlin)* 1996;126:286-92

66-Jasinski DR. An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. *J. Psychopharmacol.* 2000;14(1):53-60

67-Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy:US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Neurology*, 2000;54:1166-1175

68-Chao CC, Janoff EN, Hu SX et al. Altered cytokine release in peripheral blood mononuclear cell cultures from patients with the chronic fatigue syndrome. *Cytokine* 1991; 3: 292-8

69-Ferraro L, Antonelli T, Tanganelli S, O'Connor WT, Perez de la Mora M, Mendez-Franco J, Rambert FA, Fuxe KK. The vigilance promoting drug modafinil increases extracellular glutamate levels in the medial preoptic area and the posterior hypothalamus of the conscious rat: prevention by local GABA-A receptor blockade. *Neuropsychopharmacology* 1999;29(4):436-56

70-Robertson P, De Cory HH, Madan A, Parkinson A. In vitro inhibition and induction of human hepatic cytochrome P450 enzymes by modafinil. *Drug Metab. Dispos.* 2000; 28(6): 664-71

71-Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (5): 378-381

72-Ferraro I, Fuxe K, Tanganelli S, et al. Differential enhancement of dialystate serotonin levels in distinct brain regions of the awake rat by modafinil: possible relevance for wakefulness and depression. *J Neurosci Res*.2002; 68 (1):107-112

73-Beracochea D, Celerier A, Borde N, et al. Improvement of learning processes following chronic systemic administration of modafinil in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002; 73(3):723-728

74-Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000;10(4):311-320

75-Rugino TA, Copley tc. Effects of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*;2001; 40(2):230-235

76-Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) .*Neurology* 1983; 33:1444-1452

77-İdiman E, Özakbaş S, Yozbatıran N, Uzunel F, Oğuz M. *Türk Nöroloji Dergisi* 2004; Cilt:10, sayı:5, sayfa:407-411

78-Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis .*J Psychosom Res* 1998;45:33-38

79-Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: Users Manual and Interpretation Guide. Boston, MS: The Health Institute, New England Medical Center, 1993

80-Vicrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 1995;4:187-206

81-Janardhan V, Bakshi R, Quality of life and its relationship to brain lesions and atrophy on magnetic resonance images in 60 patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2000;57: 1485-1491

82-Merkelbach S, Sittinger H, Koenig J. Is there a differential impact of fatigue and physical disability on quality of life in multiple sclerosis? *J. Nerv Ment Dis* 2002;190:388-393

83-Möller A, Wiedermann G, Rhode U, Backmund H, Sonnrag A, et al. Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:117-21

84-Krupp LB, La Rocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121-1123

85-Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, et al. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994;21:9-14

86-Closimo C et al. (1995) Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 92: 353-355

87-Djaldetti R, Ziv I, Achiron A, Melamed e. (1996) Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: a quantitative assessment. *Neurology* 46: 632-635

88-Moller A et al. (1994) Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 89:117-121

89-Krupp LB, Alvarez LA, La Rocca NG, Scheinber LC.(1988) Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 45: 435-437

90-Türkbay T, Yıldırım Y, Özakbaş S, Uzunel F. Multiple Sklerozlu Hastalarda Yorgunluk ve Yorgunluğun Etkisinin Değerlendirilmesi. *Türk Nöroloji Dergisi* 2004; Cilt:10, sayı: 6, sayfa:515-520

91-P Flachenecker, T Kümpfel, B Kallmann, M Gottschalk, O Grauer, P Rieckmann, C Trenkwalder and KV Toyka. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis* 2002;8:523-526

92-Daly E, et al. Neuropsychological function in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Appl Neuropsychol* 2001;8:12-22

93-Bergamaschi R et al. (1997) Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol* 12: 247-251

94-Iriarte J, Carreno M, de Castro P. (1996) Fatigue and functional system involvement in multiple sclerosis. *Neurologia* 11:210-215

95-Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis:relationship to depression, disability and disease pattern. *Mult Scler* 2000;6:131-36

96-Tellez N, Montalban X. Modafinil and fatigue in multiple sclerosis. *Neurologia*. 2004 Oct;19(8):434-7

97- Mainero C et al.(1999) Determinant of fatigue in MS: relationship with clinical subtype and influence on quality of life. Multiple Sclerosis 5 (Suppl 1) S:6

98-K W Rammohan, JH Rosenberg, D J Lynn, A M Blumenfeld, C P Pollak, H N Nagaraja. Efficacy and safety of modafinil (Provigil ®) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. J.of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2002;72:179-183

99-Krupp LB. Coule PK. Doscher C et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind randomized, parallel trial of amantadine, pemoline and placebo. Neurology 1995;45:1956-61

100-Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, Moreau E, Pelletier J, Lubetzki C, Clanet M; French Modafinil Study Group. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. Neurology. 2005 Apr 12;64(7):1139-43.

101- Vercoulen JH, Hommes OR, Swannink CM, et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. Arch Neurol 1996;53:642-9

102-Sangal B, Sangal M, Belisle C. Visual P300 latency predicts treatment response to modafinil in patients with narcolepsy. Clinical Neurophysiology 110 (1999) 1041-1047

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin planlanma aŐamasından sonuŐlanma dÖnemine kadar sonsuz desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ö. Faruk Turan'a, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. E. Oğul, Prof. Dr. İ.Bora, Prof. Dr. M. Zarifoğlu, Prof. Dr. M. Bakar ve Yard. Doğ. Dr. N. Karlı'ya , tezimin oluŐmasında zaman ve ilgisini esirgemeyen UP laboratuvar teknisyenimiz Fulya elikel'e, istatistik çalışmaları esnasında yardımlarını esirgemeyen Uzm.Dr. Semra Akgöz'e teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca acı ve tatlı anlarımı paylaŐtıđım tüm asistan arkadaşlarıma, desteklerini ve sevgilerini hiÇbir zaman esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr. Nazan Canbulat ve Dr. Cemile Haki'ye, yaŐamım boyunca maddi ve manevi desteklerini aldığım aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Bursa'da doğdum. 1987 yılında 1. Murat İlkokulu'nu bitirdim. Ortaokul ve lise öğrenimimi 1993 yılında Bursa Kız Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. İngilizce biliyorum.