

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
MENSTRUEL DÖNEMDEKİ HORMONAL
DEĞİŞİKLİKLERİN NÖROLOJİK DURUM
ÜZERİNE ETKİSİ**

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. YÜKSEL GÜVEN YORGUN

İZMİR-2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
MENSTRUEL DÖNEMDEKİ HORMONAL
DEĞİŞİKLİKLERİN NÖROLOJİK DURUM
ÜZERİNE ETKİSİ**

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. YÜKSEL GÜVEN YORGUN

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. SERKAN ÖZAKBAŞ

Bu araştırma Ege Nöroimmünoloji Derneği tarafından desteklenmiştir.

İZMİR-2010

ÖNSÖZ

Uzun ve yorucu eğitimimde emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Fethi İDİMAN, Prof. Dr. Egemen İDİMAN, Prof. Dr. Ahmet Ali GENÇ, Prof. Dr. Kürşad KUTLUK, Prof. Dr. Barış BAKLAN, Prof. Dr. Raif ÇAKMUR, Prof. Dr. Görsev Gülmen YENER, Prof. Dr. Vesile ÖZTÜRK, Prof. Dr. Gülden AKDAL, Doç Dr. Serkan ÖZAKBAŞ, Doç Dr. Berril DÖNMEZ ÇOLAKOĞLU, Doç Dr. İhsan Şükrü ŞENGÜN, Doç. Dr. İbrahim ÖZTURA'ya teşekkür ederim.

Öğrenmekten ve öğretmekten yorulmayan, engin tecrübe ve bilgileri ile beni yetiştiren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Fethi İDİMAN ve Prof. Dr. Egemen İDİMAN'a bana sabır ve hoşgörüsüyle ayırdıkları zaman için ayrıca teşekkür ederim.

Sabırlı, anlayışlı, destekleyici tarzıyla beni iyi bir nörolog olmaya hazırlayan, uzmanlık eğitimimin ve tezimin tüm aşamalarında bana yol gösteren tez danışmanım, değerli hocam Doç Dr. Serkan ÖZAKBAŞ'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime katkısı olan Psikiyatri Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Dahiliye Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, tezime katkılarından dolayı Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Serkan GÜÇLÜ'ye, uzmanlık bilgilerini benimle paylaşan Uzm. Dr. Erdem YAKA ve Uzm. Dr. Burcu ÖRMECİ'ye teşekkür ederim.

Türkiye'nin farklı yerlerinden gelip uzmanlık eğitimi sayesinde bulduğum, hekim olmayı birlikte öğrendiğim değerli asistan arkadaşlarıma, Nöroimmünoloji Laboratuvarı'nda beraber çalışma fırsatı bulduğum sayın Serap TUFAN'a ve her zaman uyum içinde çalıştığım tüm klinik personeline teşekkür ederim.

Beni sevgi ve özveriyle yetiştiren canım annem ve babama, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen ablam Keziban EVLİYAOĞULLARI'na, küçük annem rolünü başarıyla üstlenen ablam Hülya ÖZCAN'a, asistanlığı çekilir kılan arkadaşlarım Dr. Murat MATUR ve Dr. Özlem YÜCE ÖZDEMİR'e, hayatımın mucizesi olan eşim Dr. Sezer YORGUN'a sonsuz sevgilerle.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|-----------------------------------|--------------|
| Tablolar ve Şekiller listesi..... | 1 |
| Kısaltmalar..... | 2 |
| Özet..... | 3 |
| Abstract..... | 5 |
| Giriş ve Amaç..... | 7 |
| Çalışmanın Gerekçesi..... | 8 |
| Çalışmanın Amacı..... | 9 |
| Genel Bilgiler..... | 10 |
| İmmün Sistem..... | 13 |
| Gereç ve Yöntem..... | 18 |
| Bulgular..... | 29 |
| Tartışma..... | 43 |
| Sonuç..... | 51 |
| Kaynaklar..... | 53 |
| Ekler | 61 |

TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: Olguların demografik özellikleri

Tablo-2: Hasta grubunun klinik özellikleri

Tablo-3: Hasta ve sağlıklı grubun ovulasyon ve premenstrüel dönemlerindeki bilişsel testlerden elde ettikleri puanlar

Tablo-4: Hasta ve sağlıklı grubun ovulasyon ve premenstrüel dönemlerindeki fiziksel (9-HPT ve T25-WT) testlerden elde ettikleri puanlar

Tablo-5: Hasta ve sağlıklı grubun ovulasyon ve premenstrüel dönemlerindeki yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesi puanları

Tablo-6: Hasta ve sağlıklı grubun ovulasyon ve premenstrüel dönemlerindeki hormon düzeyleri

Tablo-7: Yorgunluk etki ölçeği alt değişkenleriyle VAS arasındaki bağıntı

Tablo-8: Yaşam kalitesi (MUSIQoL) puanları ile bilişsel testler ve VAS arasındaki bağıntı

Tablo-9: Yorgunluk etki ölçeğiyle MUSIQoL arasındaki bağıntı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Birinci viziti premenstrüel dönemde başlatılan hastanın şematik betimlemesi

Grafik-1: Hastalarda PASAT, ACT ve FST’de ovulasyon ve premenstrüel dönemler arasındaki farkın yüzdesi

Grafik-2: PASAT, ACT ve FST’de hasta ve sağlıklılar arasındaki farkın ovulasyon ve premenstrüel dönemler arasında % değişimi

Grafik-3: 9-HPT’de hasta ve sağlıklılar arasındaki farkın ovulasyon ve premenstrüel dönemler arasında % değişimi

Grafik-4: İnterferon kullanan, glatiramer asetat kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların ovulasyon ve premenstrüel dönemde 9-HPT puanları

Grafik-5: İnterferon kullanan, glatiramer asetat kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların ovulasyon ve premenstrüel dönemde T25-WT puanları

Grafik-6: Yorgunluk etki ölçeği toplam puanının ovulasyon dönemi ile premenstrüel dönem farklarının interferon kullanan, glatiramer asetat kullanan ve immunomodülatör kullanmayan hastalarda karşılaştırması

KISALTMALAR

MS: Multipl Skleroz

SSS: Santral Sinir Sistemi

EAE : Eksperimental Allerjik Ensefalomiyelit

EDSS: Expanded Disability Status Scale

İS: İşlevsel Sistemler

OKS: Oral Kontraseptif

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite

T25-WT: Timed 25-Foot Walk Test

9-HPT: 9- Hole Peg Test

PASAT: Paced Auditory Serial Additional Test

ACT: Auditory Consonant Trigram

FST: Face Symbol Test

YEÖ: Yorgunluk Etki Ölçeği

YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği

MUSIQoL: Multiple Sclerosis International Quality of Life

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

PMS: Premenstruel Disforik Bozukluk

VAS: Vizüel Algı Skalası

FSH: Folikül Stimulan Hormon

LH: Luteinizan Hormon

ÖZET

Multipl Skleroz Hastalarında Menstruel Dönemdeki Hormonal Değişikliklerin Nörolojik Durum Üzerine Etkisi

Dr. Yüksel GÜVEN YORGUN

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji AD

yuksel.yorgun@gmail.com

Amaç ve Hipotez

Premenstruel dönemde kötüleşme multipl skleroz (MS) hastalarının sıklıkla belirttiği bir durumdur. MS’te hormonal etkilerle oluşan premenstrüel semptom kötüleşmesi bildirilmiştir; fakat premenstrüel kötüleşmeye ilişkin niceliksel çalışma olmayıp nedene yönelik az sayıda çalışma vardır. MS gibi etiyolojiye ve tetikleyicilere ilişkin çok kısıtlı kanıtın olduğu bir hastalıkta menstrüel dönem gibi tanımlanması görece kolay bir döneme ilişkin değişkenlerin saptanması, hastalığın aydınlatılmasına büyük katkılarda bulunma potansiyeline sahiptir. Bu çalışmada MS hastalarında premenstrüel dönemde; kötüleşmenin var olup olmadığını araştırmayı, varsa gözlenen kötüleşmeyi ölçmeyi, bunun demografik, fiziksel ve hormonal değişkenlerle ilişkisini saptamayı amaçladık.

Yöntem

Çalışmaya McDonald ölçütlerine göre MS tanısı konmuş 44 hasta ve 14 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Olgular birbirini takip eden iki siklusta premenstrüel ve ovülasyon fazlarındaki nörolojik fonksiyonlar açısından değerlendirildi. Her muayenede hastalardan cinsiyet hormon düzeylerinin (FSH, LH, E2, Progesteron) saptaması için kan örneği alındı. Birinci ve dördüncü muayenede Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), Auditory Consonant Trigram (ACT), Face Symbol Test (FST) uygulandı. Tüm muayenelerde Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) hesaplandı, Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ),

Multiple Sclerosis International Quality of Life (MUSIQoL), Vizüel Algı Skalası (VAS) uygulandı.

Bulgular

Multipl skleroz hastaları kullanılan tüm ölçümlerde sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdi. Premenstruel dönem hem sağlıklı kontrollerde hem de MS hastalarında bilişsel açıdan ovulasyon dönemine göre daha kötü bulundu. Bu durum MS hastalarında daha belirgindi. Hastaların premenstruel dönemde fiziksel performansları kötüleşirken sağlıklılarda anlamlı kötüleşme saptanmadı. Premenstruel dönemde hem MS hastalarında hem de sağlıklılarda yorgunluk artışı ve yaşam kalitesinde bozulma saptandı. İmmünomodülatör kullanan hastalar kullanmayanlara göre bilişsel testler ve fiziksel performans açısından daha iyi durumdaydı.

Sonuç

Çalışmamızda MS hastaları bilişsel testler, fiziksel performans, yorgunluk, yaşam kalitesi, depresyon değerlendirilmesinde sağlıklı kontrolere göre daha kötü bulundu. Premenstruel dönemde bilişsel fonksiyonlar, fiziksel performans, yorgunluk, yaşam kalitesi MS hastalarında kötüleşti, sağlıklı kontrollerde sadece Paced Auditory Serial Additional Test'te (PASAT) kötüleşme saptandı. Yorgunluğu değerlendirmede YEÖ, YŞÖ'ye göre daha etkili bulundu.

Anahtar kelimeler

Multipl skleroz, menstruel siklus, premenstruel kötüleşme, özürllülük

ABSTRACT

The Impact on the Neurological Status of Hormonal Changes in the Menstrual Cycle of Patient with Multiple Sclerosis

GÜVEN YORGUN Y, MD

Dokuz Eylul University, Department of Neurology

yuksel.yorgun@gmail.com

Objective and Hypothesis

Premenstrual worsening has been often reported by patients with multiple sclerosis (MS). Worsening of premenstrual symptoms caused by hormonal influences has been reported in the MS patients. But there have been no quantitative study regarding premenstrual worsening and there have been few studies for reasons. In diseases such as MS, which there has been limited evidences regarding the etiology and the triggers, detection of the variables in the menstrual period, which defined relatively easy, has a great potential to shed light to the disease. In the present study, we aimed to detect whether there was deterioration in premenstrual period of patients with MS. If so, we also aimed to measure the observed deterioration and the relationships between demographics, physical and hormonal variables.

Material and Methods

We included 44 patients with MS, who were diagnosed according to McDonald criteria, and 14 healthy controls. For two consecutive cycles, cases have been evaluated on the basis of neurological functions in the premenstrual and ovulation phase. In each examination blood samples were obtained for detection of level of gender hormones (FSH, LH, E2, Progesteron). In the first and the fourth examinations we applied Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), Auditory Consonant Trigram (ACT) and Face Symbol Test (FST). In all examinations Expanded Disability Status Scale (EDSS) was accounted and fatigue

impact scale (FIC), fatigue severity scale (FSC), Multiple Sclerosis International Quality of Life (MUSIQoL), cognitive visual analog scale (VAS) was applied.

Results

Patients with MS showed poor performance in all used measurements than healthy controls. Premenstrual period was worse based on cognitive aspects than the ovulation period in both MS patients and healthy controls. It was more evident in patients with MS. In premenstrual period, although healthy group showed no physical deterioration, patients worsened significantly when compared to ovulation period. In premenstrual period, both MS patients and healthy controls deteriorated on the basis of fatigue and quality of life. Patients treated with immunomodulatory agents had better cognitive and physical performance than those had not used.

Conclusion

In our study the patients with MS was found to be worse on cognition, physical performance, fatigue and quality of life when compared with healthy group. In premenstrual period, cognitive functions, physical performance, fatigue, quality of life deteriorated in patients with MS. Healthy people seemd to be deteriorated on cognition measured with Paced Auditory Serial Additional Test. In evaluation of fatigue, fatigue impact scale found to be more effective than fatigue severity scale.

Key Words

Multiple sclerosis, menstrual cycle, premenstrual worsening, disability

GİRİŞ VE AMAC

Multipl skleroz (MS); genetik olarak yatkın bir bireyde, demiyelinizasyon, akson kaybı ve gliozisle giden olasılıkla otoimmün bir hastalıktır. Genç erişkinlerde travmadan sonra en sık görülen nörolojik özür lülük nedenidir (1-4). Genellikle 20-40 yaş arasında başlar. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (5-7) ve kadınlarda erkeklerden daha iyi prognoza sahiptir (3). Hormonal dalgalanmalardan dolayı atak sıklığının arttığı ve semptomların kötüleştiği dönemler olduğu kabul edilir. Hastaların %80'i yıllar içinde kötüleşir ve % 50 hasta, hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra ancak tek taraflı destekle yürüyebilir duruma gelir (8). Özür lülüğü değerlendirebilmek üzere geliştirilmiş ölçeklerin en eskisi Genişletilmiş Özür lülük Durum Ölçeğidir (Expanded Disability Status Scale-EDSS) ve bu aşamaları saptamada etkin olarak kullanılmaktadır (9).

Etyoloji tam olarak aydınlatılamamakla beraber immünopatogeneizde T lenfositlerin etkin rol aldığı bilinmektedir. Yardımcı CD4+ T lenfositler, MS plaklarının ve plakları çevreleyen venlerin çevresinde yoğun olarak bulunur. Bu hücreler fonksiyonel olarak T helper 1 (TH-1) ve T helper 2 (TH-2) olarak ikiye ayrılır. Miyelin antijenlerine reaktif olan CD4+ TH-1 hücreleridir (10).

Cinsiyetin de immünite üzerinde etkisi iyi bilinir. Bunu cinsiyet hormonları, cinsiyetle ilişkili genler ve nöronal/ endokrin yollarla açıklamak olanaklıdır. Cinsiyet hormonları ile otoimmün hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır (11). Kadınlarda TH-1 hücre yanıtı erkeklerden daha baskındır; bu durum MS ve diğer otoimmün hastalıkların erkeklerden çok kadınlarda görülmesini açıklayabilir (11-14). Kadınlardaki hormonal dalgalanmalar TH-1/TH-2 oranını etkileyerek atak sıklığını ve atak şiddetini arttırabilir ve var olan bulguları kötüleştirebilir. Romatoid artrit, MS ve sistemik lupus eritematozuslu kadınların menstruel sikluslarında semptomlar dalgalanır, bu bize östrojenin immün sistem üzerindeki etkisini düşündürür. Bu etki östrojenin T-Hücre bağımlı enflamasyonu baskılaması yönündedir ki mekanizması netleşmiş değildir. Çünkü T hücrelerin üzerinde östrojen reseptörü yoktur. Östrojen stromal hücreler, fibroblastlar ve makrofajlar yoluyla immün etkisini gösteriyor olabilir (15). Düşük östrojen seviyeleri TH-1 tip proenflamatuvar yanıtı destekler. Yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri ise TH-2 yanıtını destekler (16). Eğer

östrojen ve progesteron mikroglial aktiviteyi inhibe ediyorsa neden MS kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir? Büyük olasılıkla düşük östrojen düzeyi mikroglial hücreleri aktive etmektedir (17). Gebelik nedeni ile MS atak oranındaki değişimin cinsiyet hormonlarındaki dalgalanma ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (19). MS'in deneysel modeli olan eksperimental allerjik ensefalomyelit (EAE) gebelikte iyiye gider (13,20). Gebelikte östrojen ve progesteron düzeyleri, üçüncü trimesterde en fazla olmak üzere giderek artar. Bu artış paterni gebelikteki hastalık aktivitesi azalması ile uyumludur. Östrojen veya östriolle tedavi edildiğinde EAE'nin başlaması gecikir, hastalığın şiddeti ve görülme sıklığı azalır. Çünkü östrojen tedavisi TH-1'den TH-2'ye şift oluşmasına neden olur. Overiektomi yapılan deney hayvanlarında EAE'nin şiddetinin artmış bulunması da östrojenin deneysel model üzerindeki etkisine güçlü bir kanıt oluşturur (11,21). MS hastalarında da menopozla birlikte öznel semptomatik kötüleşme rapor edilmiştir (22).

ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ:

Multipl sklerozda premenstruel dönemde kötüleşme hastaların sıklıkla belirttiği bir durumdur ve olasılıkla cinsiyet hormonları ile ilişkilidir. Kadın hastaların menstruasyon öncesi bilişsel ve motor işlevlerindeki kötüleşme klinisyen için şaşırtıcı değildir ancak her hastada gözlenmemektedir ve nedeni aydınlatılabilmemiş değildir. Premenstrüel kötüleşmeye ilişkin niceliksel çalışma olmayıp nedene yönelik az sayıda çalışma vardır. Oysa hormonal durumla klinik tablonun ilişkisinin ayrıntılandırılması hem hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında yol gösterici bir ışık kaynağı olabilir hem de bu ilişkinin niteliği ve düzeyi profliktik ve/ ya da semptomatik tedavi seçeneklerini gündeme getirebilir. MS gibi etiyolojiye ve tetikleyicilere ilişkin çok kısıtlı kanıtın olduğu bir hastalıkta menstrüel dönem gibi tanımlanması görece kolay bir döneme ilişkin değişkenlerin saptanması, hastalığın aydınlatılmasına da büyük katkılarda bulunma potansiyeline sahiptir.

ÇALIŞMANIN AMACI:

1. Multipl skleroz hastalarında premenstrüel dönemde, klinik kötüleşmenin var olup olmadığını araştırmak için fiziksel ve bilişsel klinik parametreler temelinde premenstrüasyon ve ovulasyon dönemlerini karşılaştırmak. Bu amaçla;

-EDSS ile genel engelliği, MSFC ile özgül olarak üst ekstremitte ve alt ekstremitte işlevlerini, nesnel ambulasyonu değerlendirmek

-Bilişsel işlevlerde bozulmanın varlığını araştırmak, varsa gözlenen kötüleşmeyi MS'te daha çok etkilendiği bilinen bilişsel alanları değerlendirmede kullanılan PASAT, ACT, FST ile ölçmek

2. Premenstrüasyon ve ovulasyon dönemlerinde MS'te yaygın biçimde gözlenen yorgunluk açısından ayrımı, geçerliği ve güvenilirliği kanıtlanmış yorgunluk etki ölçeği (YEÖ) ve yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ) ile saptamak

-Bu ölçeklerden hangisinin menstrüel dönemlere bağlı –varsa- yorgunluk farkını göstermede daha etkin olduğunu saptamak

3. Menstrüel dönemler arasında yaşam kalitesi açısından ayrım olup olmadığını MS'e özgü MUSIQOL ölçeği ile değerlendirmek

4. Yaş, eğitim durumu gibi demografik; hastalık süresi, atak sayısı gibi hastalığa ilişkin özelliklerle klinik parametreler arasındaki ilişkiyi saptamak

5. Tüm bu parametrelerin, cinsiyet hormonlarının düzeyleriyle bağıntısının olup olmadığını saptamak

6. Belirtilen özellikler açısından MS hastalarıyla sağlıklı kadınları karşılaştırmak

GENEL BİLGİLER

Multipl skleroz genellikle genç erişkinleri etkileyen kronik bir hastalıktır. Enflamatuvar, demyelinizan, nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanır. Genç erişkinlerde travmadan sonra en sık görülen nörolojik engellilik nedenidir. Patolojik olarak santral sinir sistemi (SSS) ak maddesinin birden fazla alanında enflamasyon, demyelinizasyon ve skleroz (glial dokuda skarlaşma) görülür. Ak maddenin yanında korteks ve derin gri madde de etkilenir, demyelinizasyona aksonal dejenerasyon eşlik eder. Bu nedenle hastalık hem relaps sonrası iyileşme hem de birikici nörolojik özürllülük ile seyreder. Hastalıkla ilgili ilk bilgiler, Charles Prosper Ollivier d'Angers tarafından 1824 yılında yapılan bildiriye dayanırken ayrıntılı klinik ve patolojik tanımlama 1868 yılında Jean -Martin Charcot tarafından yapılmıştır. Fakat yüzyılı aşan klinik tanıma ve nedeni konusundaki yoğun araştırmalara rağmen bugün için patogenezi tam olarak aydınlatılmış değildir (23). Çevresel etmenler (HHV-6, EBV, sigara ve vitamin D eksikliği), genetik yatkınlık (6. kromozomun kısa kolu üzerindeki HLA-DR DQ bölgesi, DR2 ve DR4 allelleri) ve otoimmünite ile bu etmenlerin olası birlikteliği patogeneze ilişkin araştırmaların temelini oluşturur (24-28).

Hastalık 20-40 yaşları arasında başlar, nadiren 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra saptanır. Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla görülür. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada kadın hastaların oranı % 68,8 saptanmıştır (29). Coğrafi dağılım özelliklerine bakıldığında yüksek, orta ve düşük prevalanslı coğrafi bölgeler tanımlanmıştır. Yüksek prevalans alanları 30/100 000 populasyon ve üzeri olgusu olan Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. Güney Amerika, Anadolu, Orta Doğu, Hindistan, Kuzey ve Güney Afrika 5-30/100 000 populasyonla orta prevalans alanlarıdır. 5/100 000'den düşük prevalansa sahip bölgeler; Japonya, Çin ve Latin Amerika'dır. Tüm dünyada MS prevalans hızı ırksal farklılıklara göre hesaplandığında beyaz ırk en yüksek riske sahiptir. Irkla ilgili diğer ilginç bir bulgu da klinik prezentasyonun ırka göre farklı olmasıdır. Japonlarda optik sinir ve spinal kord seçici olarak tutulurken Avrupa ve Kuzey Amerika'da bu klinik prezentasyon nadirdir (23).

Multipl skleroz kliniğinde, hastalığın süresi, alt tipi ve lezyonların yerine göre farklılık gösteren birçok semptom bulunur. Bazı semptomlar kısa süreli ve geri

dönüştürülen iken, bazıları daha kalıcıdır, hatta özürllülük nedeni olabilir. Birinci motor nöron tipi kas güçsüzlüğü sık görülen bir bulgudur (%65-100) ve ilerlemiş olguların neredeyse tamamında bulunur. Monoparezi, hemiparezi, tetraparezi görülebilirse de, en sık asimetrik monoparezi saptanır. Spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler, diğer üst motor nöron tipi semptomlardır. Somatosensoryel semptomlar (uyuşukluk, hissizlik, karıncalanma, yanma, kaşıntı, ağrı, elektriklenme hissi) % 48-82 oranında görülür. L'hermitte bulgusu (aktif veya pasif boyun fleksiyonu sonrasında sırtta aşağı doğru hissedilen elektriklenme hissi), MS için patognomonik bulgu olarak kabul edilir. Ataksi (% 37-78), dizartri (% 29- 62), nistagmus (% 54-73) ve tremor (% 36-81) gibi serebellar bulgular, hastalık süresince herhangi bir zaman diliminde gözlenebilirler. Hastaların % 17'sinde başlangıç belirtisi optik nevrittir. Görme keskinliğinde azalma, renkli görmeye kayıp, optik disk bulguları, görme alanı defektleri, pupil anormallikleri saptanabilir. Kranial sinir ve beyin sapı bulguları arasında ataklar halindeki vertigo, trigeminal sensoryel nöropati, internükleer oftalmopleji, üçüncü, dördüncü ve altıncı kranial sinir parezileri, nistagmus, fasiyal pareziler, işitme kaybı, disfaji, dizartri bulunmaktadır. Paroksizmal semptomlar içinde; diplopi, epizodik ataksi, epizodik dizartri, epizodik kaşıntı, hemiataksi, Lhermitte bulgusu, tonik spazmlar, trigeminal nevralji sayılabilir. Bu paroksizmal semptomlar, egzersiz, sıcağa maruz kalma veya diğer uyaranlarla tetiklenebilir. MS hastalarındaki psikiyatrik tablolar, depresyon, öfori, patolojik gülme ağlama atakları şeklinde olabilir. Otonomik semptomlar arasında, barsak ve mesane fonksiyon bozuklukları, cinsel disfonksiyon sayılabilir. Ayrıca bilişsel kayıp, yorgunluk, uyku bozuklukları da görülebilmektedir (23).

Bilişsel etkilenme, MS hastalarının % 50'sinden fazlasından görülen, klinik izole sendromda bile gösterilmiş bir sorundur (30-32). Sıklıkla, bellek, dikkat, bilgi işleme, visio-motor performans etkilenirken dil işlevleri göreceli olarak korunmuştur (33-34). MS'te bilişsel bozulma, olasılıkla, yeterince saptanamamaktadır. Bunun en önemli nedeni bilişsel değerlendirme standart nörolojik bakımın içinde yer almamasıdır. Bilişsel değerlendirme birçok klinisyen için karmaşık, zaman alıcı ve sıklıkla pahalı kabul edilir. Ayrıca bilişsel bozulma, beyinde fiziksel sorunların ortaya çıkacağı alanları etkilemediğinden, rutin nörolojik bakı sırasında klinisyenin gözünden kaçabilir. Üstelik az sayıda bilişsel testin MS'te geçerliliği kanıtlanmıştır. Tüm bu sınırlılıkların üzerine, MS'in alt gruplarının

varlığı, hastalığın aynı alt gruptaki hastalarda bile farklı klinik seyir gösterebilmesi ve el becerilerinin bozulması, görme yitimi gibi fiziksel sorunların testlerin uygulanmasını güçleştirmesi de eklendiği için MS'te bilişsel değerlendirme seyrek yapılmaktadır. MS hastalarının önemli bir oranında bilişsel bozulmalar görülmesine karşın demans ancak ileri evrelerde ve çok seyrek görülür. Bilişsel performans fiziksel engellilik ile zayıf bağlantı gösterir. Ambulatuvar olup belirgin bilişsel bozulması olan hastaların yanında yıllardır tekerlekli sandalyeye bağımlı ancak bilişsel bozulması olmayan ya da çok az olan hastalar da vardır

Yorgunluk, sık görülen semptomlardan biridir. Bu semptom; sürekli yorgunluk, fiziksel aktiviteye bağlı kolay yorulma ya da hafif mental çaba sonrası yorulma olarak ortaya çıkabilir. Yorgunluk, hasta ya da hastalık yaşı ile ilişkili değildir. Otuz yaş altı ve 50 yaş üstü hastalarda aynı sıklıkta bildirilmiştir. Ayrıca yorgunluk engellilik ile de ilişkili değildir. Erken dönem MS'lilerin % 50'den fazlasında belirlenmiştir. Bu semptomun saptanması önemlidir çünkü yorgunluk depresyon ya da nokturi gibi nedenlere bağlı uykusuzlukla ilişkili olabilir. Erken dönemde saptanması, depresyonla ilişkiyse tedavi edilerek inatçı bir hal alması engellenebilir. Bu nedenle yakınmalar ortaya çıkar çıkmaz varlığının, depresyonla ilişkisinin ve şiddetinin araştırılması gerekir. Bu amaçla yorgunluk etki ölçeği ve yorgunluk şiddet ölçeği kullanılır. MS ile ilişkili yorgunluk genelde kısa süreli uyuklamalara iyi yanıt verir (23).

Hastaların % 80'i yıllar içinde kötüleşir ve hastaların % 50'si hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra en az tek taraflı desteğe ihtiyaç duyacak hale gelir (8). Bu nedenle hastaların engelliliğini değerlendirebilmek için ölçekler geliştirilmiştir. En sık kullanılan Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeğidir (Expanded Disability Status Scale, EDSS) (9). Evrensel kullanımının olması ve uzun yıllardır biriken deneyime bağlı altın standart bir ölçek olmakla birlikte ciddi sınırlılıkları nedeniyle yeni ölçeklerin geliştirilmesi gereksinimi de ortaya çıkarmaktadır. Yeni ölçekler arasında hastalığı izlemede çok daha duyarlı olan bir bileşik ölçek multiple sclerosis functional composite (MSFC) EDSS'nin yanında en sık kullanılan değerlendirme aracı olmuştur (35-37).

İMMÜN SİSTEM

İmmün sistem, yabancı ve yabancı olmayı birbirinden ayırt eder, insan için yabancı olan antijenleri tanır ve bunlara yanıt verir. İmmünite doğuştan (doğal – innate) ve adaptif (kazanılmış) olmak üzere iki temel kategoriye ayrılır.

Doğuştan immün sistem defansta ilk yanıtı verir. Bunu enfeksiyona karşı fiziksel bariyerler oluşturarak, nonspesifik doğal katil hücreler (NK hücre) ve fagositler aracılığı ile yapar. Yabancı bir antijenin etkisiz hale getirilmesinde % 90'ın üzerinde bu yol rol alır. Adaptif immün sistem yabancı antijene karşı spesifik yanıt verir. Ayrıca antijeni hafızaya alır ve gelecekte tekrar karşılaşırsa daha güçlü bir yanıt oluşmasını sağlar. İmmün sistem hasarı iki şekilde gerçekleşebilir:

1-Yabancı olan antijeni tanıyamama: Şiddetli kombine immün yetersizlikle sonuçlanır.

2-Yabancı olmayan antijeni ayıramama: Otoimmün hastalıkları oluşturur.

MS'in, santral sinir sistemi (SSS) myelininin hedef olarak seçildiği otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

İmmün sistem hücreleri içerisinde MS patogenezinde suçlandığı için lenfositlerin ayrı bir yeri vardır. T lenfositler, yabancı antijeni, antijen sunan hücre (antigen presenting cell – APC makrofaj, mikrogliya) tarafından sunulursa tanır. T lenfositler hem enflamatuvar hem de anti-enflamatuvar özelliklere sahip farklı alt gruplara ayrılır. Sitotoksik T lenfositler, HLA sınıf 1 ile birlikte sunulan enfekte hücreyi parçalar. T Helper lenfositler ise, yabancı antijeni HLA sınıf 2 ile sunulduğunda tanır ve B hücre proliferasyonunu uyarır. T-H1; IL2, gama interferon, lenfotoksin gibi proenflamatuvar interlökinlerin salınmasını sağlarken T-H2 ise IL 4-5-10 ve TGF-beta salgılayarak enflamasyonu baskılar. TH-2, TH-1'i inhibe eder ve B hücrelerinin büyüme ve diferensiasyonunu aktive eder. B lenfositler yüzeyinde immünoglobulin molekülleri içerir. B hücre stimülasyonu ile hücre maturasyonu olur, B lenfositler plazmositlere dönüşür ve antijen spesifik antikor üretimi başlar.

İmmün Sistemde Seksüel Dimorfizm:

Cinsiyetle immünite arasında doğrudan bir ilişki vardır. Bunda hormonların rolü, cinsiyetle ilişkili genler ve nöronal ve/veya endokrin yollar önemlidir. Dişi fareler erkek farelere göre daha çok antikor ve daha yoğun hücresel immün yanıt

üretirler (38-39). İnsanlarda yapılan çalışmalarda kız çocuklarda rölatif olarak erkeklere oranla artan bir antikor cevabı saptanmış fakat aşılanan yetişkinlerde erkek ve kadınların benzer antikor cevabının olduğu gösterilmiştir (40-41). Farelerin gebelik düzeylerini taklit eden kombine östrojen ve progesteron tedavisi kemik iliğinde daha az oranda B hücre üretimine neden olur (42). Plazmadaki IgM oranı kadınlarda erkeklerden önemli oranda daha yüksektir (43). Kadınlarda CD 4 + lenfosit sayısının periferik kanda yükselmiş olması nedeniyle CD4/CD8 oranı daha yüksektir. CD8+ hücre oranları iki cinsiyet arasında benzer saptanmıştır (44). Cinsiyetin sitokin üretimi üzerindeki etkisi araştırıldığında, östradiol varlığında CD4+ T hücre klonlarında hem IL-10 hem de interferon gama üretimi artar (45) Östrojen tarafından kemik iliği stromal hücrelerinde IL-6 üretimi ve osteoblastlarda da TGF-beta üretimi inhibe olur (46,47).

Pek çok türde erkekler kadınlara göre parazit, mantar, virüs ve bakteri kaynaklı enfeksiyonlara daha duyarlıdır. Bu durumu, erkeklerde androjenlerin kadınlarda östrojenlerin modüle ettiği düşünülür (48-54).

Kadınlar enfeksiyonlara karşı daha dirençlidir, fakat kadınlarda otoimmün hastalık gelişme riski erkeklere göre 2.7 kat fazladır. Bu risk MS için 2:1 ile 3:1 arasında saptanmıştır. Olasılıkla kadınlarda TH-1 yanıtları ve B hücre aktivitesi erkeklerden daha fazladır (55).

Cinsiyet Hormonlarının Seksüel Dimorfizmdeki Rolü:

Cinsiyet hormonları ile otoimmün hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Hormon düzeyleri gebelikte, menstrüel siklusun farklı dönemlerinde, menopozda, oral kontraseptif (OKS) ya da hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımında değişkenlik gösterir

Östrojenin immün sistem üzerine etkisi, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve MS'te menstruel siklusta semptomların dalgalanması gözlemlenerek desteklenmiştir. MS ve romatoid artritte östrojenin, T hücre bağımlı enflamasyonu nasıl suprese ettiği bilinmemektedir. Çünkü T hücrelerinin üzerinde östrojen reseptörü yoktur. Östrojen, stromal hücreler, fibroblastlar ve makrofajlar yoluyla

immün etkisini gösteriyor olabilir (56). Östrojen, immün sistemde çeşitli basamaklarda rol oynar:

- Antikor sentezini arttırır
- Periferik T-Hücre aktivitesini değiştirir, CD4+ hücreleri arttırır
- NK hücre aktivitesini azaltır
- Vasküler makrofaj aktivitesini azaltır
- Kemikte osteoklast stimülasyonunu azaltır

Düşük östrojen düzeyleri TH-1 tipi proenflamatuvar yanıtı arttırır, yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri ise TH-2 yanıtını arttırır.

Multipl Sklerozda İmmün Sistem:

Multipl sklerozda atakların temel hedefinin myelin kılıf ve oligodentrositler olduğu düşünülür. Çalışmaların çoğu myelin temel proteininin (MBP) hedef otoantijen olduğunu işaret etse de bu konudaki tartışmalar devam etmektedir. MBP'nin 80-100 aminoasit ara bölgesinin veya N-C terminal bölgesinin bazı bireylerde immünodominant olduğu gösterilmiştir (57-58). Demyelinizasyonda T hücrelerin rolü dikkat çekicidir. Bu hücreler TH-1, TH-2 ve yeni keşfedilen TH-17'dir. TGF-beta ve IL-6 birlikteliği CD4+T hücreyi TH-17 yönünde farklılaştırır. MS lezyonlarında TH-17 upregülasyonu ve periferik kanda ve BOS monositlerinde IL-17 messenger RNA'sı gösterilmiştir. IL-17'ye karşı geliştirilen aşı EAE şiddetini azaltır (59-60).

TNF-alfa invitro demyelinizasyonu tetikler (61). Ortamda mikroglia ve makrofajlar varsa bu tetiklenme oligodendrosit apoptozu ile sonuçlanır (62). TNF-alfa inflamatuvar yanıtı artırır, demyelinizasyona yol açar ancak TNF-alfa defisitli farelerde şiddetli EAE gelişmesi ve insanlarda anti TNF-alfa tedavilerin hastalığı alevlendirmesi TNF-alfanın aynı zamanda antiinflamatuvar olduğunu düşündürmektedir (63-64)

Oligodentrositler TNF-alfa varlığından bağımsız olarak olasılıkla Fas-Fas ligand karşılaşması ile CD4+ T hücreler tarafından parçalanır. MS lezyonlarında oligodentrositlerde Fas ekspresyonu gösterilmiştir (65-66).

Multipl skleroz hastalarında BOS'ta IgG düzeyinin artması ve oligoklonal bant pozitifliği B hücrelerinin önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Subaraknoid aralıkta B hücre kümelenmeleri mevcuttur (67). İntrameningeal foliküllerde ve ak madde içinde EBV ile enfekte B hücrelerin saptanması bu hücrelerin olasılıkla sitotoksik immün yanıtın hedefi olduğunu düşündürmektedir (68). Burada EBV'nin rolünün otoreaktif B hücreleri enfekte etmek, otoreaktif T hücrelerin yaşamını sürdürmesini sağlamak ve onların SSS'ne geçişini kolaylaştırmak olduğu varsayılmaktadır.

Kan beyin bariyerinin yıkılmasıyla T hücreleri SSS'ne geçer. Burada rol alan IL-1 beta, astrositleri uyararak geçirgenliğin artmasında önemli olan vasküler endotelial growth faktör ürünlenmesini sağlar (69).

Bütün bu bilgilere rağmen MS patogenezinde çok sayıda mekanizmanın rol oynadığı varsayılmaktadır. Çünkü hastalığın farklı alttipleri mevcuttur ve bir alttipteki patolojik mekanizmaya karşı geliştirilen tedavi diğer alttiplerde başarısızlıkla sonuçlanır (70).

Gebede İmmün Sistem:

Gebelerde rejeksiyona karşı fetal korunmanın mekanizması tam anlaşılamamıştır. Maternal rejeksiyondan fetal korunma, trofoblast hücrelerde MHC sınıf 1 genlerinin ekspresyonunun düzenlenmesini içerir. Bugün için bilinenler gebeliğin lokal bir immünosupresyonla karakterize olduğunu desteklemektedir (71). Enfeksiyonlara karşı duyarlılığın ve tümör olasılığının artması, uzamış greft rejeksiyonu, otoimmün hastalıkların remisyonu gebelik sırasındaki immünosupresyonun kanıtlarıdır (72). Gebelikte, romatoid artrit, myastenia gravis, MS gibi otoimmün hastalıklarda remisyon gelişebilir. İmmünosupresyon, fetal/plasental/ maternal faktörlerle ilişkilidir. Fetal supresör hücreler TH-1'den TH-2'ye dönüşümü sağlar (71-73). İmmüntolerans, fetus ve anne tarafından salgılanan maddelerle (steroid, sitokin, hormon, gebelikle ilişkili protein) sağlanır. Bu faktörler gebe kadında normal kadından daha yüksek seviyede saptanır.

Multipl skleroz temel olarak, TH-1 hücre aktivitesi ile ilişkili bir hastalık olduğundan gebelerde TH-2 hücrelerin artması, olasılıkla hastalık aktivitesini baskılar. Postpartum dönemde TH-1 hücrelere dönüşüm olunca hastalık yeniden alevlenir (74). İmmün değişim gebelik boyunca MS üzerinde modifiye edicidir. Bu konuda en dikkati çeken protein kalsitrioldür. Kalsitriol gebelikle ilişkili bir proteindir. TH hücreleri, sitokin üretimini ve lenfosit proliferasyonunu inhibe eder. Kalsitriol seviyesi ilk trimesterde artar, 3. trimesterde pik yapar, postpartum hızla düşer. Bu MS'in gebelikteki relaps/ eksaserbasyon paterni ile benzerdir (75). Gebelik öncesi ve sonrası MS seyriinde hormon düzeylerinin önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Östrojen ve progesteron seviyeleri gebeliğin geç dönemlerinde yüksektir. Bunlar NO ve TNF alfa üretimini inhibe ederek mikroglia aktivitesini düşürür. Gebelik dönemleri dışında kadınlar, TH-1 ilişkili immün sisteme sahiptir. Östrojen seviyesinin düşmesi TH-1 tipi enflamatuvar yanıtı artırır (76).

Multipl Skleroz ve Hormon Tedavileri:

Oral kontraseptif (OKS) kullanımı MS'li kadınlarda kontrendike değildir. OKS ile ilgili son araştırmalar OKS kullanımı veya paritenin MS gelişiminde risk oluşturmadığını göstermiştir (56, 77). Multipl sklerozda hormon replasman tedavisi (HRT) ile ilgili daha fazla bilgiye gereksinim vardır. Sağlıklı kadınlarda yapılan çalışmalarda HRT'nin; meme kanseri, kardiyovasküler hastalık ve inme riskini artırdığı, osteoporoz, uterus-kolon kanseri riskini azalttığını göstermiştir (78). Özetle; MS'te OKS kullanımı güvenlidir fakat HRT kullanımı için yeterli veri yoktur.

GEREC VE YÖNTEM

Hastalar ve kontrol grubu:

Çalışmaya DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Demyelinizan Hastalıklar Polikliniği'nde izlenen hastalar arasından:

- 18 yaş üzeri
- Düzenli menstruel siklusa sahip
- Revize McDonald ölçütlerine (2005) göre kesin MS tanısı almış (EK 1)
- Geçmişe yönelik bilgilerini verebilecek bilişsel düzeye sahip
- Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olan hastalar alındı

Hastalar polikliniğe başvuru sırasına göre rastgele alındı.

Hasta grubu, eşleştirilmiş yaş ve eğitim özelliklerine sahip üreme çağında sağlıklı kadınlardan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Dışlama Ölçütleri:

- Son bir ay içinde MS atağı* geçirme
- Klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ilaç alma:
 - Son bir ay içinde kortikosteroid kullanımı
 - Son üç ay içinde yoğun immünosupresif tedavi (menstruel siklusların düzenini bozmuş olduğu bilinen mitoxantron vb.)
- Klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ek nörolojik hastalığa sahip olma
- Bilişsel testleri etkileyebilecek psikiyatrik hastalığa sahip olma
- Cinsiyet hormonlarının düzeyini etkileyecek başka tıbbi hastalığa sahip olma
- Düzenli takiplere katılamayacak olma

*Atak; 24 saatten uzun süren yeni bulgu ve/ ya da eski bulgularda kötüleşme ile giden nörolojik tutulum olarak kabul edildi.

Sonlandırma Ölçütleri:

- Katılımcının gönüllü ayrılması
- Araştırmacı tarafından karar verilen protokole uyumsuzluk
- Katılımcının düzenli takiplere gelmemesi

Revize McDonald ölçütlerine (2005) (Ek 1) göre kesin MS tanısı ile DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Demyelinizan Hastalıklar Polikliniği'nde izlenen, düzenli menstruel siklusa sahip 65 hastaya çalışma tasarımıyla bahsedilerek çalışmaya dahil olmak isteyip istemedikleri soruldu, yaklaşık 15 günde bir yapılacak olan düzenli vizitlere gelmeleri gerekeceği anlatıldı. Toplam 17 hasta çalışmaya katılma iradesi göstermesine karşın çeşitli nedenlerle katılmak istemedi (7 hasta işlerinin yoğun olması, 10 hasta evinin uzak olması nedeniyle). 1 hastanın menopoza girdiği anlaşıldı. Çalışmaya toplam 47 hasta alındı, 1 hasta ilk vizite, 1 hasta 3. vizitte atak geçirmesi nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. 1 hasta 1. viziten sonra çalışmaya dahil olmaktan vazgeçti. 44 hasta tüm vizitlere düzenli bir şekilde gelerek vizitleri tamamladı.

Çalışmaya 44 hasta alındı. Hastaların tümü relapsing remitting MS tanısıyla izleniyordu. Kontrol grubu hasta grubu ile eşleştirilmiş yaş ve eğitim özelliklerine sahip üreme çağında sağlıklı kadınlardan oluştu. Kontrol grubuna 14 olgu alındı. Hasta ve kontrol olgularının tamamından yazılı aydınlatılmış onam alındı. Olguların ve kontrollerin demografik özellikleri Tablo 1 ve 2'de sunulmuştur.

Tablo 1: Olguların Demografik Özellikleri

Ort: ortalama, SD: Standart deviyasyon, EDSS: Expanded disability status scale

PMS: Premenstruel Disforik Bozukluk AD: Anlamlı değil

| | MS Grubu | Kontrol Grubu | p |
|-------------------------------|------------|---------------|----|
| N | 44 | 14 | |
| Yaş | 31.10±7.12 | 29.13±5.34 | AD |
| Toplam Eğitim süresi (yıl) | 14.01±3.46 | 15.43±4.1 | AD |
| Eğitim Durumu n (%) | | | |
| İlköğrenim | 4 (1) | 1 (7) | |
| Lise | 15 (35) | 4 (29) | |
| Yüksek Öğrenim | 25 (64) | 9 (64) | |
| Toplam gebelik sayısı | 0.84±1.05 | 0.38±0.61 | AD |
| Çocuk sayısı ort±SD | 0.66±0.8 | 0.36±0.63 | AD |
| Medeni Durum % | | | |
| Evli | 38.6 | 35.7 | AD |
| Bekar | 61.4 | 64.3 | AD |
| Toplam emzirme süresi (ay) | 5.8±8.9 | 5.4±10.18 | AD |
| PMS Ölçütlerini karşılama (%) | 20.45 | 7,14 | AD |
| PMS puanı | 6.34 | 5.5 | AD |

Tablo 2: Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Ort: ortalama, SD: Standart deviyasyon, EDSS: Expanded disability status scale

| | |
|------------------------------------|------------|
| Hastalık Başlangıç Yaşı ort±SD | 26.68±6.28 |
| Hastalık Süresi ort±SD | 7.15±6.2 |
| Atak Sayısı ort±SD | 2.95±1.44 |
| Yıllık Ortalama Atak Sayısı ort±SD | 0.67±0.47 |
| EDSS Puanı ortSD | 1.44±1.18 |
| İmmunomodülatör kullanımı n | |
| Kullanmıyor | 8 |
| Interferon Beta-1b | 14 |
| Interferon Beta-1a subcutan | 14 |
| Glatiramer asetat | 8 |

Klinik Değerlendirme:

- **EDSS (Expanded Disability Status Scale): (EK-2)**

Expanded disability status scale puanı, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakı temel alınarak elde edilir. Aralıklı 20 basamaktan oluşan bu ölçekte, basamaklardan 0, normal nörolojik bakıyı; 10, MS'e bağlı ölüme ifade eder. Sıfırdan sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0.5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir. EDSS puanı, 1.0-4.0 arasında işlevsel sistemler (İS)'e dayanır: Piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, görsel, barsak-mesane, mental ve diğer İS olmak üzere 7 İS vardır. EDSS, 4.0-8.0 puanları arasında ambulasyon durumunu gösterir. Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa dayanır. Altı puandan itibaren hastanın destek gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Altı, tek taraflı desteğe; 6.5 ise iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu ifade etmektedir. Yediden itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur (9). EDSS'nin çeşitli sınırlılıkları vardır: Orta ve ileri engellilik durumunda bir ambulasyon indeksi gibi işlerken, herhangi bir düzeyde bilişsel işlevleri ve üst ekstremité işlevlerini değerlendirmekte ileri düzeyde yetersizdir (79).

- **Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): (EK-3)**

MSFC, 1994 yılında geliştirilen ve 1999'da son şekli verilen nicel bir ölçektir (79-83). Alt ekstremité işlevleri, üst ekstremité işlevleri ve bilişsel işlevler test edilir. Alt ekstremité işlevleri için Timed 25-Foot Walk (T25-WT) kullanılır. Burada, hastanın 25 feet (yaklaşık 8 metre)'lik bir uzaklığı ne kadar sürede kat ettiği hesaplanır. Test iki kez yinelenerek ortalaması alınır. Üst ekstremité işlevleri için 9-Hole Peg Test (9-HPT) kullanılır: Dokuz delikli test materyaline, bu deliklere uygun çubukların mümkün olduğunca hızlı bir biçimde yerleştirilmesine dayanır. Sağ ve sol eller için ikişer kez olmak üzere dört kez yinelenen testte, ortalama alınarak sonuç elde edilir.

Bilişsel işlevler için Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT)'in 3 saniyelik versiyonu kullanıldı (PASAT-3). Hastadan, üçer saniye aralıklarla bir teypten duyduğu tek basamaklı sayıları toplaması istenir (her defasında son duyduğu sayıyı bir önceki duyduğu sayıyla toplar).

MSFC puanı hesaplanırken her üç testten elde edilen puanlar tek bir puan haline getirilir. Bunun için z-puanları hesaplanır. Elde edilen z puanları, tek bir puan elde edilecek şekilde ortalanır.

Formül: MSFC puanı = $\frac{\{(Ortalama (1/9HPT) - Başlangıç ortalama (1/9HPT)) / Başlangıç standart deviasyon (SD) (1/9HPT)\}}{3}$

- $\frac{(Ortalama (T25WT) - Başlangıç ortalama (T25WT)) / Başlangıç SD (T25WT) + (PASAT3 - Başlangıç ortalama PASAT3) / Başlangıç SD PASAT3}{3}$

- **Auditory Consonant Trigram-İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (ACT): (EK-4)**

Bu testin amacı yetişkinlerde kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini ölçmektir. İşleyen belleği değerlendiren bir testtir (84,85). Hastaya birinci basamakta üçlü bir sessiz harf dizisi söylenir ve belli bir süre beklendikten sonra belirlenen komutla (testi yapan bireyin elini masaya vurmaya) üçlü harf dizisini hatırlaması beklenir. Testin ikinci basamağında, üçlü bir sessiz harf dizisi söylendikten sonra bir sayı söylenerek bu sayıdan birer birer geriye doğru sayması istenir. Belirlenen sayıda rakam sayılması beklenir ve aynı komutla hastanın üçlü harf dizisini hatırlaması beklenir. Değerlendirmede doğru hatırlanan harflerin toplam sayısı kullanılır.

- **Face Symbol Test (FST):**

Her biri bir sembolle eşleştirilmiş 9 farklı yüz resmi içeren testte hastanın yüz resminin altındaki kutuya sembolü çizmesi beklenir. Teste başlamadan önce ön test yapılır ve toplam 10 sembolün her birini mümkün olan en kısa sürede kopyalaması istenir, bu sırada hastanın olası el fonksiyonu, görüş veya nesne algılama bozukluğu izlenir. Varsa hataları düzeltilir. Testi yapmaya uygun değilse test uygulanmaz. İkinci aşamada hastanın görme keskinliği değerlendirilir, görme keskinliği yüzde olarak not edilir. Ön testte 30 saniyeden daha uzun süre gerekiyorsa veya görme keskinliği % 75'in altında ise FST uygulanmamalıdır. Hastadan “başla” komutu ile beraber mümkün olduğunca çabuk, eşleştirmelerde hata yapmadan, her bir yüzü diğerinin ardından tamamlaması ve herhangi bir yüz resmini atlamaması istenir. Karışık olarak dizilmiş toplam 67 yüz resminin sembollerini çizmesi beklenir. Test

başladığında kronometre tutulur ve testin başlanmasından 90 saniye sonra test yöneticisi hastanın çalışmasını durdurmaksızın test kağıdına 90 saniyede gelinen yeri işaretler. Hasta testi tamamladığında test kağıdı üzerine testin tamamlandığı süre saniye olarak kaydedilir. Test, hastanın testi tamamlayıp tamamlamadığına bakılmaksızın 300 saniye içinde kesilmeli ve hastanın 300 saniyede geldiği yer işaretlenmelidir.

Değerlendirme hastanın ilk 90 saniyede ve test bitiminde işaretlediği toplam sembol sayısı ve toplam doğru sembol sayısı hesaplanarak yapılır. Daha sonra Saniye/ doğru sembol hesaplanır (86,87).

Yorgunluk Değerlendirmesi:

Hastaların ve kontrol grubunun yorgunluk düzeylerinin saptanması için iki ayrı yorgunluk ölçeği kullanıldı.

- **Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ, Fatigue Impact Scale): (EK-5)**

Hastaya testin yapıldığı gün de dahil olmak üzere son bir ayda ne kadar yorgunluk sorunu yaşadığı sorulur. Bunun için “Bilişsel Boyut” bölümünde 10, “Fiziksel Boyut” bölümünde 10, “Sosyal Boyut” bölümünde 20 tane listelenmiş açıklamaya karşı; sorun yoksa “0”, küçük bir sorun varsa “1”, büyük bir sorun varsa “2”, çok büyük bir sorun varsa “3” puan vermesi istenir. Değerlendirme belirtilen alanların her birinde verilen puanların toplanması ile yapılır. Sonra tüm alanlardan alınan puanlar toplanır (88).

- **Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ, Fatigue Severity Scale): (EK-6)**

Hastaya testin yapıldığı gün de dahil olmak üzere son bir ayda ne kadar yorgun olduğu sorulur. İfadeleri dikkatle okuyarak kendisine en uygun seçeneği işaretlemesi istenir. Toplam 9 önermede kesinlikle katılmıyorum (1 puan) ile kesinlikle katılıyorum (7 puan) aralığında kendi durumuna en yakın ifadeyi seçmesi istenir. Değerlendirmede toplam puan hesaplanır (88-91).

Multiple Sclerosis International Quality of Life (MUSIQoL) (YAŞAM KALİTESİ ölçeği): (EK-7)

Hastaların yaşam kaliteleri Multiple Sclerosis International Quality of Life (MUSIQoL) kullanılarak değerlendirildi. Toplam 31 sorunun yer aldığı bu ölçekte hastadan “hiçbir zaman-0”, ile “her zaman-4” seçeneklerinden duygularını en iyi tanımlayan seçeneği işaretlemesi istenir. Değerlendirmede toplam puan hesaplanır ve 1.24’e bölünerek asıl puan bulunur (92).

Beck Depresyon Ölçeği:

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanılarak olgularda depresif belirti varlığı ve şiddeti bakıldı. BDÖ, nörolojik hastalıklarda geçerliliği ve güvenilirliği test edilmiş olan bir depresyon ölçeğidir. Hastadan ölçeği işaretlediği gün dahil olmak üzere son bir haftada toplam 21 alanda kendisini nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçmesi istenir. Değerlendirme her alanda toplam dört puan üzerinden (0-3) yapılır. Hastanın aldığı toplam puan 16 ve üzerinde ise depresyonda olabileceği düşünülür (93,94).

DSM4-TR PMS (Premenstruel Disforik Bozukluk): (EK-8)

Hastalar iki menstruel siklus boyunca PMS açısından izlendi ve her premenstruel döneme denk gelen vizitte PMS belirtileri sorgulandı (95).

VAS (Vizüel Algı Skalası): (EK-9)

0-100 arası puanların yer aldığı dikey bir cetvel üzerinde, en iyi zihinsel durum 100 olmak üzere, hissedilen zihinsel kapasitenin işaretlenmesi istendi.

Hormonal Değerlendirme

Koldan alınan 5 ml venöz kanda FSH, LH, E2, Progesteron değerlerine bakıldı. Hormon değerleri Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji Laboratuvarı’nda çalışıldı.

ÇALIŞMANIN TASARIMI:

Tüm olgularda ilk görüşmede çalışmanın amaç ve tasarımı hakkında bahsedilerek onam formu imzalandıktan sonra ayrıntılı anamnez bilgileri alındı. Geçmişe yönelik son menstruasyon tarihi (son menstruel kanamanın ilk günü), ortalama menstruasyon süresi ve siklus süresi sorgulandı. Bu bilgileri veremeyen veya emin olmayan hastalarda takip eden siklus beklenerek kesin bilgilere ulaşıldı. Tüm olgularda menstruasyon düzeni belirlendikten sonra çalışmanın yapılacağı ziyaret tarihleri saptandı ve ilk ziyaret için randevu verildi. Hastaların iki ziyiti premenstruel dönemde (menstruasyondan önceki bir haftadan menstruasyonun ilk gününe kadarki süre), iki ziyiti ovulasyon döneminde (beklenen sonraki menstruasyondan 13-16 gün önce) yapıldı. Ayrıca ziyaret sırasında da hastaların hesaplanan dönemde olup olmadıkları yeniden sorgulandı ve koldan alınan 5 ml venöz kanda FSH, LH, E2, Progesteron değerlerine bakıldı. Tüm hastalar 2 siklusu boyunca 2 kez premenstruel dönemde 2 kez ovulasyon döneminde olmak üzere toplam dört kez değerlendirildi. Her iki siklus boyunca hastalar prospektif olarak premenstruel disforik bozukluk açısından sorgulandı.

Birinci ve dördüncü ziyarette;

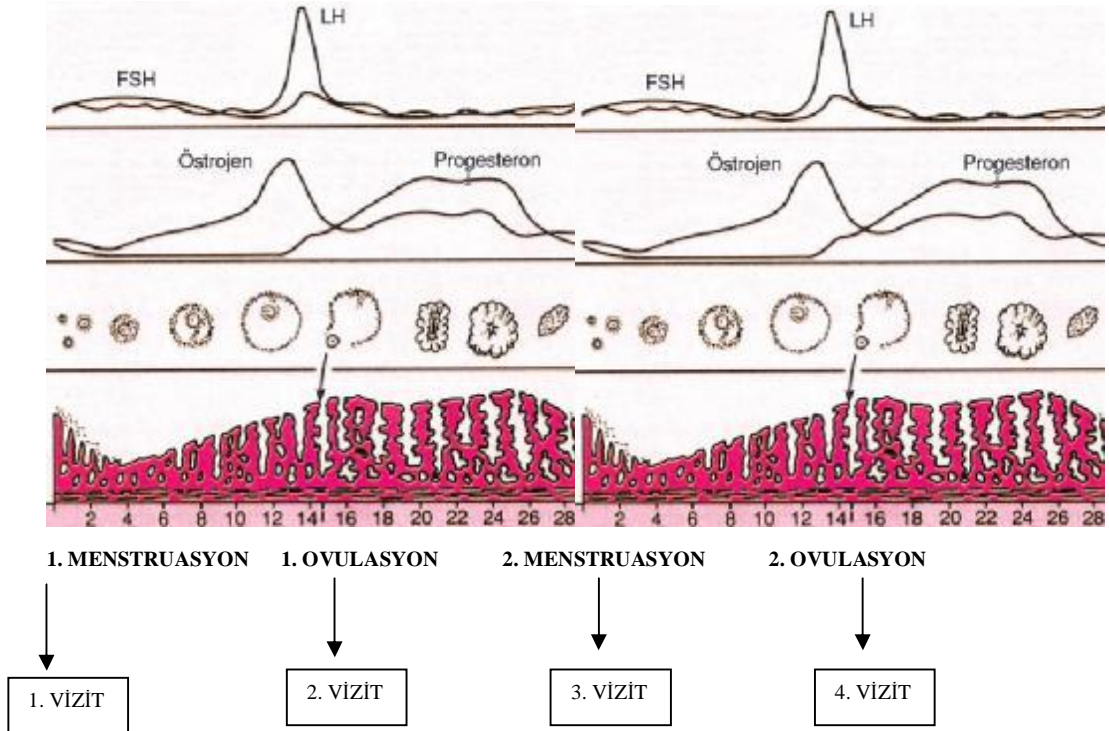
1. Nörolojik Bakı (EDSS hesaplandı)
2. MSFC (PASAT, T25FW, 9HPT),
3. ACT,
4. FST,
5. Yorgunluk Etki Ölçeği,
6. Yorgunluk Şiddet Ölçeği,
7. Yaşam Kalitesi Ölçeği (Multiple Sclerosis International Quality of Life-MUSIQOL),
8. Beck Depresyon Ölçeği,
9. VAS uygulandı

İkinci ve üçüncü vizitte:

1. Nörolojik Bakı (EDSS hesaplandı)
2. Yorgunluk Etki Ölçeği,
3. Yorgunluk Şiddet Ölçeği,
4. Yaşam Kalitesi Ölçeği (Multiple Sclerosis International Quality of Life-MUSIQOL),
5. Beck Depresyon Ölçeği,
6. VAS uygulandı

Bu çalışma tasarımı ile iki hedefe ulaşılmaya çalışıldı:

- Tekrarlayan kognitif testler arasında (PASAT, ACT, FST) yaklaşık birbuçuk aylık bir süre geçtiği için hastaların testi öğrenerek bir sonraki muayenede daha yüksek puan almalarının önüne geçildi
- İlk vizit rastgele premenstruel veya ovulasyon fazına denk getirilerek hastaların test performansının adaptasyon mekanizmalarından bağımsız olması sağlandı.



Şekil 1: Birinci Viziti Premenstruel Dönemde Başlatılan Hastanın Şematik Betimlemesi

Birinci viziti 1. premenstruel dönemde başlatılan hastanın 4. viziti 2. ovulasyon fazına denk getirildi. Birinci viziti 1. ovulasyon fazında başlatılan hastanın 4. viziti 2. premenstruel fazda yapıldı. Hastaların vizitlere başlama dönemleri karşılaştırıldığında; 21 hasta premenstruel dönemde, 23 hasta ovulasyon döneminde ilk vizite başladı. Sağlıklı kontrollerin ise 7'si premenstruel dönemde, 7'si ovulasyon döneminde ilk vizite başladı.

İstatistiksel Analiz:

Hasta ve sağlıklıların; bilişsel, fiziksel, yorgunluk, depresyon ve yaşam kaliteleri karşılaştırılırken non-parametrik testler kullanıldı. Bu bağlamda; PASAT, ACT, FST bilişsel testler olarak, EDSS, 9-HPT, 25-TWT fiziksel engelliği değerlendirmek için karşılaştırıldı. YEÖ ve YŞÖ yorgunluk değişkenini; Beck depresyon ölçeği depresyonu, MUSIQOL yaşam kalitesini değerlendirmek için karşılaştırıldı. EDSS yalnızca hasta grubunda, diğer tüm değişkenler hem hasta hem de sağlıklılarda ovulasyon ve premenstrüel dönemde karşılaştırıldı. Ovulasyon ve premenstrüel dönemlerin her birinde değişkenler karşılaştırılırken Mann Whitney U testi kullanıldı. Belirtilen değişkenler açısından bu iki dönem karşılaştırılırken Wilcoxon testi kullanıldı. Menstrüel dönemlerin her birinde hasta ve sağlıklılar arasındaki fark (Delta - Δ) yine Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Her bir değişkenin ovulasyon ve premenstrüel dönemleri arasındaki farkın (Delta - Δ) karşılaştırılmasında Wilcoxon testinden yararlanıldı.

Bilişsel ve fiziksel engellilikle yorgunluk ve yaşam kalitesi arasındaki bağıntı, hem ovulasyon hem de premenstrüel dönemde hasta ve sağlıklılarda Spearman bağıntı testi ile çalışıldı. Hastaların ve sağlıklı grubun ovulasyon ve premenstrüel dönemleri arasındaki farkın (Delta) yorgunluk ve yaşam kalitesiyle olan bağıntısı ve tüm çapraz bağıntı analizlerinde de Spearman testi kullanıldı. Bağıntı analizlerinde $r < 0.40$ zayıf bağıntı, $r = 0.41-0.59$ orta düzeyde bağıntı, $r = 0.60-0.80$ güçlü bağıntı, $r > 0.80$ mükemmel bağıntı olarak işleme alındı.

Hastalarda, EDSS ve EDSS'ni işlevsel sistemlerinde ovulasyon ve premenstrüel dönem karşılaştırması Friedman ANOVA testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri alındı.

BULGULAR

Bilişsel Değerlendirme:

Ovulasyon ve premenstrüel dönem karşılaştırıldığında hem PASAT, hem ACT hem de FST açısından hasta ve sağlıklılar arasında anlamlı fark bulundu (Tablo-3). Ovulasyon döneminde de premenstrüel dönemde de en belirgin farkın PASAT'ta olduğu belirlendi. Hastalar premenstrüel dönemde ovulasyon dönemine göre bu üç değişken açısından da kötüleşme gösterirken (Tablo3, p3) sağlıklı grupta yalnızca PASAT'ta istatistiksel anlamlılığa ulaşan hafif kötüleşme saptandı (p= 0.046) (Tablo3, p4).

Tablo3: Hasta ve Sağlıklı Grubun Ovulasyon ve Premenstrüel Dönemlerindeki Bilişsel Testlerden Elde Ettikleri Puanlar.

| | Ovulasyon | | | Premenstrüel Dönem | | | | |
|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Hasta | Sağlıklı | p1* | Hasta | Sağlıklı | p2** | p3*** | p4**** |
| PASAT | 48,16±11,07 | 53,36±9,32 | 0.003 | 46,2±9,93 | 51,79±8,71 | 0.001 | 0.016 | 0.046 |
| ACT | 48,36±5,24 | 49,50±7,03 | 0.046 | 47,84±5,14 | 49,00±6,42 | 0.029 | 0.04 | 0.098 |
| FST | 2,34±0,86 | 2,01±0,85 | 0.004 | 2,43±0,62 | 2,13±1,02 | 0.002 | 0.005 | 0.077 |
| VAS | 82,68±13,55 | 89,38±9,197 | 0.006 | 79,95±13,59 | 86,57±15,321 | 0.008 | 0.038 | 0.057 |

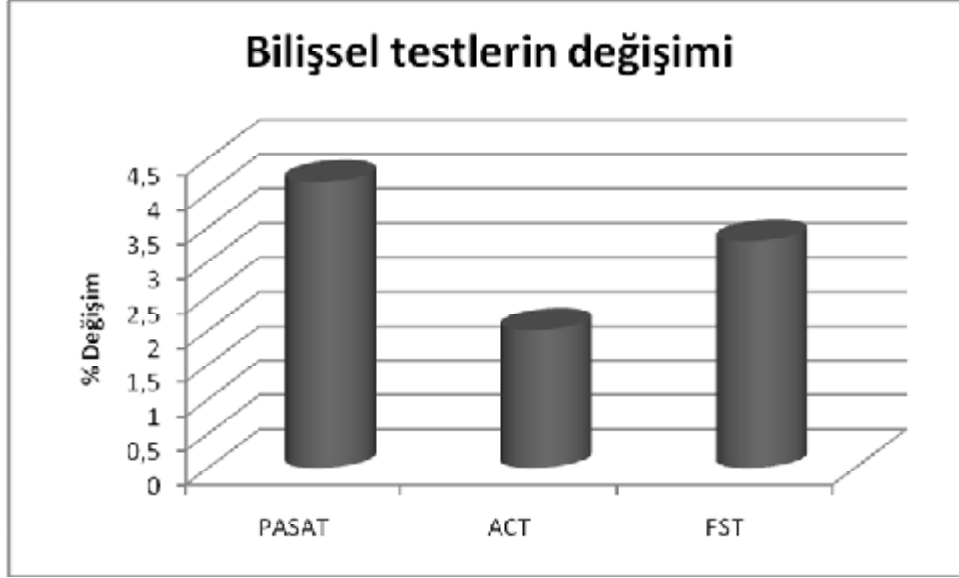
*p1: Hasta ve sağlıklıların ovulasyon dönemindeki karşılaştırmaları

**p2: Hasta ve sağlıklıların premenstrüel dönemdeki karşılaştırmaları

*** p3: Hasta grubun ovulasyon ve premenstrüel dönemlerinin karşılaştırması

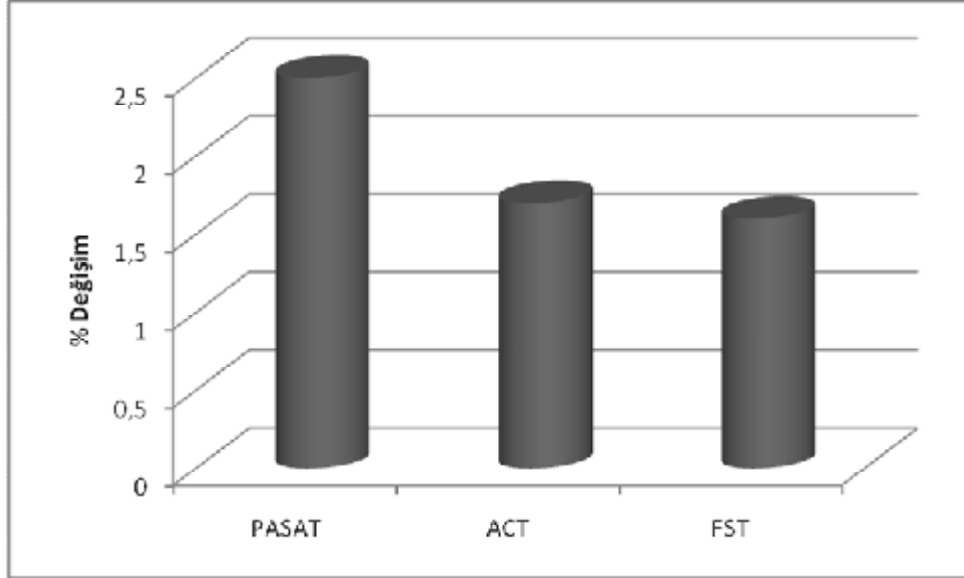
****p4: Sağlıklıların ovulasyon ve premenstrüel dönemlerinin karşılaştırması

Anılan değişkenlerde ovulasyon ve premenstrüel dönemler arasındaki kötüleşme farkı (Δ PASAT, Δ ACT, Δ FST) PASAT'ta en belirgin bir biçimde ortaya çıkarken istatistiksel anlamlılığa ulaştı ($p= 0.007$) (Grafik-1).



Grafik-1: Hastalarda PASAT, ACT ve FST'de Ovulasyon ve Prenstrüel Dönemler Arasındaki Farkın Yüzdesi.

Hasta ve sağlıklılar arasında ovulasyon döneminde bilişsel testler açısından elde edilen anlamlı farkın, hastaların premenstrüel dönemde ovulasyon dönemine göre daha belirgin kötüleşme gösterdiklerini belirtir biçimde, premenstrüel dönemde arttığı saptandı. Bu fark PASAT'ta en belirgin biçimde gözlemlendi ($p= 0.009$) (Grafik-2)



Grafik-2: PASAT, ACT ve FST’de Hasta ve Sağlıklar Arasındaki Farkın Ovulasyon ve Premenstrüel Dönemler Arasında % Değişimi.

Deneklerin zihinsel performanslarını kendi bakış açılarından değerlendirdikleri VAS’da hem ovulasyon hem de premenstrüel dönemde her üç bilişsel değişken açısından da hasta ve sağlıklılar arasında anlamlı fark saptandı (Tablo-3). Yine en belirgin değişim PASAT’ta gözlenirken ACT’deki değişim anlamlı olmakla birlikte belirginliği en az düzeydeydi (Tablo-3).

Fiziksel Değerlendirme:

Üst ekstremitte işlevlerinin değerlendirildiği 9-HPT puanları (süre), ovulasyon döneminde, gerek dominant gerekse nondominant el işlevleri açısından hasta ve sağlıklılar arasında anlamlı farklılık gösterdi (Tablo-4). Bu fark premenstrüel dönemde daha belirgin duruma geldi. Alt ekstremitte işlevlerini ve ambulasyon değerlendirme amaçlı yapılan T25-WT testinde de gerek ovulasyon gerekse premenstrüel dönemde hastalarda sağlıklılara göre anlamlı biçimde yüksek süreler kaydedildi. Hastalarda ovulasyon dönemi ve premenstrüel dönem arasındaki fark değerlendirildiğinde 9-HPT için dominant elde belirgin bir değişim saptanmazken, nondominant elde istatistiksel anlamlılığa ulaşan (Tablo-4, p3) kötüleşme saptandı. Sağlıklılarda ise benzer bir değişim saptanmadı (Tablo-4, p4). T25-WT sürelerinde de hastalarda premenstrüel dönemde anlamlı kötüleşme saptanırken sağlıklılarda değişim olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Hastalarda, EDSS ile ölçülen engellilikte ovulasyon ve premenstrüel dönemde herhangi bir ayırım saptanmazken EDSS işlevler sistemleri de değişiklik göstermedi.

Tablo-4: Hasta ve Sağlıklı Grubun Ovulasyon ve Premenstrüel Dönemlerindeki Fiziksel (9-HPT ve T25-WT) Testlerden Elde Ettikleri Puanlar.

| | Ovulasyon | | | Premenstrüel Dönem | | | | |
|--------------------------------|------------|------------|--------------|--------------------|------------|--------------|--------------|--------|
| | Hasta | Sağlıklı | p1* | Hasta | Sağlıklı | p2** | p3*** | p4**** |
| 9-HPT (dominant el) | 18,05±2,46 | 15,31±1,17 | 0.002 | 18,48±2,6 | 15,76±1,70 | 0.001 | 0.076 | 0.095 |
| 9-HPT (non-dominant el) | 22,60±2.01 | 17,29±1,98 | 0.001 | 25,92±4,37 | 18,01±1,24 | 0.000 | 0.004 | 0.06 |
| 9-HPT (ortalama) | 20.32±1.89 | 16.3±2.65 | 0.004 | 22.2±3.45 | 16.88±1.01 | 0.002 | 0.028 | 0.07 |
| T25-WT | 5,02±1,13 | 4,22±0,32 | 0.014 | 5,51±2,04 | 4,4±0,34 | 0.003 | 0.006 | 0.059 |

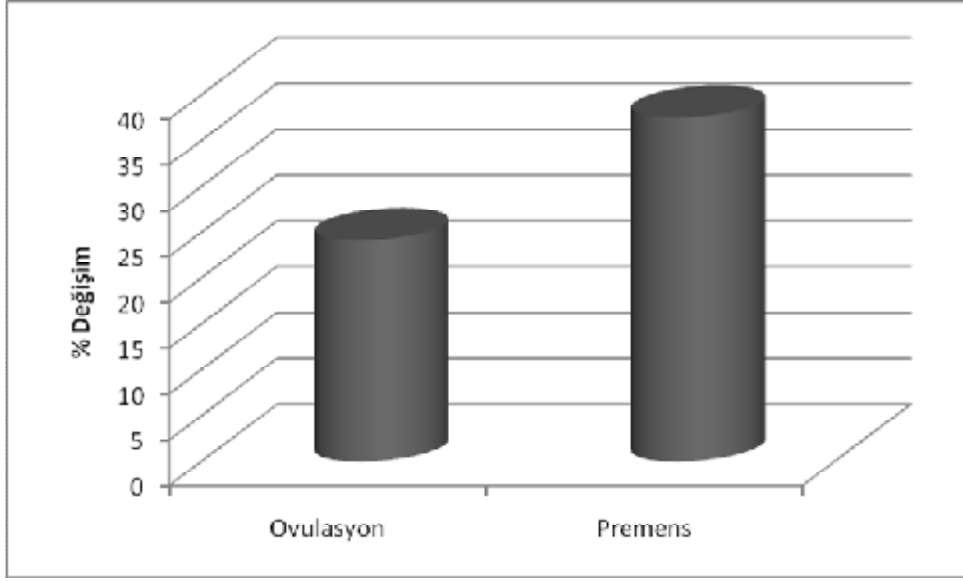
*p1: Hasta ve sağlıklıların ovulasyon dönemindeki karşılaştırmaları

**p2: Hasta ve sağlıklıların premenstrüel dönemdeki karşılaştırmaları

*** p3: Hasta grubun ovulasyon ve premenstrüel dönemlerinin karşılaştırması,

****p4: Sağlıklıların ovulasyon ve premenstrüel dönemlerinin karşılaştırması

Hasta ve sağlıklılar arasında 9-HPT’de ortaya konulan fark ovulasyon ve premenstrüel dönemler açısından karşılaştırıldığında, premenstrüel dönemde farkın ovulasyon dönemine göre anlamlı biçimde daha yüksek olduğu saptandı (p= 0.004) (Grafik-3)



Grafik-3: 9-HPT'de Hasta ve Sağlıklar Arasındaki Farkın Ovulasyon ve Premenstrüel Dönemler Arasında % Değişimi.

Tablo-5: Hasta ve Sağlıklı Grubun Ovulasyon ve Premenstrüel Dönemlerindeki Yorgunluk, Depresyon ve Yaşam Kalitesi Puanları.

| | Ovulasyon | | | Premenstrüel Dönem | | | p2** | p3*** | p4**** |
|-----------------------------|-------------|------------|--------------|--------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------|
| | Hasta | Sağlıklı | p1* | Hasta | Sağlıklı | | | | |
| Yorgunluk Etki | | | | | | | | | |
| Bilişsel | 7,30±5,50 | 2,38±3,17 | 0.000 | 9,07±6,59 | 5,62±5,04 | 0.000 | 0.006 | 0.005 | |
| Yorgunluk Etki | | | | | | | | | |
| Fiziksel | 8,66±6,86 | 2,62±3,01 | 0.000 | 8,61±6,9 | 2,92±2,66 | 0.000 | 0.208 | 0.098 | |
| Yorgunluk Etki | | | | | | | | | |
| Sosyal | 14,52±12,98 | 2,92±3,94 | 0.000 | 16,30±13,82 | 5,69±5,42 | 0.003 | 0.043 | 0.027 | |
| Yorgunluk Etki | | | | | | | | | |
| Toplam | 30,48±23,30 | 7,92±9,01 | 0.000 | 34,18±25,46 | 15±,12,72 | 0.000 | 0.009 | 0.01 | |
| Yorgunluk şiddet | 40,98±11,41 | 28±11,4 | 0.006 | 40,98±12,59 | 27,69±12,05 | 0.000 | 0.264 | 0.129 | |
| Beck Depresyon puanı | 10,14±6,96 | 2,77±4,086 | 0.005 | 11,7±8,9 | 4,08±3,639 | 0.006 | 0.06 | 0.057 | |
| Yaşam Kalitesi | 23,02±11,81 | 9,97±6,55 | 0.006 | 26,95±16,06 | 13,291±7,55 | 0.007 | 0.035 | 0.046 | |

*p1: Hasta ve sağlıklıların ovulasyon dönemindeki karşılaştırmaları

**p2: Hasta ve sağlıklıların premenstrüel dönemdeki karşılaştırmaları

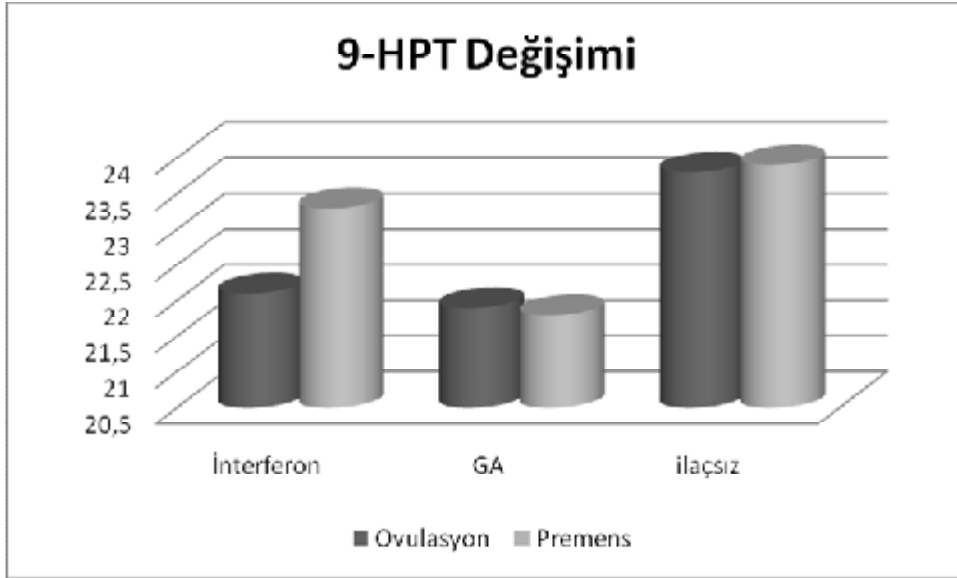
*** p3: Hasta grubun ovulasyon ve premenstrüel dönemlerinin karşılaştırması

****p4: Sağlıklıların ovulasyon ve premenstrüel dönemlerinin karşılaştırması

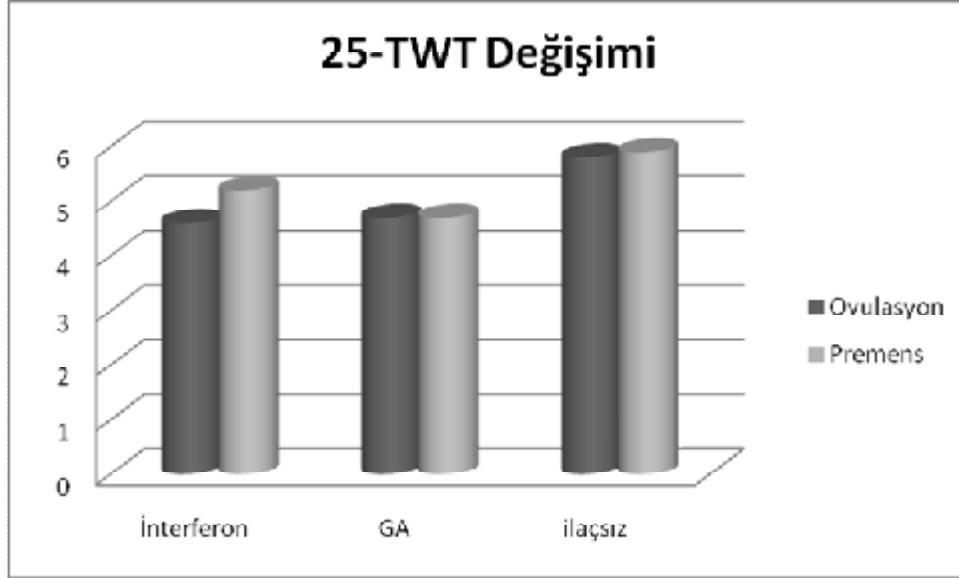
Hasta ve sağlıklı grubun ovulasyon ve premenstrüel dönemlerindeki yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldığında beklendiği üzere hasta grupta tüm puanlar daha yüksekti. Bu yükseklik premenstruel dönemde daha da belirgindi. Hasta grubun ovulasyon ve premenstrüel dönemleri karşılaştırıldığında YEÖ'de özellikle bilişsel (p= 0,006) ve sosyal (p= 0,043) alanlarda daha belirgin olmak üzere anlamlı farklılık (p= 0,009) saptandı fakat YŞÖ'de anlamlı fark saptanmadı (p= 0,246). Hasta grupta premenstruel dönemde Yaşam Kalitesi Ölçeği ovulasyon dönemine göre istatistiksel anlamlılığa ulaşan (p= 0,035) kötüleşme

gösterirken BDÖ'de anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,06$). İlginç bir şekilde sağlıklı kontrollerde de ovulasyon ve premenstrüel dönemlerin karşılaştırması yapıldığında aynı alanlarda (YEÖ, Yaşam Kalitesi Ölçeği) istatistiksel anlamlılığa ulaşan kötüleşme saptandı.

Immunomodülatör kullanan 36 hasta kullanmayan 8 hasta ile karşılaştırıldığında, ovulasyon döneminde, gerek 9-HPT gerekse T25-WT temelinde immunomodülatör kullananların puanları kullanmayanlardan daha iyiydi. 9-HPT'nin hem dominant hem de non-dominant el puanlarıyla ortalama puanları immunomodülatör kullananlarda kullanmayanlardan daha düşüktü (sırasıyla; $p= 0.023$, $p= 0.004$ ve $p= 0.007$). T25-WT değerleri de immunomodülatör kullananlarda kullanmayanlardan daha düşüktü ($p= 0.012$). Premenstrüel dönemde yapılan karşılaştırmada bu farkın ortadan kalktığı, immunomodülatör kullananlarla kullanmayanlar arasında anlamlı puan farkının olmadığı saptandı. Yalnızca glatiramer asetat kullanan 8 hasta herhangi bir immunomodülatör almayan 8 hasta ile karşılaştırıldığında ovulasyon dönemindeki farkın (Δ) hem 9-HPT'de hem de T25-WT için premenstrüel dönemde korunduğu belirlendi (Grafik-4 ve Grafik-5).

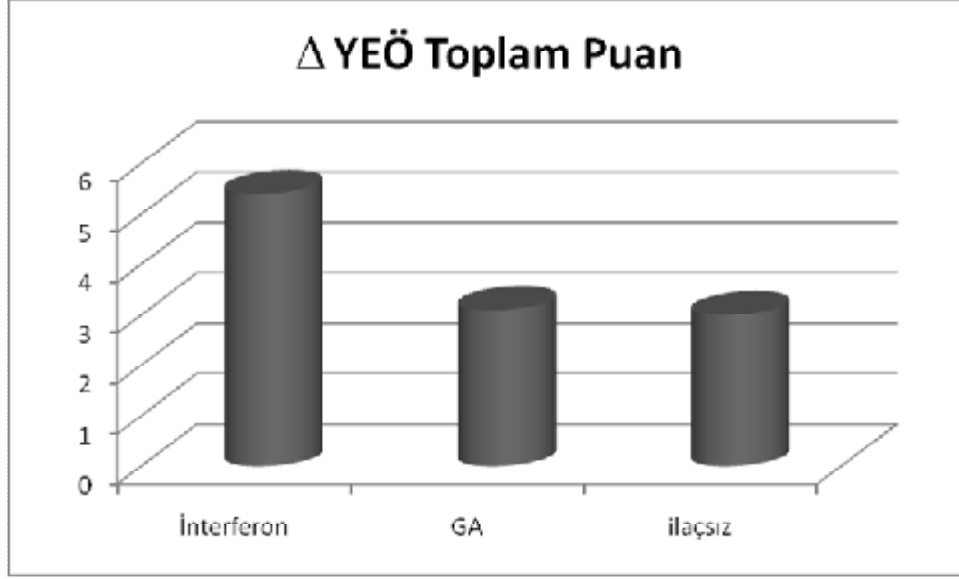


Grafik-4: İnterferon Kullanan, Glatiramer Asetat Kullanan ve İlaç Kullanmayan Hastaların Ovulasyon ve Premenstrüel Dönemde 9-HPT Puanları.



Grafik-5: İnterferon Kullanan, Glatiramer Asetat Kullanan ve İlaç Kullanmayan Hastaların Ovulasyon ve Premenstrüel Dönemde T25-WT Puanları.

Hastaların immunomodülatör kullanıp kullanmamalarının yorgunluk değişkenleri üzerine etkisi araştırıldığında YEÖ'nin tüm alt değişkenlerinde ovulasyon ve premenstrüel dönemler arasındaki farkın en belirgin biçimde görüldüğü grubun interferon kullanan hastalar olduğu saptandı. YEÖ'nin toplam puanı açısından inteferon kullanan hastaların ovulasyon dönemindeki puanının premenstrüel dönemde artışı glatiramer asetat (GA) kullanan hastalar ve herhangi bir immunomodülatör kullanmayan hastalara göre anlamlı biçimde daha belirgindi (sırasıyla; $p= 0.028$, $p= 0.03$) (Grafik-6). En belirgin fark YEÖ bilişsel puanında saptandı (sırasıyla; $p= 0.009$, $p= 0.008$). YEÖ fiziksel puanı açısından fark sınırda anlamlılık gösterdi (sırasıyla; $p= 0.047$, $p= 0.039$).



Grafik-6: Yorgunluk Etki Ölçeği Toplam Puanının Ovulasyon Dönemi ile Premenstrüel Dönem Farklarının İnterferon Kullanan, Glatiramer Asetat Kullanan ve İmmunomodülatör Kullanmayan Hastalarda Karşılaştırması

Sağlıklılarla karşılaştırıldığında MS hastalarında ovulasyon döneminde E2 ve LH anlamlı biçimde daha düşük bulunurken premenstrüel dönemde FSH ve LH daha yüksekti (Tablo 6). PMS yalnızca hastaların 9'u ve sağlıklıların 1'inde saptandığından istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Tablo-6: Hasta ve Sağlıklı Grubun Ovulasyon ve Premenstrüel Dönemlerdeki Hormon Düzeyleri

| | Ovulasyon | | | Premenstrüel Dönem | | |
|--------------------|-------------|-----------------|--------------|--------------------|----------------|--------------|
| | Hasta | Sağlıklı | P | Hasta | Sağlıklı | P |
| E2 | 104,3±63,67 | 122,064±72,5845 | 0.026 | 65,747±46,1986 | 68,800±56,1338 | 0.096 |
| Progesteron | 2,99±3,95 | 2,431±3,6967 | 0.098 | 3,118±4,1364 | 5,336±4,5364 | 0.06 |
| FSH | 7,7±4,61 | 7,478±4,1851 | 0.109 | 6,531±4,4689 | 4,314±2,0329 | 0.031 |
| LH | 11,18±12,84 | 18,982±18,9603 | 0.034 | 4,967±2,9379 | 3,640±2,2697 | 0.044 |

Bağıntı Analizleri:

1. Demografik Verilerle Bağıntı

Hasta grubunda yaş ile fiziksel klinik (EDSS, 9-HPT, T25-WT) ve bilişsel (PASAT, ACT, FST) parametreler arasında bağıntı saptanmazken; hastalık süresi ile EDSS dışında sayılan tüm parametreler arasında, beklendiği gibi, anlamlı bağıntı elde edildi (Sırasıyla; EDSS: $r = 0.012$, 9-HPT: $r = 0.347^*$, T25-WT: $r = 0.0430^{**}$, PASAT: $r = -0.400^{**}$, ACT: $r = 0.358^*$, FST: 0.390^{**} . $^* = p < 0.05$, $^{**} = p < 0.01$). Sağlıklı grupta yaş ile bilişsel parametreler arasında bağıntı yoktu. 9-HPT ve T25-WT de yaş ilerledikçe belirgin bozulma göstermedi.

Hasta grubunda; gebelik ve düşük sayısı PASAT ile anlamlı biçimde negatif bağıntılı bulundu (Sırasıyla; $r = -0.296$ ve $r = 0.349$, $p < 0.05$). Benzer bir bağıntı diğer bilişsel testlerle saptanmadı. T25-WT ile gebelik sayısı ve toplam çocuk sayısı arasında pozitif bağıntı saptandı. Toplam çocuk sayısı ile var olan bağıntı ($r = 0.398$, $p < 0.01$), gebelik sayısı ile saptanandan ($r = 0.301$, $p < 0.05$) daha belirgindi. Sağlıklı grupta ise gebelik öyküsü ile benzer bağıntı saptanmadı.

Emzirme süresiyle; gerek hasta gerekse sağlıklı grupta herhangi bir ilişki saptanmadı.

2. Hastalık Öykü Özellikleriyle Bağıntı

Hastalık süresi ile tüm klinik ve bilişsel değişkenler arasında, beklendiği gibi, anlamlı bağıntı saptandı ($p < 0.05$). Bu durum premenstrüel dönemde daha belirgindi.

Atak sayısıyla en belirgin ilişki 9-HPT ve T25-WT ile saptanırken ($p < 0.01$) PASAT ile zayıf bir bağıntı gözlemlendi ($r = 0.209$, $p < 0.05$). EDSS, ACT ve FST ile ilişki saptanmadı. Dikkat çekici bir bulgu olarak; ilk iki klinik atak arasındaki süre ne kadar kısaysa 9-HPT ve T25-WT'de o kadar belirgin bozulma saptandı (sırasıyla; $r = 0.305$, $r = 0.342$, $p < 0.01$). Bağıntı premenstrüel/menstrüel dönemde daha dikkat çekiciydi ($r = 0.341$, $r = 0.395$, $p < 0.01$).

3. Yorgunlukla Klinik Değişkenlerin Bağıntısı

Hasta grubunda YEÖ toplam puanı, ovulasyon döneminde tüm bilişsel değişkenlerle negatif bağıntı gösterdi: PASAT ile $r = -0.496$, ACT ile $r = -0.402$, FST ile $r = -0.314$ ve VAS ile $r = -0.344$, $r < 0.01$. Bu bağıntı premenstrüel dönemde çok daha belirgin hale geldi (PASAT: $r = -0.551$, ACT: $r = -0.444$, FST: $r = -0.404$, VAS: $r = -0.508$, $p < 0.001$). En belirgin olanı YEÖ'nin zihinsel puanı olmak üzere fiziksel ve sosyal alt puanlarda da güçlü bir bağıntı saptandı ($p < 0.01$). Premenstrüel dönemde bu ilişki daha belirgin hale geldi.

Ovulasyon döneminde T25-WT ve 9-HPT ile anlamlılığa ulaşmayan zayıf bir bağıntı saptandı. Premenstrüel dönemde yalnızca YEÖ'nin fiziksel puanı ile T25-WT arasında anlamlı bağıntı belirlendi ($r = 0.340$, $p < 0.01$). Hastalarda EDSS ve işlevsel sistemleriyle yorgunluk değişkenleri arasında ovulasyon ve premenstrüel dönemde herhangi bir bağıntı saptanmadı.

Hastaların mental durumlarını algı düzeyleriyle (VAS) yorgunluk arasındaki bağıntı araştırıldığında; ovulasyon döneminde tüm YEÖ alt değişkenleriyle elde edilen bağıntı, premenstrüel dönemde çok daha belirgindi (Tablo-7). En belirgin ilişki toplam puana da yansiyacak biçimde zihinsel ve sosyal puanla saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir ilişki saptanmazken, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, premenstrüel dönemde sosyal puanlarla bağıntı dikkat çekiciydi (Tablo-7).

Tablo-7: Yorgunluk Etki Ölçeği Alt Değişkenleriyle VAS Arasındaki Bağntı.

| | | Hasta | | Sağlıklı | |
|---------------------|--------------|--------|-------|----------|-----|
| | | R | P | R | P |
| YEÖ Toplam | Ovulasyon | -0.340 | 0.013 | -0.023 | AD* |
| | Premenstrüel | -0.428 | 0.004 | -0.101 | AD |
| YEÖ Zihinsel | Ovulasyon | -0.378 | 0.009 | -0.050 | AD |
| | Premenstrüel | -0.506 | 0.007 | -0.098 | AD |
| YEÖ Fiziksel | Ovulasyon | -0.292 | 0.03 | -0.053 | AD |
| | Premenstrüel | -0.310 | 0.032 | -0.051 | AD |
| YEÖ Sosyal | Ovulasyon | -0.320 | 0.019 | -0.037 | AD |
| | Premenstrüel | -0.518 | 0.003 | -0.185 | AD |

* AD: Anlamlı değil

Yorgunluk şiddet ölçeğiyle bilişsel işlevler arasında da YEÖ'deki kadar olmasa da anlamlı bağıntı saptandı (Ovulasyon döneminde PASAT ile $r = -0.321$, ACT ile $r = -0.283$, FST ile $r = -0.267$, $p < 0.05$). Bu bağıntı premenstrüel dönemde kısmen daha belirgin hale geldi (PASAT: $r = -0.420$, ACT: $r = -0.302$, FST: $r = -0.310$, $p < 0.01$). Hastaların mental durumlarını algılamaları ile YŞÖ arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Gerek ovulasyon döneminde gerekse premenstrüel dönemde T25-WT ve 9-HPT ile YŞÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bağıntı elde edilmedi.

Sağlıklı grupta YŞÖ ile herhangi bir klinik değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

4. Yaşam kalitesiyle klinik değişkenler

Yaşam kalitesi (MUSIQoL) ile klinik değişkenlerin değerlendirmesinde hastalarda en belirgin bağıntı mental durumla saptandı. Hasta grubunda MUSIQoL puanı tüm bilişsel testlerle negatif bağıntı gösterdi. Bu bağıntı premenstrüel dönemde biraz daha belirgindi (Tablo 8). Hastaların mental durumlarını algılama düzeyleriyle yaşam kalitesi arasında özellikle premenstrüel dönemde saptanan ilişki çok belirgindi. Sağlıklı grupta gerek bilişsel testler gerekse mental durumu algılama ile yaşam kalitesi puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-8).

Tablo-8: Yaşam Kalitesi (MUSIQoL) Puanları ile Bilişsel Testler ve VAS Arasındaki Bağıntı.

| | | Hasta | | Sağlıklı | |
|-------|--------------|-------|-------|----------|-----|
| | | R | P | R | P |
| PASAT | Ovulasyon | 0.404 | 0.002 | 0.018 | AD* |
| | Premenstrüel | 0.410 | 0.002 | 0.087 | AD |
| ACT | Ovulasyon | 0.284 | 0.045 | 0.041 | AD |
| | Premenstrüel | 0.293 | 0.032 | 0.049 | AD |
| FST | Ovulasyon | 0.219 | 0.047 | 0.025 | AD |
| | Premenstrüel | 0.302 | 0.034 | 0.065 | AD |
| VAS | Ovulasyon | 0.331 | 0.029 | 0.085 | AD |
| | Premenstrüel | 0.498 | 0.002 | 0.104 | AD |

* AD: Anlamlı değil

5. Çapraz Bağntı

Hastaların yaşı ile yorgunluk ve yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bağıntı elde edilmedi. Aynı durum sağlıklı grup için de geçerliydi. Gebelik ve düşük sayısı ile gerek yorgunluk gerekse yaşam kalitesi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bağıntı saptanmadı. Toplam çocuk sayısı ile yorgunluk arasında bağıntı saptanmazken yaşam kalitesi ile zayıf ilişki belirlendi ($r = -0.219$, $p = 0.039$). Emzirme süresiyle bu iki değişken grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bağıntı saptanmadı. Sağlıklı grupta gebelik değişkenleri ile yorgunluk ve yaşam kalitesi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Hastalık süresi ile yorgunluk değişkenleri arasında bağıntı saptanmadı. Yaşam kalitesi ise hastalık süresiyle istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir negatif ilişki gösteriyordu ($r = -0.203$, $p = 0.043$). Atak sayısı EDSS ile belirlenen özür lülük durumu ve ilk iki atak arasındaki süre ile anılan değişkenler arasında bağıntı saptanmadı.

Yorgunluk değişkenleriyle yaşam kalitesi ilişkisi araştırıldığında yorgunluğun bilişsel ve sosyal alt değişkenlerinin yaşam kalitesini hasta grubunda belirgin biçimde etkilediği sonucuna ulaşıldı. Bu bağıntı premenstrüel dönemde ovulasyon döneminden çok daha belirgindi (Tablo-9). Sağlıklı grupta herhangi bir bağıntı saptanmadı.

Tablo-9: Yorgunluk Etki Ölçeğiyle MUSIQoL Arasındaki Bağntı.

| | | Hasta | | Sağlıklı | |
|---------------------|--------------|--------|-------|----------|-----|
| | | R | p | R | P |
| YEÖ Toplam | Ovulasyon | -0.311 | 0.023 | -0.011 | AD* |
| | Premenstrüel | -0.388 | 0.006 | -0.94 | AD |
| YEÖ Zihinsel | Ovulasyon | -0.387 | 0.011 | -0.047 | AD |
| | Premenstrüel | -0.580 | 0.002 | -0.081 | AD |
| YEÖ Fiziksel | Ovulasyon | -0.140 | AD | -0.008 | AD |
| | Premenstrüel | -0.178 | AD | -0.015 | AD |
| YEÖ Sosyal | Ovulasyon | -0.309 | 0.028 | -0.050 | AD |
| | Premenstrüel | -0.517 | 0.002 | -0.054 | AD |

* AD: Anlamlı değil

Bilişsel testlerin kendi içinde bağıntıları araştırıldığında PASAT ile FST (süre/ doğru yanıt sayısı) arasında PASAT'ta performans arttıkça FST'de de performansın arttığını gösterecek biçimde ovulasyon döneminde çok güçlü negatif ilişkinin olduğu saptandı ($r = -0.780$, $p = 0.000$). Premenstrüel dönemde bu bağıntı daha belirgin hale geldi ($r = 0.803$, $p = 0.000$) PASAT ile ACT arasında ovulasyon döneminde orta derecede güçlü bir bağıntı saptanırken ($r = 0.430$, $p = 0.005$), premenstrüel dönemde çok daha belirgin duruma geldi ($r = 0.680$, $p = 0.001$). ACT ile FST arasında premenstrüel dönemde daha belirgin olmak üzere orta derecede negatif bağıntı saptandı (sırasıyla; $r = 0.430$ $p = 0.009$, $p = 0.501$, $r = 0.008$), Deneklerin bilişsel performanslarını kendi bakış açılarından değerlendirdikleri VAS puanlaması ile bilişsel testler arasındaki bağıntı çalışmasında da en güçlü bağıntı hem hastalarda hem de sağlıklılarda; hem ovulasyon döneminde hem de premenstrüel dönemde PASAT ile saptandı (Hastalarda; ovulasyon döneminde $r = 0.606$, $p = 0.001$, premenstrüel dönemde $r = 0.815$, $p = 0.000$. Sağlıklılarda; ovulasyon döneminde $r = 0.300$, $p = 0.017$, premenstrüel dönemde $r = 0.348$, $r = 0.008$). ACT ve FST ile VAS bağıntısı değerlendirildiğinde hem hasta hem de sağlıklılarda daha az belirgin orta derecede bağıntı saptandı (Hastalar için sırasıyla; ovulasyon döneminde $r = 0.390$ $p = 0.029$, $r = -0.401$, $p = 0.02$, premenstrüel dönemde $r = 0.420$, $p = 0.01$, $r = 0.474$, $p = 0.008$. Sağlıklılar için sırasıyla; ovulasyon döneminde $r = 0.286$, $p = 0.04$, $r = -0.300$, $p = 0.021$, premenstrüel dönemde $r = 0.423$, $p = 0.006$, $r = -0.360$, $p = 0.009$).

TARTIŞMA

Multipl sklerozda cinsiyetle ilişkili farklılıklar çok iyi bilinmesine karşın bu konudaki çalışmalar yetersizdir. MS kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla görülür ve kadınlarda erkeklere oranla daha iyi bir prognoza sahip olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar vardır. Kadınlarda semptomlar gebelikte, premenstruel dönemde ve menopozda değişiklikler gösterebilir. Bu dönemlerin ortak özelliği cinsiyet hormonlarının değişim gösterdiği dönemler olmasıdır. Östrojenlerin arttığı ovulasyon ve gebelikte (özellikle gebeliğin 3. trimesterinde) kadın hasta en iyi dönemini yaşarken östrojenlerin düştüğü premenstrüel faz ve menopozda kötüleşme olur. MS'te premenstruel dönemde kötüleşme hastaların sıklıkla belirttiği bir durumdur ve olasılıkla cinsiyet hormonları ile ilişkilidir. Kadın hastaların menstruasyon öncesi bilişsel ve motor işlevlerindeki öznel kötüleşme klinisyen için şaşırtıcı değildir; ama her hastada gözlenmemektedir ve nedeni aydınlatılabilmemiş değildir. Premenstrüel kötüleşmeye ilişkin niceliksel çalışma olmayıp nedene yönelik az sayıda çalışma vardır.

Literatürde yer alan diğer çalışmalara baktığımızda MS hastalarının premenstrüel dönemde, ovulasyon dönemine göre kendilerini daha kötü hissettikleri vurgulanmaktadır. Bu kötüleşmenin menstruel siklusla ilişkisi hormonal dalgalanmaların, özellikle premenstruel dönemde belirgin olarak düşen östrojenin rolünü akla getirebilir. Zorgdrager ve De Keyser MS'te menstruasyonla ilişkili semptom kötüleşmesini araştırdıkları çalışmada MS tanısı kesin olan, normal menstruel siklusa sahip 72 hastaya MS semptomlarındaki değişikliklere odaklanmaları (parezi, spastisite, yürümede güçlük, koordinasyon bozukluğu, sensöryel bozukluk, vizüel ve okuler semptomlar ve sfinkter bozukluğu) ve premenstrüel sendromla karıştırmamaları için iyice sorgulamışlar ve yorgunluk derecelerindeki değişiklikleri hesaba katmadan değerlendirme yapmışlardır (96). Sonuçta, 60 relapsing remitting MS hastasının 26 sı (% 43) menstrüasyondan hemen önce (kanamanın başlamasından 3 gün öncesine kadar) veya başlangıcında MS semptomlarında sıklıkla kötüleşme rapor etmişlerdir. Spastisitede kötüleşme, parezi ve/ ya da yürümede kötüleşme 18 hastada (% 69), koordinasyonun kötüleşmesi 7 hastada (% 27), ağrıyı içeren sensöryel bozulma 8 hastada (% 31), visüel ve oküler

semptomlarda kötüleşme 6 hastada (% 23), sfinkter bozukluğunda kötüleşme 4 hastada (% 15) rapor edilmiştir. Semptomlarda premenstrüel kötüleşme bildiren hastalar OKS kullanmakla bir değişiklik yaşamamışlardır. Tüm hastalarda kullanılan OKS'ler ya fiks doz ya da trifazik formulasyonlu sentetik östrojen ve sentetik progesteron içeren tabletlerdir. Bu çalışmada 12 primer progresif MS hastasından hiçbiri MS semptomlarında menstruasyon ile ilişkili değişiklik bildirmemişlerdir.

Wingerchuk ve arkadaşları premenstruel MS psödoekseserbasyonunda vücut sıcaklığı artışının rolünü ve bunu aspirinle önlemenin mümkün olup olmadığını araştırmışlardır. MS tanılı 3 kadında premenstruel dönemde yorgunluk, bilateral alt ekstremitede parestezi, alt ekstremitede güçsüzlük, çift görme şeklinde kötüleşme gözlemleyen araştırmacılar bunların vücut sıcaklığındaki artma ile ilişkili olabileceğini varsayarak aspirin tedavisi ile semptomları engellediklerini bildirmişlerdir (97). Aynı ekip MS yorgunluğunu aspirinle tedavi etmeyi amaçladıkları çalışmalarında günde 1300 mg aspirinle önemli yan etki gözlemeden modifiye yorgunluk ölçeğinde düşme sağladıklarını belirtmişlerdir (98) ki bu daha geniş çalışmalarla desteklenmeye gereksinim duymaktadır.

Sicotte ve arkadaşları klinik olarak kesin MS tanılı 10 hastaya 8 mg/ gün östriol vererek hastaların gama interferon düzeylerinin periferik kanda azaldığını, tetanoz antijenine karşı yanıtın geciktiğini, MRG'de gadolinyum tutan lezyon sayısı ve volümünün azaldığını bulmuşlardır (18). Yapılan bu küçük pilot çalışmada menstruel sıklusta anormallikler rapor edilmiş olmakla birlikte genel olarak tedavi iyi tolere edilmiştir. Daha geniş bir çalışma günümüzde sürmektedir.

Annette Langer-Gould ve arkadaşları 2002-2005 yılları arasında klinik olarak kesin MS tanısı olan 32 kadın ile 29 sağlıklı gebede emzirme ve postpartum relaps riskini araştırmışlardır (99). Olgular çalışma başında ve her trimesterde, aynı zamanda postpartum 2/ 4/ 6/ 9 ve 12. aylarda görülmüş, nörolojik durumdaki değişiklikler, emzirme ve suplemental besleme davranışları, menstrüel öykü, medikal öykü ve medikasyon kullanımı hakkında bilgi toplanmıştır. Sonuçta, postpartum ilk 2 ayda emzirmeyen veya bebeğe ek besin başlayan kadınlarda doğum sonrasındaki yılda önemli ölçüde relaps riski saptanmıştır ve relapslar daha erken ortaya çıkmıştır.

Harirchian ve arkadaşları, 2006 yılında, 43 klinik olarak kesin MS tanısı olan ve 43 sağlıklı insanda (aynı yaş ve cinsiyetteki) serum prolaktin düzeylerine baktıkları çalışmalarında prolaktin düzeyleriyle hastalık aktivitesi, süresi, EDSS arasında önemli ilişki bulmamışlardır (100).

Menstrüel dönem konusunda çok sayıda yanıtlanmamış sorunun varlığını gözlemsel verilerle ortaya çıkan premenstrüel kötüleşmeyle birleştirildiğimizde MS hastalarının menstrüel dönem ile ortaya çıkan değişimlerini araştırma gereği duyduk. Bu amaçla fiziksel ve bilişsel klinik değerlendirme, yorgunluk, yaşam kalitesi gibi dönemsel ayrımları göstermede etkin değişkenleri kullandık. Bilişsel işlevler, MS'te geleneksel olarak kullanılan engellilik değerlendirme ölçekleriyle ortaya konulamayan engelliliği belirlemede çok önemli bir alana işaret etmektedir. Çalışmamızda, bilişsel işlevlerde bozulmanın varlığını MS'te daha çok etkilendiği bilinen bilişsel alanları değerlendirmede kullanılan PASAT, ACT, FST ile ölçtük. PASAT, MSFC'nin alt birimi olarak sıklıkla kullanılan bir testtir. MS'te en sık etkilendiği bilinen çalışma belleğini değerlendirmede etkin bir biçimde kullanılan hızlı yapılan bir testtir (33, 101, 102). Uygulama süresi, testin yapılmasının anlatılması ve deneme testleri dahil 14.70 dakikadır (85). Bu açıdan kullanımı rahat, uygulaması kolay bir testtir. Ayrıca; Stroop testi, çizgi yönü belirleme testi, Rey sözel öğrenme testi, kontrollü geri çağırma testi gibi beynin farklı alanlarına ilişkin bilgi veren bilişsel testlerle çok güçlü bir bağıntı göstermiştir (103) ki; bu bağıntı PASAT'ın bu testleri temsil gücü olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda, hasta grubunda PASAT, hem premenstrual hem de ovulasyon döneminde sağlıklılara göre anlamlı biçimde daha kötüydü (PASAT puanları daha düşüktü). Benzer sonuçlar ACT ve FST için de elde edildi. Sağlıklı grupta ise yalnızca PASAT'ta, istatistiksel anlamlılığa ulaşan hafif kötüleşme saptandı. Bu bulgu hiç kuşkusuz MS hastalarında premenstrüel dönemde anlamlı geçici bilişsel etkilenmeye işaret etmektedir. Anılan değişkenlerde ovulasyon ve premenstrüel dönemler arasındaki kötüleşme farkı (Δ PASAT, Δ ACT, Δ FST) PASAT'ta en belirgin biçimde olmak üzere istatistiksel anlamlılığa ulaştı. Yine hasta ve sağlıklılar arasında ovulasyon döneminde bilişsel testler açısından elde edilen anlamlı farkın, hastaların premenstrüel dönemde ovulasyon dönemine göre daha belirgin kötüleşme gösterdiklerini belirtir biçimde,

premenstrüel dönemde arttığı saptandı. Bu fark PASAT'ta en belirgin biçimde gözlemlendi. Bu veriler, bilişsel testlerde premenstrüel dönemde ortaya çıkan kötüleşmenin geçici etkisini destekler niteliktedir. Ayrıca ACT'nin MS'te bilişsel etkilenmeyi PASAT kadar iyi bir biçimde ortaya koyabildiğine ilişkin verileri (85) de güçlendirmektedir. Yüzellisekiz MS hastasının remisyon döneminde değerlendirildiği çalışmada ACT ile PASAT arasında mükemmel bağlantı saptanmış ve bu bulgu ACT'nin PASAT yerine kullanılabilmesine kanıt olarak gösterilmiştir (85). Aynı çalışmada ACT'nin, PASAT'tan anlamlı biçimde daha kısa süre içinde (7.25 dakikaya karşılık 14.70 dakika) tamamlandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamız, her ne kadar PASAT'ın daha duyarlı olduğuna ilişkin veriler sunmuş olsa da, çalışmamızdaki hasta sayısı anılan çalışmadan (85) daha düşük olduğundan, en azından bu bilgi, daha çok olguyla desteklenmeye gereksinim duymaktadır. MS'te etkilenen alanları değerlendirmek üzere yeni bir test olarak geliştirilen FST'ye (86) ilişkin veriler de PASAT yerine kullanılabilmesine ilişkin olarak saptanmış ilk bulgulardır ve bu konuda daha önce yapılmış çalışmadan (87) farklı sonuçlar içermektedir. Çalışmamız, FST'nin PASAT'a yakın duyarlılıkta bilişsel değerlendirmede, kullanılabilmesini göstermektedir.

Fiziksel engelliği değerlendirmede geleneksel olarak kullanılan EDSS ile hastalarda ovulasyon ve premenstrüel dönemler arasında herhangi bir ayrım saptanmazken MSFC'ni alt birimlerinden hem 9-HPT hem de T25-WT'de anlamlı değişim saptandı. Hastalarda üst ekstremité işlevlerini değerlendirmede etkinliği kanıtlanmış olan 9-HPT ve alt ekstremité işlevlerini nesnel olarak değerlendirmeyi sağlayan T25-WT, premenstrüel dönemde ovulasyon dönemine göre anlamlı biçimde daha kötüydü (test süreleri premenstrüel dönemde daha uzun bulundu). Ovulasyon ve premenstrüel dönemler arasındaki farkın (Delta) karşılaştırılması da benzer bir sonuç ortaya koymuştur. Tüm bu bulgular, premenstrüel dönemin ovulasyon dönemiyle karşılaştırıldığında, MS hastalarında fiziksel engelliğin daha belirgin olduğu bir zaman dilimi olduğunu göstermektedir. Bu çalışma ile MS'te dönemsel/ geçici fiziksel kötüleşme ilk kez ortaya konulmaktadır. 9-HPT'de ortalama puan açısından saptanan bu fark non-dominant el için belirgin olarak görülürken dominant elde istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Dominant elin 9-HPT puanlarının daha yüksek olması şaşırtıcı değildir. Bu testin kullanıldığı temel çalışmalarda benzer sonuçlar

saptanmıştır (35-37). Kliniğimizde yapılan ve gerek atak döneminin (36) gerekse remisyon döneminin (37) izleminde, benzer biçimde non-dominant elde kötüleşme daha belirgin olarak saptanmıştır. Olasılıkla, bu durum non-dominant ekstremitelerin handikaplarda toleransının daha düşük olmasıyla açıklanabilir. Sağlıklılarda, bu iki test açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte premenstrüel dönemde T25-WT'de kötüleşme dikkat çekiciydi. Bu bulgu premenstrüel dönemin sağlıklı kadınlar için de fiziksel açıdan sıkıntılı bir dönem olduğunu düşündürmektedir. MSFC alt gruplarının izleminde kullanılmasına ilişkin olarak yapılan temel çalışmalarda da EDSS'nin engellilik değişimini değerlendirmede MSFC alt birimleri kadar etkili olmadığını göstermiştir. Atak döneminde, metil-prednizolonun kullanıldığı 5 gün boyunca MSFC ile izlemin yapıldığı çalışmada, hergün 9-HPT ve T25-WT uygulanmış ve EDSS ile saptanamayan klinik düzelmeyi bu iki testin çok erken dönemde, hızlı bir biçimde ortaya koyduğu saptanmıştır (36). Remisyon döneminde yapılan çalışmada da 2 yıllık izlemin EDSS ile yetersiz olarak gösterilen değişimin bu testlerle anlamlı biçimde gösterildiğini kanıtlamıştır (37). Çalışmamızda elde edilen veriler bu iki çalışmada ortaya konulan EDSS'ye üstünlüğün menstrüel döngünün dönemleri söz konusuken de geçerli olduğunu göstermiştir. EDSS'nin çok uzun yıllardır kullanılan güvenilir bir ölçek olmakla birlikte izlem ve etki belirlemede etkinliğinin MSFC'ye göre belirgin biçimde düşük olduğu çalışmamızla bir kez daha onaylanmıştır.

Yorgunluk, MS'te hastaların en fazla yakındıkları semptomlardan biridir. Bu bulgu kliniğimiz hastalarında yapılan bir çalışmayla da desteklenmiştir (104). Yorgunluk varlığını MS'te geçerliği ve güvenilirliği kanıtlanmış yorgunluk etki ölçeği (YEÖ) ve yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ) ile değerlendirdik. Hastalarda, hem ovulasyon döneminde hem de premenstrüel dönemde YEÖ'nin her üç alt birimi de sağlıklılara göre anlamlı biçimde kötüdür. Aynı bulgu YŞÖ için de geçerlidir. Ne var ki; ovulasyon ve premenstrüel dönem karşılaştırıldığında YEÖ'nde premenstrüel dönemde anlamlı kötüleşme saptanırken YŞÖ'nde herhangi bir değişiklik bulunmamıştır. Bu veri yorgunluğu değerlendirmede YEÖ'nin YŞÖ'nden çok daha duyarlı olduğunun bir kanıtı olarak değerlendirilmiştir. Bir başka dikkat çekici bulgu sağlıklı olguların da, MS hastaları kadar olmasa da, bilişsel ve sosyal puanlarının premenstrüel dönemde ovulasyon dönemine göre anlamlı biçimde daha kötü

olmasıdır. Bu bulgu, yorgunluğun, en azından bilişsel ve sosyal alanlarda kadınlar için premenstrüel dönemde yaygın olduğuna işaret etmektedir. Elde ettiğimiz veriler bu sorunun MS hastalarında normal popülasyonda görülenden daha ciddi bir sorun olduğunu göstermiştir.

Menstrüel dönemler arasında yaşam kalitesi açısından ayırım olup olmadığını MS'e özgü MUSIQoL ölçeği ile değerlendirdik. Hasta grupta premenstrüel dönemde MUSIQoL Ölçeği ovulasyon dönemine göre istatistiksel anlamlılığa ulaşan kötüleşme göstermiştir. Yorgunluk ve yaşam kalitesi ölçekleri ile aynı dönemlerde doldurulmuş olan depresyon ölçeklerine baktığımızda hem hasta hem de sağlıklı grupta BDÖ'de istatistiksel anlamlılığa ulaşan farklılık saptamadık. Bu nedenle yorgunluk ve yaşam kalitesi ölçeklerinde saptadığımız premenstrüel kötüleşmenin depresyondan bağımsız olduğunu düşündük.

Elde ettiğimiz veriler bağıntı analizleriyle kontrol edilmiştir. Demografik verilerle bağıntı olup olmadığına baktığımızda hasta grubunda yaş ile fiziksel klinik (EDSS, 9-HPT, T25-WT) ve bilişsel (PASAT, ACT, FST) değişkenler arasında bağıntı saptanmazken, hastalık süresi ile EDSS dışında sayılan tüm değişkenler arasında, beklendiği gibi, anlamlı bağıntı elde edilmiştir. Sağlıklı grupta yaş ile bilişsel parametreler arasında bağıntı saptanmamış olup 9-HPT ve T25-WT'de yaş ilerledikçe belirgin bozulma görülmemiştir.

Hasta grubunda, gebelik ve düşük sayısı PASAT ile anlamlı biçimde negatif bağıntılı bulunmuştur. Benzer bir bağıntı diğer bilişsel testlerle saptanmamıştır. Bu bulgu, her ne kadar, daha yüksek sayıda hasta grubu ile yapılan çalışmalarla desteklenmeye gereksinim duyuyorsa da, çocuk sahibi olmanın MS üzerine, en azından bilişsel işlevler açısından, olumsuz etkisine ilişkin ikincil sonuç değerindedir. Nitekim, T25-WT ile gerek gebelik sayısı gerekse toplam çocuk sayısı arasında pozitif bağıntı saptanması ve sağlıklı grupta gebelik öyküsü ile benzer bağıntının saptanmaması ile birleştirildiğinde MS hastalarının gebelik sayısı arttıkça bilişsel durumun ve yürüme kapasitesinin bozulduğu sonucuna ulaşılabilir.

Hastalık süresi ile tüm klinik ve bilişsel değişkenler arasında, beklendiği gibi, anlamlı bağıntı saptanmıştır. Bu durumun premenstrüel dönemde daha belirgin olması ise dikkat çekicidir. Atak sayısı ile en belirgin ilişki 9-HPT ve T25-WT ile saptanırken PASAT ile zayıf bir bağıntı gözlenmiştir. EDSS, ACT ve FST ile ilişki saptanmamıştır. Dikkat çekici bir bulgu olarak; ilk iki klinik atak arasındaki süre ne kadar kısaysa 9-HPT ve T25-WT’de o kadar belirgin bozulma saptanmıştır ki bağıntı premenstrüel/menstrüel dönemde daha dikkat çekici bulunmuştur. Bu bulgu hastalığın aktivitesiyle fiziksel engellilik arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Premenstrüel dönemde elde edilen daha güçlü bağıntı ise diğer verilerle karşılaştırıldığında şaşırtıcı değildir.

Yorgunlukla klinik değişkenlerin bağıntısı değerlendirildiğinde, hasta grubunda YEÖ toplam puanı, ovulasyon döneminde tüm bilişsel değişkenlerle negatif bağıntı gösterirken bu bağıntı premenstrüel dönemde çok daha belirgin hale gelmiştir. Ayrıca premenstrüel dönemde YEÖ’nin fiziksel puanı ile T25-WT arasında anlamlı bağıntı belirlenmiştir. Hastaların mental durumlarını algı düzeyleriyle (VAS) yorgunluk arasındaki bağıntı araştırıldığında; ovulasyon döneminde tüm YEÖ alt değişkenleriyle bağıntı elde edilmiştir, bu bağıntı premenstrüel dönemde çok daha belirgin hale gelmiştir. En belirgin ilişki toplam puana da yansiyacak biçimde zihinsel ve sosyal puanlarda saptanmıştır. Dikkat çekici bir bulgu sağlıklıların YEÖ sosyal puanlarıyla VAS arasında anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, belirgin bağıntının saptanmasıdır. Bu bulgu, hastaların yanı sıra sağlıklılar için de yorgunluğun sosyal boyutunun birey tarafından algılanma düzeyinin çok yüksek olduğunu göstermektedir. YŞÖ ile bilişsel işlevler arasında da YEÖ’deki kadar olmasa da anlamlı bağıntı saptanmıştır. Ne var ki; gerek ovulasyon döneminde gerekse premenstrüel dönemde T25-WT ve 9-HPT ile YŞÖ arasında anlamlı bağıntı elde edilmemiştir. Bu bulgu da YŞÖ’nin MS’te yorgunluğu göstermede daha az kullanışlı olduğuna bir kanıt olarak değerlendirilmiştir.

Bilişsel testlerin kendi içinde bağıntıları araştırıldığında PASAT ile FST (süre/ doğru yanıt sayısı) arasında PASAT’ta performans arttıkça FST’de de performansın arttığını gösterecek biçimde ovulasyon döneminde çok güçlü negatif ilişkinin olduğu saptanmıştır. Premenstrüel dönemde bu bağıntı daha belirgin hale

gelmiştir . PASAT ile ACT arasında ovulasyon döneminde orta derecede güçlü bir bağıntı saptanırken, premenstrüel dönemde çok daha belirgin duruma gelmiştir. ACT ile FST arasında premenstrüel dönemde daha belirgin olmak üzere orta derecede negatif bağıntı saptanmıştır.

Deneklerin bilişsel performanslarını kendi bakış açılarından değerlendirdikleri VAS puanlaması ile bilişsel testler arasındaki bağıntı çalışmasında da en güçlü bağıntı hem hastalarda hem de sağlıklılarda; hem ovulasyon döneminde hem de premenstrüel dönemde PASAT ile saptanmıştır. ACT ve FST ile VAS bağıntısı değerlendirildiğinde hem hasta hem de sağlıklılarda daha az belirgin orta derecede bağıntı saptanmıştır. Tüm bu veriler bilişsel testlerle ilgili çıkardığımız sonuçları destekler niteliktedir.

Immunomodülatör kullanan 36 hasta kullanmayan 8 hasta ile karşılaştırıldığında ovulasyon döneminde, gerek 9-HPT gerekse T25-WT temelinde immunomodülatör kullananların puanları kullanmayanlardan daha iyi bulunmuştur. 9-HPT'nin hem dominant hem de non-dominant el puanlarıyla ortalama puanları immunomodülatör kullananlarda kullanmayanlardan daha düşüktür. T25-WT değerleri de immunomodülatör kullananlarda kullanmayanlardan daha düşük bulunmuştur. Bu veriler immunomodülatörlerin bilinen olumlu etkilerini desteklemektedir. Hasta sayısı az olmakla birlikte, yorgunlukla interferon kullanımı arasında saptanan ilişki, interferonların yorgunluğu artırabileceği bilgisini desteklemektedir. Nitekim benzer sorun glatiramer asetat kullanan hastalarda saptanmamaktadır.

Folikül stimulan hormon, LH, E2 ve progesteron değerlerinin karşılaştırılmasında MS hastalarında ovulasyon döneminde E2 ve LH anlamlı biçimde daha düşük bulunurken premenstrüel dönemde FSH ve LH daha yüksek bulunmuştur. Bu bulguların klinik anlamını değerlendirmek için daha geniş klinik çalışmalara gereksinim vardır. Östrojen değeri yüksek olan hastalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan daha az yorgunluk ve daha az klinik kötüleşme görülmesi östrojenin koruyucu etkisine kanıt olarak değerlendirilebilir. Bu konu ile ilgili daha güçlü bir yorum ancak daha geniş bir populasyon çalışılmasıyla mümkün olabilir.

Çalışmamız bazı kısıtlılıklara sahiptir. Ayrıntılı değerlendirmelerin bir vizitte yapılması ortalama olarak birbuçuk saat sürmüştür. Ayrıca bilişsel testlerin sabah saatlerinde yapılması zorunluluğu ve yaklaşık 15 günde bir (her olgunun siklus tarihlerine göre değişmekle beraber) vizitin tekrarlanması gerekliliği uzun ve yorucu bir süreç olarak gerçekleşmiştir. Diğer bir zorluk, olguların 2 siklus boyunca sık aralıklarla vizite çağrılması gereğidir. Bu nedenle sadece hastaneye ulaşması kolay olan ve yeterli zaman ayırabilen olgular çalışmaya dahil edilebilmiştir.

Sonuç olarak;

Premenstruel dönem hem MS hastalarında hem de sağlıklı kadınlarda bilişsel açıdan ovulasyon dönemine göre daha kötüdür. Bu durum MS hastalarında daha belirgindir.

Hastaların premenstruel dönemde fiziksel performansları (üst ekstremiteler ve alt ekstremiteler işlevleri) kötüleşirken sağlıklı kadınlarda anlamlı kötüleşme olmamaktadır.

Premenstruel dönemde hem MS hastalarında hem de sağlıklı kadınlarda yorgunlukta artış olmakta ve yaşam kalitesi bozulmaktadır.

Yorgunluk değişimini yorgunluk etki ölçeği, yorgunluk şiddet ölçeğine göre daha iyi göstermektedir. Bu nedenle, MS’te yorgunluğu değerlendirirken yorgunluk etki ölçeğinin kullanılması önerilir.

Premenstruel dönemde depresyon, MS hastalarında ve sağlıklı kadınlarda, beklenebileceğinin aksine, belirgin bir sorun oluşturmamaktadır.

İmmünomodülatör kullanan MS hastalarının kullanmayanlara göre bilişsel testler, üst ekstremiteler işlevleri, alt ekstremiteler işlevleri açısından daha iyi durumda oldukları bilinmektedir. Çalışmamız, menstrüel dönemde de immünomodülatör kullanımının olumlu etkisini göstermektedir.

İnterferon kullanan hastalarda kullanmayanlara göre ve glatiramer asetat kullanan hastalara göre premenstruel dönemde yorgunluk artışı daha belirgindir. Bu nedenle, premenstrüel yorgunluk artışından yakınan hastalarda immünomodülatör seçiminde bu veri dikkate alınmalıdır.

Çalışmamız, premenstrüel dönemde MS hastalarının tüm ana işlevler açısından yaşadığı sorunları nesnel olarak değerlendiren ilk araştırmadır. Elde edilen veriler, hem MS’in etiyolojisiyle ilgili hormonal kuramı geliştiren hem de geleceğe yönelik çalışma yelpazesini genişleten niteliğe sahiptir. Ayrıca; gerek bulgular

gerekse hormon düzeyleriyle klinik kötüleşme arasında saptanan olası ilişki MS'te, semptomatik ve belki de, modölatör tedavi seçenekleri arasına hormonal tedavilerin katılmasını içeren araştırmalara zemin oluşturmaktadır.

LITERATÜR

1. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature* 1999; 399: A40-7.
2. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, and Adeleine P. Relapse and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*: 2000;343: 1430-1438.
3. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. London:Martin Dunitz; 2003: 1-14, 31-53.
4. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in clinical practice. Third edition. Boston:Butterworth H; 2000: 1431-1465.
5. Rowland PL. Merrit's Neurology. Tenth edition. Philadelphia:Lipincott W.W;2000: 773-792.
6. Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L et al. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 65-74.
7. Acheson E Epidemiology of multiple sclerosis. *Br.Med.Bull.* 1977;33; 9-14
8. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy JH et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989, 112: 133-146.
9. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
10. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis:Current pathophysiological concepts. *Labaratory Investigation* 2001; 81: 263-281.
11. Kim S, Liva SM, Dalal MA, et al. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: Implications for multiple sclerosis *Neurology* 1999;52;1230-8.
12. Drew PD, Chavis JA,. Female sex steroids: effect upon microglial cell activation *J Neuroimmunol* 2000;111:77-85.
- 13.Kalman B, Lublin FD. Immunopathogenic mechanisms in experimental allergic encephalomyelitis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993; 6: 182-188.
14. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis *N Engl J Med* 2000
15. Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence *Contraception* 1993

16. Hernan MA, Hohol MJ, Olek MJ et al, Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis *Neurology* 2000
17. Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA, A gender gap in autoimmunity *Science* 1999
18. Sicotte NL, Liva SM, Klutch R et al Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol *Ann Neurol* 2002; 52: 421-428
19. Poser S, Raun NE, Wikstrom J, Poser W, Pregnancy, oral contraceptives and multiple sclerosis *Acta Neurol scand* 1979
20. Abramsky O Pregnancy and multiple sclerosis *Ann Neurol* 1994
21. Offner H, Adlard K, Zamora A et al .Estrogen potentiates treatment with t-cell receptor protein of female mice with experimental encephalomyelitis. *J Clin Invest* 2000;105:1464-72.
22. Smith R, Studd JW. A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med* 1992; 85:612– 613
23. Rowland PL. Meritt's Textbook of Neurology, Eleventh Edition, Section XIX. Chapter 134: 941-963
24. Clark D. Human herpesvirus type 6 and multiple sclerosis. *Herpes* 2004 Jun;11 Suppl 2:112A-119A.
25. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, et al. Epstein-Barr Virus in Pediatric Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2004;291:1875-1879
26. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006;19:248-254.
27. Sawcer S, Jones HB, Feakers R et al. A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22. *Nat. Genet.* 1996 Aug; 13(4): 377-8
28. Imrell K, BSc, Landtblom AM, Hillert J, Masterman T. Multiple sclerosis with and without CSF bands: Clinically indistinguishable but immunogenetically distinct. *Neurology* 2006; 67(6): 1062-1064
29. Özakbaş S, İdiman E, Paköz B, Uysal U, Multiple Sklerozda Seyir Özellikleri: 420 Olgunun Klinik Analizi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2003;17(3):205-211

30. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G et al Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol* 1995; 52: 168–172.
31. Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M et al Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behav Neurol* 2003; 14: 39–45.
32. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 124–127
33. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991;41:685–91.
34. Rao SM, Leo GJ, Ellington L et al Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41:692–6.
35. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure *Brain* 1999;122:871– 82
36. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 218: 3-7.
37. Ozakbas S, Ormeci B, Idiman E. Utilization of the multiple sclerosis functional composite in follow-up: relationship to disease phenotype, disability and treatment strategies. *J Neurol Sci* 2005;232:65–9
38. Eidinger D, Garrett T, Studies of the regulatory effects of the sex hormones on antibody formation and stem cell differentiation *J. Exp. Med.* 1972;136,1098
39. Weinstein Y, Ran S, Segal S, Sex-associated differences in the regulation of immune responses controlled by the MHC of the mouse *J. Immunol*1984;132, 656
40. Michaels R, Rogers K. A Sex Difference in Immunologic Responsiveness *Pediatrics*1971;47, 120
41. Vranckx R, Muylle L, Cole J et al, HBV vaccinations in medical and paramedical staff: the impact of age on immunization results. *Vox Sang*1986;50, 220
42. Medina K, Kincade P. Pregnancy-related steroids are potential negative regulators of B lymphopoiesis *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994;91, 5382

43. Lichtman M, Vaughan J, Hames C. The distribution of serum immunoglobulins, anti-gamma-G globulins ("rheumatoid factors") and antinuclear antibodies in White and Negro subjects in Evans County, Georgia. *Arthritis Rheum.* 1967;10, 204
44. Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G et al. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat Med.*1995;1,1279-1283
45. Gilmore W, Weiner L, Correale J, Effect of estradiol on cytokine secretion by proteolipid protein-specific T-cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects, *J. Immunol* 1997;158, 446
46. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G et al., Increased osteoclast development after estrogen loss: Mediation by interleukin-6. *Science* 1992;257, 88-91
47. Hughes D.E, Dai A, Tiffée J.C .et al., Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF–Beta *Nature Med.* 1996;2,;1132
48. Forger J, Bronson R, Huang A, Reiss C, Murine infection by vesicular stomatitis virus: initial characterization of the H-2d system. *J. Virol* 1991;65, 4950
49. Barna M, Komatsu T, Bi Z, Reiss C, Sex differences in susceptibility to viral infection of the central nervous system. *J. Neuroimmunol.*1996; 67, 31
50. Gallichan W, Rosenthal K. Effects of the Estrous Cycle on Local Humoral Immune Responses and Protection of Intranasally Immunized Female Mice against Herpes Simplex Virus Type 2 Infection in the Genital Tract *Virology* 1996;224, 487
51. Hildeman D, Yanez D, Pederson K, Havighurst T, Muller D, Vaccination against persistent viral infection exacerbates CD4+ T-cell- mediated immunopathological disease *J. Virol.*1997; 71, 9672
52. Marx PA, Spira AL, Gettie A et al, Progesterone implants enhance SIV vaginal transmission and early virus load *Nature Med.*1996: 2:1084-1089
53. Kappel C, Melvold R, Kim B, Influence of sex on susceptibility in the Theiler's murine encephalomyelitis virus model for multiple sclerosis *J. Neuroimmunol* 1990;29, 15
54. Klein SL. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000 Aug;24(6):627-38.
55. Caroline C. Whitacre, Stephen C et al. The Task Force on Gender, Multiple Sclerosis and Autoimmunity *Science* 26 February 1999: Vol. 283. no. 5406, pp. 1277 – 1278

56. Villard-Mackintosh L, Vessey MP. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception* 1993 ;47 :161-168
57. Meinl E, Weber F, Drexler K et al. Myelin basic proteinspecific T lymphocyte repertoire in multiple sclerosis. Complexity of the response and dominance of nested epitopes due to recruitment of multiple T cell clones. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 2633–43.
58. Meinl E, Hohlfeld R. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: MBP and beyond. *Clin Exp Immunol.* 2002 Jun;128(3):395-7.
59. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005 Jan 17;201(2):233-40.
60. Chen Y, Langrish CL, McKenzie B et al. Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 2006, 116:1317-1326.
61. Selmaj KW, Raine CS. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann Neurol* 1988; 23:339-346
62. D'Souza SD, Alinauskas K, Mc Rea E et al. Differential susceptibility of human CNS derived cell populations to TNF-dependent and independent immune-mediated injury, *J Neurosci*, 1995;15:7293-7300
63. Brosnan CF, Raine CS. Mechanisms of Immune Injury in Multiple Sclerosis. *Brain Pathol.* 1996; 6: 243-257
64. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal antitumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996; 47:1531-1534.
65. D'Souza SD, Alinauskas KA, Antel JP. Ciliary neurotrophic factor selectively protects human oligodendrocytes from tumor necrosis factor-mediated injury. *J Neurosci Res*, 1996;43:289–298
66. Dowling P, Shang G, Raval S et al. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor/ligand system in multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 1996;184:1513-1518
67. Racke MK, The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol* 2008;21(suppl 1):9-18
68. Franciotta D, Savletti M, Lolli F et al. B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7(9):766-767.

69. Argaw AT, Zhang Y, Snyder BJ et al. IL-1 beta regulates blood-brain barrier permeability via reactivation of the hypoxia-angiogenesis program. *J Immunol* 2006;177(8):5574-5584
70. İdiman E . Multipl Sklerozun İmmünopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Nöroimmünoloji Özel Sayısı* 2009;2-4:30-36
71. Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1997 Oct;72(10):977–989
72. Abramsky C. Pregnancy and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36(suppl):38-41.
73. Jansson L. Holmdahl R. Estrogen-mediated immunosuppression in autoimmune diseases. *Inflamm Res* 1998; 47:290-30174. Whitaker JN. Effects of Pregnancy and Delivery on Disease Activity in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 339-340
75. Schwartz GG. Hypothesis: Calcitriol Mediates Pregnancy's Protective Effect on Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 1993;50:455.76. Drew PD. Chavis JA. Female sex steroids: effects upon microglial cell activation. *Neuroimmunol* 2000;111:77-85
77. Poser S, Raun NE, Wikstrom J, Poser W. Pregnancy, oral contraceptives and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1979;59:108-118.
78. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA.* 2002;288:321-333
79. Özakbaş S. *Nöropsikiyatri Arşivi, MS Özel Sayısı.*2008;45:6-9
80. Rudick R. Antel J. Confavreux C. et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol* 1997;42:379-82.
81. Fischer JS. Jak AJ. Knicker JE. Rudick RA. Administration and Scoring Manual for the Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC). New York, NY; National Multiple Sclerosis Society, 1999.
82. Cutter GR. Baier ML. Rudick RA. et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122:871-82.

83. Ozakbas S. Ormeci B. Idiman E. Utilization of the Multiple Sclerosis Functional Composite in Follow-up: Relationship to Disease Phenotype, Disability and Treatment Strategies. *J Neurol Sci* 2005; 232: 65-9.
84. Elif Anil A. Kivircik BB. Batur S. et al. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *Clin Neuropsychol* 2003; 17:159-/69.
85. Ozakbas S. Ormeci B. Kivircik Akdede BB. Et al. Utilization of the auditory consonant trigram test to screen for cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: comparison with the paced auditory serial addition test. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 686-689.
86. Williams J. O'Rourke K. Hutchinson M. Tubridy N. The Face-Symbol Test and the Symbol-Digit Test are not reliable surrogates for the Paced Auditory Serial Addition Test in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12; 599
87. Scherer P, Penner I.K. Rohr A. et al. The Faces Symbol Test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Mult Scler* 2007;13; 402 originally published online Jan 29, 2007
88. Flachenecker P. Kumpfel T. Kallman B. et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002;8:523-6
89. Krupp LB. LaRocca NG. Muir-Nash J et al. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-1123
90. Herndon RM, Fatigue in Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care* 1999;1: 7-11.
91. Chan A. Review of common management strategies for fatigue in multiple sclerosis. *International Journal of MS Care* 1999; 1: 13-9.
92. Auquier P. Beresniak A.. Fernandez O. et al. and the MusiQol study group. Validation of multiple sclerosis international quality of life (MusiQol) questionnaire. *Multiple Sclerosis* 2008;14-2: 219-230
93. Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
94. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi.* 1989;7:3-1.

95. Körođlu E (ed) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (Çeviri). DSM-IV-TR Dördüncü Baskı, 2000; 2:1106-1107
96. Zorgdrager A. De Keyser J. Menstrually related worsening of symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.*1997;149:95–97
97. Wingerchuk DM. Rodriguez M. Premenstrual multiple sclerosis pseudoexacerbations Role of body temperature and prevention with aspirin *Arch Neurol* 2006; 63: 1005-1008
98. Wingerchuk DM. Benarroch EE. O’Brien PC. et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis *Neurology* 2005;64;1267-1269
99. Langer-Gould A. Huang SM. Gupta R et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66:958-963
100. Harirchian MH, Sahraian MA, Shirani A: Serum prolactin level in patients with multiple sclerosis: a case control study. *Med Sci Monit* 2006, 12
101. Gronwall DMA. Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977; 44: 367-/73.
102. Sherman ES, Strauss E, Spellacy F. Validity of paced auditory serial addition test (PASAT) in adults referred for neuropsychological assessment after head injury. *Clin Neuropsychol* 1997; 11: 34-/45)
103. Uysal U, Multipl sklerozda bilişsel fonksiyon bozukluğunun nöropsikolojik ve nörofizyolojik korelatları, Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İzmir, 2005
104. Türkbay TG. Multipl sklerozlu hastalarda yorgunluk ve yorgunluğun etkisinin değerlendirilmesi, Fizik Tedavi ve Rahabilitasyon Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İzmir, 2003

EKLER

EK-1: Revize McDonald ölçütleri (2005)

| Klinik atak | Objektif lezyon | Tanı için ilave bilgiler |
|--|-------------------|--|
| 2 veya daha fazla | 2 veya daha fazla | İlave test gerekmiyor |
| 2 veya daha fazla | 1 | MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile pozitif BOS bulguları veya farklı tarafı tutan atağı bekle |
| 1 atak | 2 veya daha fazla | MRG takipleri veya ikinci klinik atak |
| 1 atak monosemptomatik; klinik izole sendromlar | 1 | MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile pozitif BOS bulguları ve MRG takipleri veya ikinci klinik atak |
| 0 başlangıçtan itibaren progresyon | 1 | Pozitif BOS ve MRG bulguları, 1. Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu/ 2. omurilikte 2 veya daha fazla lezyon/ 3. beyinde 4-8 + omurilikte 1 lezyon/ 4. Anormal VEP bulgusu ile birlikte 4-8 beyin lezyonu veya beyinde 4 den az lezyon+omurilikte 1 lezyon ve MRG kontrolü ve 1 yıl progres |

EK-2: EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Fonksiyonel sistemler

Piramidal fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi
6. Kuadripleji
9. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde ya da ekstremitate ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri yapmada yetersizlik
9. Bilinmeyen

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede yetersizliği
4. Belirgin dizatri ya da belirgin diğer özürlülükler
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
9. Bilinmeyen

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru.
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da üç-dört ekstremitede hafif derecede dokunma ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk.
4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı.
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
9. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal
1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama
2. Orta derecede idrar duraklaması idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma

3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği
5. Mesane işlevlerinin kaybı
6. Barsak ve mesane işlevlerinin kaybı
9. Bilinmeyen

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında; üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/200 den az: dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözde en fazla görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
9. Bilinmeyen

Serebral (mental) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Sadece duygulanımda değişiklik(EDSS skorunu etkilemez)
2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu
9. Bilinmeyen

Diğer:

1. Yok
2. MS'e bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri
9. Bilinmeyen

- 0.0** Normal nörolojik muayene fonksiyonel sistemlerin(FS) tümünde 0 derece
- 1.0** Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu
- 1.5** Özürlülük durumu yok birden fazla FS' de minimal bulgu (birden fazla FS'de 1. derece)
- 2.0** Bir FS' de minimal özürlülük (Bir FS de 2, diğerleri 0 veya 1. derece)
- 2.5** İki FS' de minimal özürlülük (İki FS 2 diğerleri 0 veya 1. derece)
- 3.0** Bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS' de hafif özürlülük (üç/dört FS 2. derece, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuvar
- 3.5** Tam ambulatuvar hasta, ancak bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS'de 3. derece) ve bir veya iki FS'de 2. derece veya beş FS'de 2. Derece (diğerleri 0 veya 1)
- 4.0** Yardımsız tam ambulatuvar hasta. Bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.
- 4.5** Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuvar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- 5.0** Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak bir FS' de 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 5.5** Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak bir FS'de 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 6.0** Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- 6.5** Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği. Baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- 7.0** Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir: yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
- 7.5** Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motor tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS ve eşdeğerleri 4. derece bozukluk veren birden fazla FS)
- 8.0** Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye hareket edebilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

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

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

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

10.0 MS' e bağılı ölüm.

EK-3: MSFC

Tarih _____

Adı-Soyadı _____

Cinsiyeti _____

Doğum tarihi (GG/AA/YYYY) _____

Mesleği _____

PASAT - FORM A

| | | | | | | | | | | |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Deneme | 9+1 | 3 | 5 | 2 | 6 | 4 | 9 | 7 | 1 | 4 |
| | 10__ | 4__ | 8__ | 7__ | 8__ | 10__ | 13__ | 16__ | 8__ | 5__ |
| Deneme | 9+1 | 3 | 5 | 2 | 6 | 4 | 9 | 7 | 1 | 4 |
| | 10__ | 4__ | 8__ | 7__ | 8__ | 10__ | 13__ | 16__ | 8__ | 5__ |
| Deneme | 9+1 | 3 | 5 | 2 | 6 | 4 | 9 | 7 | 1 | 4 |
| | 10__ | 4__ | 8__ | 7__ | 8__ | 10__ | 13__ | 16__ | 8__ | 5__ |
| Test | 1+4 | 8 | 1 | 5 | 1 | 3 | 7 | 2 | 6 | 9 |
| | 5__ | 12__ | 9__ | 6__ | 6__ | 4__ | 10__ | 9__ | 8__ | 15__ |
| | 4 | 7 | 3 | 5 | 3 | 6 | 8 | 2 | 5 | 1 |
| | 13__ | 11__ | 10__ | 8__ | 8__ | 9__ | 14__ | 10__ | 7__ | 6__ |
| | 5 | 4 | 6 | 3 | 8 | 1 | 7 | 4 | 9 | 3 |
| | 6__ | 9__ | 10__ | 9__ | 11__ | 9__ | 8__ | 11__ | 13__ | 12__ |
| | 7 | 2 | 6 | 9 | 5 | 2 | 4 | 8 | 3 | 1 |
| 10__ | 9__ | 8__ | 15__ | 14__ | 7__ | 6__ | 12__ | 11__ | 4__ | |
| 8 | 5 | 7 | 1 | 8 | 2 | 4 | 9 | 7 | 9 | |
| 9__ | 13__ | 12__ | 8__ | 9__ | 10__ | 6__ | 13__ | 16__ | 16__ | |
| 3 | 1 | 5 | 7 | 4 | 8 | 1 | 3 | 8 | 2 | |
| 12__ | 4__ | 6__ | 12__ | 11__ | 12__ | 9__ | 4__ | 11__ | 10__ | |

Toplam Doğru Sayısı = _____

Doğru Yüzdesi = _____

9-HPT

Dominant el sağ sol

sağ sol Deneme 1 _____ sn Deneme 2 _____ sn

Tamamlanamadı

sağ sol Deneme 1 _____ sn Deneme 2 _____ sn

Tamamlanamadı

8M YÜRÜME TESTİ

Deneme 1 _____ sn

Deneme 2 _____ sn

Tamamlanamadı

Desteksiz

Destekle.....

(Kullanılan desteği belirtiniz)

EK-4 : ACT

**İŞİTSEL ÜÇLÜ SESSİZ HARF DİZİLERİ (AUDITORY
CONSONANT TRIGRAM) TESTİ (2006)**

Tarih _____

Saat _____

Adı-Soyadı _____

Cinsiyeti _____

Doğum tarihi (GG/AA/YYYY) _____

Mesleği _____

| | | | | |
|-----|-----|----|-----|--|
| RLS | - | - | - | |
| PZB | - | - | - | |
| HJT | - | - | - | |
| GPV | - | - | - | |
| DLJ | - | - | - | |
| SCV | 194 | 18 | 176 | |
| NDJ | 75 | 9 | 66 | |
| FSB | 28 | 3 | 25 | |
| JCN | 180 | 9 | 171 | |
| BGS | 167 | 18 | 149 | |
| KNZ | 20 | 3 | 17 | |
| RDT | 188 | 18 | 170 | |
| KGM | 82 | 9 | 73 | |
| MBV | 47 | 3 | 44 | |
| TDH | 141 | 9 | 132 | |
| LRP | 51 | 3 | 48 | |
| ZVS | 117 | 18 | 99 | |
| PHK | 89 | 9 | 80 | |
| ZDG | 158 | 18 | 140 | |

EK-5: Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ, Fatigue Impact Scale)

Yorgunluk etki ölçeği hastaya ölçeğin uygulandığı gün de dahil olmak üzere aşağıda listelenmiş olan açıklamaları referans alarak geçen bir ay içerisinde ne kadar yorgunluk sorunu yaşadığını sormaktadır. Her soru için hastanın uygun yanıtı yuvarlak içine istenir. 0-Sorun yok, 1-Küçük bir sorun, 2- Büyük sorun, 3- Çok büyük sorun. Her cümleden sonra parantez içerisinde yazılı olan sayılar bu cümlenin yorgunluk etki ölçeğinde hangi sırada sunulduğunu göstermektedir.

Bilişsel Boyut

Yorgunluğum yüzünden:

- Kendimi daha az uyanık hissediyorum (1)
- Uzun süre dikkatimi toplamakta zorluk çekiyorum (5)
- Net bir şekilde düşünemediğimi hissediyorum (6)
- Daha fazla unutkan olduğumu hissediyorum (11)
- Karar vermekte güçlük çekiyorum (18)
- Düşünmeyi gerektiren herhangi bir şeyi yapmak için kendimi daha az motive olmuş hissediyorum (21)
- Düşünmeyi gerektiren görevleri tamamlamayı daha az başarıyorum (26)
- Evde veya işte iş yaparken düşüncelerimi organize etmek zor geliyor (30)
- Düşüncemin yavaşladığını hissediyorum (34)
- Konsantre olmakta güçlük çekiyorum (35)

Fiziksel Boyut

Yorgunluğum yüzünden :

- Daha sakar ve dağınığım (10)
- Fiziksel aktiviteleri düzenlemekte daha dikkatli olmalıyım (13)
- Fiziksel efor gerektiren herhangi bir işi yapmaya daha az istekliyim (14)
- Fiziksel gücümü uzun süre korumakta zorluk çekiyorum (17)
- Kaslarım olması gerekenden çok daha zayıf (23)
- Fiziksel rahatsızlığım arttı (24)
- Fiziksel aktivite gerektiren görevleri tamamlamayı daha az becerebiliyorum (31)
- Diğer insanlara nasıl görüldüğüm konusunda endişeliyim (32)
- Fiziksel aktivitelerimi kısıtlamak zorundayım (37)
- Daha sık aralıklarla veya daha uzun süreyle dinlenmek zorunda kalıyorum (38)

Sosyal Boyut

Yorgunluğum yüzünden:

- Kendimi sosyal ilişkilerden daha fazla soyutlanmış hissediyorum (2)
- İş yükümü veya sorumluluklarımı azaltmak zorundayım (3)
- Daha huysuzum (4)
- Ev içerisinde veya dışarıda daha az etkin çalışıyorum (7)
- Bana yardım etmeleri veya benim işimi yapmaları amacıyla başkalarına daha fazla bel bağlamak zorunda kalıyorum (8)
- Daha öfkeliyim ve kolay sinirlenebiliyorum (12)
- Sosyal etkinliklere katılmak için daha az istek duyuyorum (15)

- Evimin dışında çok az sosyal ilişkim var (19)
- Normal günlük olaylar bana stres veriyor (20)
- Bana stres verecek durumlardan kaçınıyorum (22)
- Yeni bir şeyle ilgilenmek zor geliyor (25)
- İnsanların benden taleplerini karşılayamıyorum (27)
- Kendim ve ailem için maddi destek sağlamakta zorlanıyorum (28)
- Daha az seksüel aktiviteye giriyorum (29)
- Duygusal konularla daha az ilgilenebiliyorum (33)
- Aile etkinliklerine tam olarak katılmakta güçlük çekiyorum (36)
- Aileme olması gerektiği kadar duygusal destek veremiyorum (39)
- Küçük zorluklar gözümde büyüyor (40)
- Yorgunluğumdan etkilenebilme olasılığı olduğundan önceden plan yapmakta zorluk çekiyorum (9)
- Yorgunluk evimin dışında yolculuk yapmamı zorlaştırıyor (16)

EK-6: Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ, Fatigue Severity Scale)

Bugün de dahil olmak üzere geçen ay içerisinde ne derece yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen **tüm ifadeleri dikkatlice** okuyunuz. Size en uygun seçeneğin solundaki parantezin içine çarpı (x) işareti koyunuz.

1. Yorgun olduğumda motivasyonum azalır.

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum | <input type="radio"/> 6. Katılıyorum |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım | |

2. Egzersiz beni yorar.

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum | <input type="radio"/> 6. Katılıyorum |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım | |

3. Kolay yorulurum.

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum | <input type="radio"/> 6. Katılıyorum |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım | |

4. Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum | <input type="radio"/> 6. Katılıyorum |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım | |

5. Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum | <input type="radio"/> 6. Katılıyorum |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım | |

6. Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu sürdürmemi engeller.

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum | <input type="radio"/> 6. Katılıyorum |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım | |

7. Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmeyi etkiler.

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum | <input type="radio"/> 6. Katılıyorum |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım | |

8. Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3 şikayetten birisidir.

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="checkbox"/> 5. Katılma eğilimindeyim |
| <input type="checkbox"/> 2. Katılmıyorum | <input type="checkbox"/> 6. Katılıyorum |
| <input type="checkbox"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="checkbox"/> 7. Kesinlikle katılıyorum |
| <input type="checkbox"/> 4. Kararsızım | |

9. Yorgunluk iş, aile ya da sosyal yaşantımı etkiler.

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="checkbox"/> 5. Katılma eğilimindeyim |
| <input type="checkbox"/> 2. Katılmıyorum | <input type="checkbox"/> 6. Katılıyorum |
| <input type="checkbox"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="checkbox"/> 7. Kesinlikle katılıyorum |
| <input type="checkbox"/> 4. Kararsızım | |

MusiQoL

EK-7

Multiple Sclerosis International QoL questionnaire

GİRİŞ ve YÖNERGELER

MS'li yaşamınızın farklı yönlerini inceleyen bu anketi doldurmak için davet edildiniz. Bu anketin, sağlık problemlerinizin gerçek etkisinin daha iyi anlaşılmasına yardım edeceği düşünülmektedir. Böylece, sizin gibi hastaların gereksinimleri konusunda daha da odaklanmış bir yaklaşımın gerçekleştirilmesi sağlanabilir.

Bu anketteki veriler gizlidir. Sizden gelen ham verileri kullanmasına izin verilen tek kişi, bu değerlendirmeyi yapan araştırmacıdır. Bundan sonra tüm bilgiler isimsiz olarak işlenecektir.

Soruları yanıtlarken **son dört haftada** duygularınızı en iyi tanımlayan kutuyu, (**R**) ya da bu (**S**) işaretini kullanarak doldurun. Bazı sorular sizin özel hayatınızla ilgilidir; bunlar, sağlığınızın tüm yönlerini değerlendirmek için gereklidir. Yine de, eğer bir sorunun sizinle ilgili olmadığını düşünüyorsanız ya da bir soruya yanıt vermek istemiyorsanız, lütfen bir sonraki soruya geçin.

Anketi cevaplamaya başladığınız zamanı tam olarak yazınız:

_____ saat _____ dakika

MS ile geçen son 4 hafta boyunca, ...

Her soru için hislerinize en yakın cevabı işaretleyin

| | Hiçbir zaman Asla | Nadiren Biraz | Bazen Bir miktar | Sık sık Çok | Her zaman Çok fazla |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 Dışarıda yürürken ya da hareket ederken zorlandınız mı? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2 Alışverişe, sinemaya gitmek gibi dışarıda yapılan aktivitelerde zorlandınız mı? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3 Bahçede, evin çevresinde yürürken ya da hareket ederken zorlandınız mı? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4 Dengenizde ya da yürümenizde sorun oldu mu? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5 Bahçe işleriyle uğraşmak gibi, evde boş vakitlerinizi geçirdiğiniz faaliyetleri gerçekleştirirken zorluk çektiniz mi? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6 Mesleki aktivitelerde zorlandınız mı: yani kaynaşma, uzaklaşma, kısıtlama... ? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7 Çabuk yoruldunuz mu? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8 Enerjinizin azaldığını hissettiniz mi? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9 Endişelendiniz mi? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10 Depresyona girdiniz mi ya da sıkıldınız mı? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 11 Ağladınız mı? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 12 Birkaç şeye ya da ola ya sinirlendiniz mi ya da kızdınız mı? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Öğleden evvel. Öğleden sonra.

MS ile geen son 4 hafta boyunca, ...

| | Hiçbir zaman Asla | Nadiren Biraz | Bazen Bir miktar | Sık sık ok | Her zaman ok fazla |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 13 Bellek (hafıza) kaybınız var mı? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 14 Konsantre olmada glgnz var mı? (Okuma, film izleme ya da bir tartışmayı izlemede) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 15 Grme sorunları yaşadınız mı: ktleşme, memnuniyetsizlik? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 16 Hořa gitmeyen hisler duydunuz mu: sıcak, soėuk, ...? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 17 Arkadaşlarınızla konuştunuz mu? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 18 Arkadaşlarınız tarafından anlaşıldığınızı hissettiniz mi? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 19 Arkadaşlarınızın size cesaret verdiğini hissettiniz mi? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 20 Eřiniz / arkadaşınız ya da ailenizle konuştunuz mu? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 21 Eřiniz / arkadaşınız ya da aileniz tarafından anlaşıldığınızı hissettiniz mi? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 22 Eřiniz / arkadaşınız ya da ailenizin, size cesaret verdiğini hissettiniz mi? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

MS ile geçen son 4 hafta boyunca, ...

| | Hiçbir zaman Asla | Nadiren Biraz | Bazen Bir miktar | Sık sık Çok | Her zaman Çok fazla |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 23 Aşk hayatınızda tatmin oldunuz mu? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 24 Seks hayatınızda tatmin oldunuz mu? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 25 Bulduğunuz durumun haksızlık olduğunu hissettiniz mi? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 31 Tedavinizden memnun kaldınız mı? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 26 Acı hissettiniz mi? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 27 Diğer insanların bakışlarından rahatsız oldunuz mu? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 28 Topluluktayken sıkıldınız mı? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 29 MS tedavinizi yapan doktorlar, hemşireler, psikologlar, tarafından rahatsızlığınız ya da tedaviniz hakkında verilen bilgilerden memnun kaldınız mı? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 30 MS tedavinizi yapan doktorlar, hemşireler, psikologlar, tarafından anlaşıldığınızı hissettiniz mi? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

* Anketi tamamladığınız kesin zamanı belirtiniz:..... saat dakika
Yardımanız için teşekkürler Öğleden evvel. Öğleden sonra.

EK-8: DSM-IV-TR Premenstruel Disforik Bozukluk Araştırma Ölçütleri

Son bir yıl içinde çoğu menstruel siklusta, luteal evrenin son haftası sırasında, zamanın büyük bir bölümünde belirtilerden en az biri (1), (2), (3) ya da (4) olmak üzere aşağıdaki belirtilerin beşi (veya daha fazlası) bulunmuştur, foliküler evrenin başlangıcından sonra birkaç gün içinde bu belirtiler düzelmeye başlamıştır ve menstruasyondan sonraki hafta kaybolmuştur:

A)Belirgin olarak depresif duygudurum, umutsuzluk duyguları ya da değersizlik düşünceleri

1. Belirgin anksiyete, gerilim, “coşkulu” ya da “sınırdan” olma duyguları
2. Duygulanımda belirgin değişiklik (örneğin kendini aniden üzgün ya da ağlamaklı hissetme ya da reddedilmeye duyarlılıkta artma)
3. Sürekli ve belirgin öfke, irritabilite ya da kişilerarası çatışmalarda artma
4. Olağan etkinliklere karşı ilgide azalma (örneğin iş, okul, arkadaşlar, hobiler)
5. Öznel olarak dikkati yoğunlaştırmada zorluk
6. Uyuşukluk, kolay yorulma ya da belirgin enerji yitimi
7. İştahta belirgin değişiklik, aşırı yeme ya da belirli gıdalara aşırma
8. Aşırı uyku ya da uykusuzluk
9. Öznel olarak bunalma ya da denetimden çıkma duygusu
10. Memelerde gerginlik ya da şişkinlik, baş ağrıları, eklem ya da kas ağrısı, “şişkinlik” duygusu, kilo alma gibi fiziksel semptomlar

B)Bu bozukluk belirgin olarak iş ya da okulu ya da olağan toplumsal etkinlikleri ve diğer insanlarla ilişkileri engeller (örneğin toplumsal etkinliklerden kaçınma, okul veya işte üretkenlikte azalma).

C)Bu bozukluk sadece Major Depresif Bozukluk, Panik Bozukluğu, Distimik Bozukluk ya da bir Kişilik Bozukluğu gibi başka bir bozukluğun belirtilerinin alevlenmesi değildir.

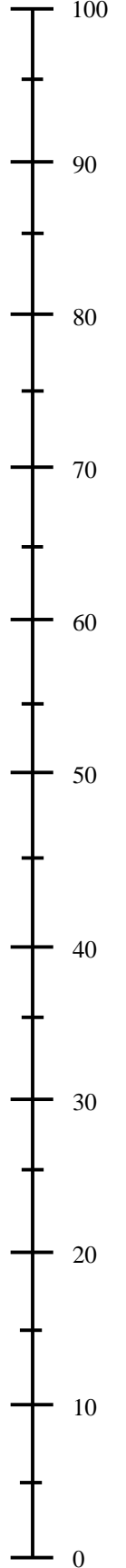
A, B, C ölçütleri en az iki ardışık belirtili döngüde ileriye dönük günlük ölçülerle desteklenmelidir (bu tanı bu saptamadan önce geçici olarak konabilir).

EK-9: VAS (Vizüel Algı Skalası)

Zihinsel durumunuzun ne kadar iyi veya kötü olduğunu ifade edebilmede yardımcı olabilmek için, üzerinde hayal edebileceğiniz en iyi zihinsel durumu 100 ile, hayal edebileceğiniz en kötü zihinsel durumu 0 ile gösterebileceğiniz bir ölçek çizdik.

Şu andaki zihinsel durumunuzu çizgi üzerinde (X) işareti ile gösteriniz.

Hayal edilebilecek en iyi zihinsel durum



Hayal edilebilecek en kötü zihinsel durum