T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MULTİPL SKLEROZ'DA YORGUNLUK, KOGNİTİF BOZUKLUK VE GÖRSEL REAKTİVİTENİN KORELASYONU

Dr. Seher Sezin YILMAZ

Nöroloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MULTİPL SKLEROZ'DA YORGUNLUK, KOGNİTİF BOZUKLUK VE GÖRSEL REAKTİVİTENİN KORELASYONU

Dr. Seher Sezin YILMAZ

Nöroloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER

ESKİŞEHİR
2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Seher Sezin YILMAZ'a ait "Multipl Skleroz'da Yorgunluk, Kognitif Bozukluk ve Görsel Reaktivitenin Korelasyonu" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:……/..…../…….

Jüri başkanı Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Serhat ÖZKAN
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Sibel CANBAZ KABAY
Kütahya Sağ. Bil. Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun……..Tarih ve …… Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve önerilerinden faydalandığım, deneyimlerini benimle paylaşan, tez konumun seçilmesinde, yürütülmesinde ve bu tez çalışmasının ortaya çıkışındaki tüm süreçte bilimsel katkıları ile yanımda olan desteklerini ve hoşgörülerini hep hissettiğim başta değerli tez danışmanım sayın Doç. Dr. Gülnur Tekgöl Uzuner'e ve saygıdeğer Prof. Dr. Nevzat Uzuner'e, asistanlık sürem boyunca iyi eğitim almamı sağlayan, farklı bakış açıları ile yol gösteren, deneyimlerini paylaşan ve mesleki gelişimime önemli katkıları olan tüm Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, tez sürecinde hasta alımında bana yardımcı olan ve asistanlık hayatımda yardımıma koşan sevgili MS hemşiremiz Ayfer Nazlı'ya, tez için hastalara transkraniyal doppler ultrasonografi uygulama aşamasında özveri ile tez sürecime destek olan sevgili transkraniyal doppler teknisyeni Çiğdem Akbaş Ilgaz'a, tezimin teknik destek kısmında bana yardımcı olan arkadaşım Ozan Taşar'a, kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum nöroloji asistanı arkadaşlarıma, hemşirelerimize, bölüm sekreterlerimize ve hayatımın her döneminde yanımda olan, eğitimim süresince bütün sıkıntılarıma ortak olan, hayattaki en büyük destekçilerim sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yılmaz, S. Multipl Skleroz'da yorgunluk, kognitif bozukluk ve görsel reaktivitenin korelasyonu. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021. MS'in yol açtığı özürlülüğün önemli bileşenleri olan yorgunluk ve kognitif bozukluk hastaların ciddi bir kısmını etkilemektedir ancak bu semptomların altında yatan patofizyolojik mekanizmalar netleştirilememiştir. Bizim bu çalışmadaki amacımız; kognitif testler ve yorgunluk ölçeği uyguladığımız hastalarda TCD ile görsel uyarı vererek oksipital kortekste ortaya çıkan nöronal aktiviteye eşlik eden posterior serebral arterlerdeki serebral vasküler reaktiviteyi ölçmek ve serebral metabolizmanın yorgunluk, kognisyon ve psikososyal faktörler ile olan ilişkisini değerlendirmektir. Çalışmamıza 2017 revize McDonald kriterlerine göre MS tanısı almış 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol alındı. Anamnez, demografik veriler ve nörolojik muayene kaydedildi. SDMT, CVLT ve BVMTR testlerini içeren BICAMS bataryası, yorgunluk değerlendirme ölçeği olan FAS, Beck Depresyon Ölçeği, Epworth Uykululuk Ölçeği, 9 delikli peg testi ve 25 adım yürüme testi uygulandıktan sonra TCD ile görsel reaktivite ölçüldü. MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre yorgunluk ve kognitif bozulma anlamlı olarak fazla saptandı. Yorgunluk tespit edilen MS hastalarında yorgunluk arttıkça görsel reaktivitenin anlamlı olarak arttığı görüldü. TCD ile ölçülen kan akım hızları ile en çok ilişkili bulunan kognitif test; bilgi işleme hızını değerlendiren SDMT oldu. SDMT puanı düştükçe yani kognitif yavaşlama arttıkça kan akım hızlarının anlamlı düzeyde azaldığı ve reaktivitenin anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Vizyospasyal belleği değerlendiren BVMTR testinde de kognisyon geriledikçe kan akım hızlarının anlamlı olarak azaldığı saptandı ve yine reaktivite değerinin arttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Sonuç olarak, MS hastalarında yorgunluk ve kognitif yetersizlik gelişip şiddeti arttıkça serebrovasküler reaktivitenin devreye girdiğini gözlemledik. Yorgunluk ve kognitif bozukluğu olan MS hastalarında gelişen serebral perfüzyon yetersizliğine yanıt olarak nöronlara yeterli kan akışının sağlanabilmesi ve nörodejenerasyona yol açan kronik hipoksi durumunun önüne geçilebilmesi için bu mekanizmanın devreye girdiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Yorgunluk, Kognitif Bozukluk, Reaktivite

ABSTRACT

Yılmaz, S. The correlation between fatigue, cognitive dysfunction and visual reactivity in Multiple Sclerosis. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Neurology. Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2021. Fatigue and cognitive dysfunction are important aspects for MS related disability and these affect a majority of patients, yet underlying pathophysiological mechanisms are uncertain. Our aim in this study is to assess the relationship between cerebral metabolism and fatigue, cognition and psychosocial factors. In order to do so, we performed cognitive tests, fatigue questionnare and TCD imaging with visuel inputs, to determine cerebral vascular reactivity in posterior cerebral arters accompanied by neuronal activity in occipital cortex. Fifty healthy controls and 50 patients, whom are diagnosed as MS according to 2017 revised McDonald Criteria, are included in our study. Anamnesis, demographic data and neurological examination were recorded. BICAMS test consisting of SDMT, CVLT and BVMT, FAS questionnare to determine fatigue, Beck Depression Questionnare, Epworth Sleepiness Scale, 9 hole peg test, 25 steps walking test are performed and visual reactivity is assessed by TCD. Fatigue and cognitive dysfunction were significantly higher in MS patients compared to healthy controls. Visual reactivity is also found to be significantly higher in accordance with fatigue. SDMT test, which assesses data processing speed, is found to be the most relevant cognitive test to blood flow rates calculated with TCD. The more SDMT scores lessened, meaning more cognitive slowing, the more cerebral reactivity increased and blood flow rates lowered. This finding was statistically significant. Similarly, when BVMTR test scores lowered, which is used to assess visuospatial memory, blood flow rates decreased significantly, meanwhile showing increased reactivity. But this finding was not statistically significant. As a result we observed that cerebral reactivity gets involved in MS patients as fatigue and cognitive insufficiency develops and becomes significant. We think that this mechanism is activated in order to ensure sufficient blood flow to neurons to prohibit chronic hypoxia caused by cerebral perfusion insufficiency in MS patients with fatigue and cognitive dysfunction.

Key Words: Multipl Sclerosis, Fatigue, Cognitive Dysfunction, Reactivity

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multipl Skleroz	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji	4
2.1.3. İmmünopatogenez	6
2.1.4. Klinik	8
2.1.5. Klinik Tipleri	10
2.1.6. Tanı	11
2.1.7. Tedavi	14
2.2. Multipl Skleroz ve Yorgunluk	17
2.3. Multiple Skleroz ve Kognitif Bozukluk	27
2.3.1. MS'te Kognitif Değerlendirme İçin Kullanılan Ölçekler	31

2.4. Multiple Skleroz'da Yorgunluk, Kognitif Bozukluk ve Depresyon İlişkisi 33

2.5. TRANSKRANİAL DOPPLER 34

3. GEREÇ VE YÖNTEM 38

3.1. Çalışmada Kullanılan Ölçekler 39

3.2. Çalışmada Uygulanan Transkraniyal Doppler Ultrasonografi 42

3.3. İstatistiksel Analiz 43

4. BULGULAR 45

5. TARTIŞMA 59

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 70

KAYNAKLAR 71

EKLER

EK 1: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği

EK 2: Epworth Uykululuk Ölçeği

EK 3: Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği

EK 4: Beck Depresyon Ölçeği

EK 5: Sembol Sayı Modalteleri Testi

EK 6: California Sözel Öğrenme Testi

EK 7: Kısa Vizyospasyal Bellek Testi

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
BECK_CAT	Beck Depresyon Ölçeğinin Kategorize Edilmiş Hali
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for MS
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BRB-N	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests
BVMTR	Brief Visuospatial Memory Test Revised
CLIP	Kortikotropin Benzeri Ara Lob Peptidi
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CVLT	California Verbal Learning Test-
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DMT	Hastalık Modifiye Edici Tedavi
EBV	Epstein-Barr Virüsü
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ESS	Epworth Uykululuk Ölçeği
ESS_CAT	ESS'nin Kategorize Edilmiş Hali
FAS	Fatigue Assesment Scala
FAS_CAT	FAS'ın Kategorize Edilmiş Hali
FS	Fonksiyonel Sistem
HPA	Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks
Ig G	İmmünglobulin G
IFN-γ	İnterferon gama
IL	İnterlökin

MACFIMS	Minimal Assessment of Cognitive Function in MS
MHC	Majör Doku Uygunluk Kompleksi,
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multiple Skleroz
MSH	Melanosit Stimule Edici Hormon
OKB	Oligoklonal Band
ORT	Ortalama
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PCA	Posterior Serebral Arter
PCA_Vmax	İstirahatteki En Fazla Kan Akım Hızı
PCA_Vmin	İstirahatteki En Düşük Kan Akım Hızı
PCA_Vmean	İstirahatteki Ortalama Kan Akım Hızı
PI	Pulsatilite İndeksi
PML	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPMS	Primer Progresif Multipl Skleroz
SS	Standart Sapma
SSS	Santral Sinir Sistemi
RRMS	Relapsing Remiting Multipl Skleroz
SPMS	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
S1P	Sfingozin-1 Fosfat
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SRT	Selective Reminding Test
SPART	Spatial Recall Test

V_max	Uyarı Sırasındaki En fazla Kan Akım Hızı
V_mean	Uyarı Sırasındaki Ortalama Kan Akım Hızı
V_min	İstirahatteki En Düşük Kan Akım Hızı
TCD	Transkraniyal Doppler
9-HPT	9-Hole Peg Test

ŞEKİLLER

Sayfa

4.1. Olguların gruplar arası eğitim düzeyleri 45

4.2. Hasta grubunun kullandığı ilaçlar 46

TABLOLAR

Sayfa

2.1. Multipl Skleroz tanısında 2017 revize McDonald kriterleri 13

3.1. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri 39

4.1. Olguların gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı 45

4.2. Hasta grubuna ait hastalık süresi, hastalık tipi, yıllık atak sayısı ve EDSS bulgular 47

4.3. Cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum ve kategorize edilmiş ESS, FAS ve BECK değişkenleri ile hasta ve kontrol grubu arasındaki ilişkiler 48

4.4. Yaş, ESS, FAS, BECK, SDMT, BVMTR, CVLT, 9-HPT ve 25 Adım yürüme testi değişkenleri ile hasta ve kontrol grubu arasındaki ilişkiler 49

4.5. TCD değişkenleri ile hasta ve kontrol grubu arasındaki ilişkiler 50

4.6. Hasta grubundaki cinsiyet, eğitim düzeyi, hastalık tipi ve kategorize edilmiş ESS, FAS ve BECK değişkenleri ile istirahatte ölçülen TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler 52

4.7. Hasta grubundaki cinsiyet, eğitim düzeyi, hastalık tipi ve kategorize edilmiş ESS, FAS ve BECK değişkenleri ile görsel uyarı sırasında ölçülen TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler 53

4.8. Hasta grubundaki yaş, hastalık süresi, yıllık atak sayısı, EDSS, ESS, FAS, BECK değişkenleri ile tüm TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler 54

4.9. Hasta grubundaki SDMT, BVMTR, CVLT, 9-HPT ve 25 Adım yürüme testi değişkenleri ile tüm TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler 55

4.10. Kontrol grubundaki cinsiyet, eğitim düzeyi ve kategorize edilmiş ESS, FAS ve BECK değişkenleri ile istirahatte ölçülen TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler 56

4.11. Kontrol grubundaki cinsiyet, eğitim düzeyi ve kategorize edilmiş ESS, FAS ve BECK değişkenleri ile görsel uyarı sırasında ölçülen TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler 57

4.12. Kontrol grubundaki yaş, ESS, FAS, BECK, SDMT, BVMTR, CVLT, 9-HPT ve 25 Adım Yürüme Testi değişkenleri ile tüm TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler 58

1. GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), genç erişkinlerde özürlülüğe neden olan santral sinir sisteminin (SSS) kronik, otoimmün ve nörodejeneratif bir hastalığıdır. SSS'nin farklı birçok bölgesindeki hasara bağlı klasik klinik belirti ve bulgular gözlenmektedir. Ancak daha sinsi ilerleyen ya da gözden kaçabilen semptomlar da olabilir; bu semptomlardan özellikle yorgunluk ve kognitif bozukluğun MS hastalarının günlük yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi vardır.

Yorgunluk ve kognitif bozukluk, MS hastalarında oldukça yaygın görülen semptomlar olmakla birlikte ihmal edilebilmekte ya da gözden kaçmaktadır. Ancak bu semptomların varlığı hastaların günlük yaşam aktivitelerine katılabilirliğini azaltmaktadır ve hastaların bağımsız yaşama ve sosyoekonomik ilişkilerini sürdürebilme becerilerini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle bu semptomların tanımlanabilmesi ve klinik öneminin anlaşılması önemlidir. Bu konudaki farkındalığın az olmasının nedenlerinden biri bu semptomların ortaya çıkışını ve şiddetini belirleyen altta yatan patofizyolojik mekanizmaların net olmamasıdır. Aynı zamanda yorgunluk ve kognitif bozukluk örtüşen semptomlar olup birbirleri üzerinde olumsuz yönde etkiye neden olurlar ve bu durum da bu semptomların gelişmesinde ortak mekanizmaların varlığını düşündürtmektedir. Bu nedenle altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması bu semptomların gelişmesini öngörebilir; erken tanıya ve daha iyi bir takip sürecine imkan tanıyarak erken tedavi edilebilirliği sağlayabilir.

Yorgunluğun ve kognitif bozukluğun, otoimmün aktivite ve nörodejenerasyonun sonucu olarak kortikal reorganizasyonu yansıttığı düşünüldüğü için serebral kortikal aktivitedeki değişiklerin incelenmesi önem taşır. Transkraniyal Doppler ultrasonografi (TCD), serebral dolaşım hakkında dinamik bilgi sağlayarak serebral kan akımı, kan akım hızları ve çeşitli uyaranlara karşı yanıt olarak gelişen serebral kan akım hızlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesini sağlar. Serebral metabolizmanın nöronal aktivasyona karşı yetersiz kalması durumunda nörovasküler coupling ve serebral vasküler reaktivite, otoregülasyon ile ilişkili olarak devreye girer ve yeterli perfüzyonu sağlamak için serebral kan akımını düzenler.

MS hastalığının ve gelişen yorgunluk ve kognitif bozukluk sürecinin serebral hipometabolizma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda; nöronal uyarıya bağlı kortikal aktivasyon sırasında metabolik talep artacaktır ve bu talebin karşılanması, buna yönelik bir çabanın olması ve onarım mekanizmalarının devreye girmesi hem hastalık sürecini hem de bu semptomların gelişimini ve seyrini etkileyecektir.

Biz de çalışmamızda yorgunluk skalaları ve kognitif testler uygulayarak yorgunluk ve kognitif bozukluk saptadığımız MS hastalarında TCD kullanarak görsel uyarı ile posterior serebral arterde oluşan serebral vasküler reaktiviteyi değerlendirdik. Böylelikle MS hastalarında yorgunluğun ve kognitif bozukluğun serebral metabolizma ile ilişkisini ve altta yatan kortikal bir patolojinin varlığını TCD ile göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

Multipl skleroz, inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize SSS'nin kronik, otoimmun ve nörodejeneratif bir hastalığıdır. Gen ve çevre etkileşimlerinin birlikte neden olduğu, immün sistem aracılı multifaktöriyel heterojen bir hastalık olarak kabul edilir[1]. Patolojik olarak ise, perivasküler lenfositik infiltratlar ve makrofajlar, nöronu çevreleyen miyelin kılıfın hasarına neden olarak hastalığa yol açmaktadır [2].

Hastalık sıklıkla genç yetişkinlerde başlar ve kadınlar daha çok etkilenir. Hastalarda çeşitli klinik tablolar gözlenir; ekstremitelerde güçsüzlük, uyuşma, karıncalanma, görme bozukluğu, ataksi, dizartri, vertigo, sfinkter kusuru, yorgunluk, dikkat ve konsantrasyon güçlüğü, bellek bozukluğu sık görülen belirtilerdir. Hastaların büyük bölümünde günler veya haftalar süren tamamen veya kısmı geri dönüşümlü nörolojik dizabiliteye yol açan ataklar şeklinde seyreder. Hastaların başvurusundan yaklaşık 10-20 yıl sonra, etkilenen kişilerin çoğunda ilerleyici bir klinik seyir gelişir ve sonunda hastaların mobilitesinde ve kognisyonunda bozulmaya yol açar. Hastaların yaklaşık %15 'inde ise başlangıcından itibaren progresif seyir gösterir [3].

MS tanısı koyabilmek ve olası diğer hastalıkları dışlayabilmek için klinik özellikler, görüntüleme yöntemleri ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri kullanılmaktadır.

2.1.1.Epidemiyoloji

MS, dünyadaki en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir ve tüm dünyada zaman içinde prevalansında artış gözlenmiştir. Coğrafi varyasyon gösteren bir hastalık olması nedeniyle görülme sıklığı ülkeler arasında değişiklik gösterir. Kuzey Amerika (140/100.000) ve Avrupa'da (108/100.000) en yüksek prevalansı gösterirken; Doğu Asya'da (2.2 / 100.000) ve Sahra Altı Afrika'da (2.1 / 100.000) en düşük prevalansı gösterir [3]. Prevalans; Asya'da 100.000 kişide 2; Batı ülkelerinde 1.000 kişide 1'e kadar değişmektedir, ancak yüksek enlemli bazı ülkelerde 400 kişide 1 görülme sıklığına kadar artmaktadır. Coğrafi enlem farklılıkları devreye girmekte ve yüksek enlemli ülkelerde hastalığın görülme sıklığı artmaktadır [1] . MS prevalansı, kuzey

Avrupa kökenli insanların yaşadığı coğrafi bölgelerde ve daha ılıman bölgelerde daha yüksek görülmüştür. Özellikle yüksek MS prevalansına sahip ülkeler arasında Birleşik Krallık, Kanada, Almanya, Danimarka, Norveç, İsveç, Finlandiya ve Amerika Birleşik Devletleri bulunmaktadır. Asya'da ve tropikal ve subtropikal bölgelerde ise çok daha az yaygındır [4].

Çoğu toplumda kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenmektedir. Görülme sıklığı olarak kadın- erkek oranı giderek artmaktadır ve çoğu gelişmiş ülkede bu oran 3:1 oranına yakındır. MS için risk faktörü olan sigara içiciliğinin kadınlarda yıllar içinde artması kadınlardaki görülme sıklığındaki artış için bir neden olarak düşünülmektedir [5].

MS başlangıcının görüldüğü zaman, 20-40 yaş arası dönemde en sıktır. Çocukluk döneminde MS insidansı düşük görülmekle birlikte, MS başlangıcı adolesan dönemden sonra hızla artarak 25-35 yaş arasında pik yapar, ardından giderek düşer [6].

2.1.2.Etyoloji

Hastalığın etyolojisi net aydınlatılamamakla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin beraber rol aldığı ve çeşitli çevresel faktörlere maruz kalan genetik duyarlı bireylerde geliştiği düşünülmektedir[7].

MS'e yatkınlık oluşturmada genetik faktörlerin yeri önemlidir. MS hastalarının akrabalarına yönelik riskleri değerlendiren çalışmalarda ailesel kümelenme gerçeği ortaya çıkmıştır. MS hastalarının birinci derece akrabalarında, genel popülasyona göre MS gelişme riski 15 ile 35 kat daha fazladır [8]. Aile içinde tekrarlama riski ise, genetik paylaşım yüzdesi ile artar. Örneğin, monozigotik ikizlerde yaşa göre ayarlanmış risk %35 iken, dizigotik ikizlerde %6 ve kardeşlerde %3'tür [1].

MS'teki en güçlü genetik etki, kromozom 6'da bir bölge olan HLA-DRB1 alelinden sorumlu majör doku uygunluk kompleksi (major histocompatibility complex; MHC) gibi görünmektedir. Bu alan, T hücrelerinde bulunan ve immün yanıtı tetikleyebilen insan lökosit antijenlerinin oluşturulmasında rol oynar [9]. MHC Sınıf 2'deki HLA-DRB1*15:01 aleli MS için tanımlanan en erken ve en baskın risk faktörüdür[10].

MHC Sınıf 1 varyantı HLA-A*02:01 aleli ise , hastalık için koruyucu etkili bulunmuştur[11]. MHC Sınıf I alelleri HLA A * 02 ve HLA B * 44, MS'e duyarlılığı bağımsız olarak azaltmakla birlikte yalnızca HLA B * 44'ün, MS hastalarında beyin hacmini koruyarak ve T2 hiperintens lezyonlarının yükünü azaltarak hastalığın seyrini etkilediği görülmektedir [12].

İnterlökin-2(IL-2) reseptör α geni ve interlökin-7(IL-7) reseptör α genindeki polimorfizmler de MS için kalıtsal risk faktörü olarak bulunmuştur [13].

Multipl Skleroz'a genetik yatkınlık, hastalık riskinin yalnızca bir kısmını açıklarken çevresel faktörler ve yaşam tarzı da hastalığın gelişimi için önemlidir. MS için çevresel risk faktörleri arasında; güneşe maruz kalmada yetersizlik, düşük D vitamini seviyeleri, yüksek enlemli bölgelerde yaşamak, sigara tüketimi, Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu, adolesan dönemdeki obezite, organik solventlere maruz kalma ve gece vardiyasında çalışmak yer alır. Bununla birlikte nikotin veya alkol kullanımının, sitomegalovirüs enfeksiyonu geçirmiş olmanın ve yüksek kahve tüketiminin hastalık için azalmış riskle ilişkili olduğu bildirilmiştir[14].

D vitamini seviyesinin düşüklüğü MS gelişimi için risk oluştururken eksikliğinin düzeltilmesi; klinik, hastalık aktivitesi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sonuçlarına olumlu yönde yansımaktadır. Bu etkinin altında yatan mekanizmalar halen araştırılmaktadır, ancak D vitaminin regülatör T hücrelerini aktive ederek ve IL-17 salınımını artırarak immünmodülatör bir etki gösterdiği düşünülmektedir [6]. Güneşe maruz kalma, D vitamini düzeyinin en önemli belirleyicisidir ve artan enlemlerle D vitamini düzeyi azalma eğilimindedir. Bu nedenle, D vitamini düzeylerinin MS prevalansındaki "enlem etkisinin" temelini oluşturduğu düşünülmektedir [1].

Her iki cinsiyetten de sigara içenlerde MS gelişme riski artar ve bu risk sigara içme dozu ve süresi ile ilişkili kümülatif olarak artar [15]. Bunula birlikte sigara kullanımının hastalığın seyri ve progresyonu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu ve relapsing remitting formdan progresif forma geçişi hızlandırdığı görülmüştür[16].

EBV enfeksiyonu, MS için güçlü bir risk faktörüdür ve EBV nükleer antijenine karşı artan immunglobulin G (Ig G) antikor titreleri, sağlıklı yetişkinlerde artmış MS

riski ile ilişkilendirilmiştir [17]. EBV enfeksiyonu geçirmek ile MS arasında güçlü bir ilişki bulunsa da altta yatan mekanizma net değildir. Virüsün vücut antijenlerine olan yapısal benzerliği nedeniyle reaktif T hücre yanıtına yol açtığı ve antikor oluşturduğu düşünülmektedir.

Ayrıca EBV enfeksiyonu, sigara içme ve obezite gibi risk faktörlerlerinin; MS için riskli HLA genleri ile etkileşime girerek MS risk alelleri tarafından modüle edilen immün sistemi etkilediği de düşünülmektedir [14].

2.1.3.İmmünopatogenez

Multipl Sklerozda doku hasarı, immun sistem, glia (miyelin yapan oligodendrositler ve bunların prekürsörleri mikroglia ve astrositler) ve nöronlar arasındaki etkileşimden kaynaklanır [18].

MS plaklarının en erken bulgularından biri görüntüleme incelemelerinde de görülen kan beyin bariyerinin bozulmasıdır. Plakların histopatolojik incelemesinde temel olarak perivasküler lenfosit; makrofaj ve az miktarda plazma hücre infiltratı görülür.

MS immünopatogenezi, SSS antijenlerine karşı oluşan CD4 + miyelin reaktif T hücrelerinin aracılık ettiği bir immün yanıtı içerir. T hücrelerinin miyelin ve diğer SSS antijenlerine karşı self toleransın bozulması, otoreaktif T hücrelerinin kalıcı periferik aktivasyonuna yol açar. Tolerans kaybı, yapısal olarak benzerlik gösteren yabancı antijenlerle, genetik duyarlılığı olan bireylerde virüs gibi çevresel antijenlerle karşılaşıldığında tetiklenebilir. Periferde aktive olan bu T hücreleri ise kan beyin bariyerini geçebilir [19]. SSS otoantijenlerine patojenik immün yanıtlar iki şekilde başlatılabilir. Birincisi, SSS intrinsik modelidir ve olayın ilk SSS'nde gerçekleştiğini varsayar, bu da SSS antijenlerinin perifere salınmasına yol açar (lenf nodlarına drenaj yoluyla veya antijen sunan hücreler tarafından aktif taşıma ile) böylelikle proinflamatuar ortam oluşturularak SSS'ni hedefleyen bir otoimmün yanıt üretilir. İkincisi, olayın SSS dışında (örneğin sistemik bir enfeksiyon yolu ile) gerçekleştiğini ve SSS'ne karşı anormal bir immün yanıta yol açtığını varsayar. Her iki durumda da; doku hasarı sonucu, antijenler perifere salınır, bu da lenfoid dokuda yeni immün yanıtı oluşturur ve ardından lenfositler SSS'ne invaze olur [20].

SSS'ne girdikten sonra, periferde aktive edilmiş otoreaktif T hücreleri, lokal antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri) tarafından beyin parankimi içindeki otoantijenik peptitlerle karşılaştırıldığında yeniden aktif hale getirilebilir. Bunun sonucunda ise sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına, T hücreleri, monositler ve B hücreleri dahil olmak üzere ek inflamatuar hücrelerin görevlendirilmesine, mikroglia ve makrofajların aktivasyonuna ve miyelin hasarının oluşmasına yol açar [19, 21].

Spesifik T ve B hücre yanıtlarının oluşturulması için dendritik hücreler gibi profesyonel antijen sunan hücreler gerekir. Dendritik hücreler, antijen sunan hücrelerdir ve henüz farklılaşmamış T lenfositleri uyararak immün yanıtın oluşmasına neden olur. Antijeni yakalama, işleme tabi tutma, T lenfositlere sunma ve B lenfositler üzerinden de humarol immüniteyi oluşturma gibi görevleri vardır. Antijenik peptitleri yüzeylerindeki MHC I veya MHC II moleküllerine bağlayıp T hücrelerine sunarlar. CD4 T hücreleri MHC II ile sunulan, CD8 T hücreleri ise MHC I ile sunulan antijenleri tanırlar [22]. Bu antijen sunan hücreler çeşitli sitokinler salgılarlar ve salınan sitokine bağlı olarak CD4 T hücreleri ayrı yollar izler. CD4 T hücreleri interlökin 12 (IL-12) varlığında, T helper 1 hücrelerine; IL-23 varlığında, T helper 17 (Th17) hücrelerine farklılaşır. Th1 hücreleri interferon gama (IFN-γ) ve IL-2; Th17 hücreleri ise IL-17 adlı proinfamatuar sitokinleri salgılar [22, 23] .

Pro-inflamatuar sitokinler, makrofaj ve mikroglia aktivasyonuna neden olur; Mikroglia, santral sinir sisteminin dokuda yerleşik makrofajlarıdır. Mononükleer fagositler olarak sınıflandırılırlar ve SSS parankiminde bulunurlar ve periferik sinir sistemindeki makrofajlarla benzer işlevlere sahiptir[24]. Mikroglia ve makrofajlar, antijen sunumu ve sitokinlerin, oksidatif radikallerin, kemokinlerin ve NO'nun üretimi gibi birçok benzer işlevde bulunurlar [22]. M1 makrofajları ve mikroglia; proinflamatuar hücrelerken, M2 makrofajları ve mikroglia da antiinflamatuar hücrelerdir ve doku onarımında görevlidirler. Aktive makrofaj ve mikroglialar çeşitli mekanizmalarla ya nöron hasarına neden olurlar ya da nöroprotektif etki gösterirler. Hastalığın akut fazında M1 makrofaj formunda bulunup proinflamatuar sitokin salarak SSS de demiyelizasyona, akson hasarına ve nöron kaybına neden olurlar. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde M2 makrofaj formu çoğalır ve IL-4, IL-10, IL-13, IL-33 ve

TGF-β gibi çeşitli anti inflamatuar sitokinler ve nörotrofik faktörleri salarlar ve inflamasyonun gerilemesine ve doku onarımına neden olurlar [24].

MS patolojisinde yer alan diğer faktörler CD8 + T hücreleri ve SSS içindeki bellek B hücreleridir. CD8 T hücrelerin varlığı da aksonal hasarla ilişkilendirilmektedir. B lenfositler ise; T helper hücrelere antijen sunar ve sitokin salgılar, bununla birlikte antikor üreterek humoral immün yanıtı oluşturur [18] . Bu immün yanıt sadece demiyelinizasyona değil, aynı zamanda aksonal hasara da yol açar. Sadece miyeline karşı değil glial hücreler ve nöronlar gibi farklı SSS bileşenlerine karşı antikor oluşturulur. SSS içindeki bellek B hücrelerinin aktivasyonu, miyelin hasarının yanı sıra T hücrelerinin aktivasyonuna neden olabilir; T hücreleri de B hücresi proliferasyonuna ve farklılaşmasına katkıda bulunur. Bellek B hücreleri, oligoklonal bantların üretiminden sorumlu olan beyin omurilik sıvısındaki plazmablastlara farklılaşabilir. Progresif MS'te B hücreleri ve plazma hücrelerinin oranı daha yüksek görülmüştür [22].

Multipl Skleroz patolojisinin ayırt edici özellikleri, demiyelinizasyon, astrositik gliozis ve aksonal veya nöronal kayıptır. Aksonlar, hastalığın erken evrelerinde nispeten korunur; ancak hastalık ilerledikçe geri dönüşü olmayan aksonal hasar gelişir. Bu nöropatolojik özellikler arasında, aksonal veya nöronal kayıp (nörodejenerasyon) özellikle önemlidir çünkü kalıcı klinik dizabilitenin altında yatan ana mekanizma budur [20].

Kan beyin bariyerinin bozulması, spesifik T ve B hücre yanıtlarının oluşması; mikrogliaların aktivasyonu, sitokin ve serbest radikal üretimi; oligodendrositlerin kaybı, demiyelinizasyon, astrositik gliozis, aksonal hasar ve nöronal kayıp ile sonuçlanarak MS'in immünopatogenezini oluşturur.

2.1.4. Klinik

MS, SSS'nin herhangi bir bölümünü tutabildiği için semptomlar; motor, duyu, yürüme,denge, kognisyon ve görme bozukluklarından, mesane, sfinkter ve bağırsak fonksiyon bozukluklarına kadar geniş bir spektrumda görülebilir. Bununla birlikte, daha sinsi ilerleyen ve gözden kaçabilen semptomlar da olabilir; bunlar özellikle yorgunluk ,kognitif bozukluklar, depresyon ve seksüel işlev bozukluklarıdır [25].

MS hastalarında ilk klinik belirtiler genellikle duyusal belirtilerdir ve bunlardan en yaygınları parestezi (uyuşma ve karıncalanma), dizestezi (yanma) ve hiperestezidir. Çoğunlukla tek taraflı bir ekstremiteyi etkileyen sonrasında diğer ekstremiteye yayılan, pelvis,karın ve toraksa yükselen uyuşmalar izlenir [26]; bununla birlikte duyusal belirtiler çeşitli dağılımda olabilir ve ekstremite, gövde, yüz ya da kombinasyonları şeklinde görülebilir.

Motor belirtiler, genellikle diğer belirtilerle birlikte olup, paraparezi, kuadriparezi, hemiparezi ve bir ekstremitede güçsüzlük şeklinde karşımıza çıkabilir. MS hastalarının% 30'undan fazlası, çoğunlukla bacaklarda orta ile şiddetli spastisiteye sahiptir [26].

Sık görülen belirtilerden biri optik nörittir. En sık karşılaşılan belirti, bir gözde subakut başlangıçlı görmenin azalması ve özellikle göz hareketleriyle artan periorbital ağrıdır. Hastalar bulanık veya çift görme, değişen renk algısı veya solukluk, sıcak duş sırasında veya fiziksel eforla oluşan görme bulanıklığından da şikayet ederler [9].

Ataksi, dizartri, baş dönmesi, dikkat ve konsantrasyon güçlüğü, bellek bozuklukları, yorgunluk ve mesane problemleri diğer sık görülen belirtileridir. Mesane disfonksiyonu, MS hastalarının %90'ından fazlasında ortaya çıkar ve hastaların üçte birinde inkontinans ataklarıyla sonuçlanarak sosyal yaşamda sıkıntıya yol açar [9].

MS'in ortaya çıkışı ise semptomların başlangıç tipine ve MS lezyonlarının yerine göre değişir. Relapsing Remiting Multipl Skleroz (RRMS)'e bağlı ilk atak, klinik izole sendrom olarak adlandırılır ve yaygın olarak akut unilateral optik nörit, mİyelit ve beyin sapı sendromu ile karşımıza çıkar. Böyle bir atağın klinik özellikleri arasında yaşın 40'ın altında olması, akut veya subakut başlangıç başlangıç göstermesi, 4 hafta içinde maksimum defisitin görülmesi ve spontan remisyon yer alır. Buna karşın, Primer Progresif Multipl Sklerozun (PPMS) başlangıcı, yavaş ve ilerleyen semptomlarla olur, çoğunlukla aylar veya yıllar içinde gelişen asimetrik paraparezi, progresif hemiparezi, serebellar ataksi ve nadiren görme bozukluğu veya demans ile karakterizedir [27].

2.1.5. Klinik Tipleri

Radyolojik İzole Sendrom: Hastalarda klinik belirti ve bulgu olmadan insidental olarak MS' i düşündürten MRG bulgularının saptanmasıdır. Ancak bir MS fenotipi olarak kabul edilmemektedir [28]. Nörolojik klinik bozukluk belirtileri göstermeyen MS'i düşündürten geçmişi ya da semptomları olmayan bireylerde beklenmedik bir şekilde MR'da boyutlarına, yerlerine ve morfolojilerine göre demiyelinizan plakları düşündüren lezyonların görülmesi ile radyolojik izole sendrom düşünülür [29] .

Klinik İzole Sendrom: MS hastalarının büyük çoğunluğunun hastalık başlangıcı kinik izole sendrom olarak adlandırılan tek bir atakla başlar. Klinik izole sendrom bir hastada; SSS'nin enflamatuar ve demiyelinizan bir bozukluğunu düşündürten bulgu ve belirtilerin olduğu ilk klinik atağı tanımlamak için kullanılır . Genellikle genç yetişkinlerde ortaya çıkar ve optik sinir, beyin sapı veya medulla spinalis tutulumu şeklinde atak gelişir [30]. Klinik izole sendrom teşhisi konan hastalarda MS gelişme riski artmıştır ve klinik olarak kesin MS' dönüşüm oranları %20 ile%75 arasında değişmektedir [31].

Ataklarla seyreden MS -Relapsing Remitting MS: MS hastalarının %85' inde görülen en yaygın MS fenotipidir. Ataklar ve atakları izleyen remisyonlarla karakterizedir. Ataklar arası hastanın kliniği stabildir ve hastalıkta ilerleme görülmez. Ataklar sırasında, enfeksiyon tablosu ve metabolik bozukluk olmaması ve atakların en az 24 saat sürmesi gerekmektedir. Atak sıklığının özürlülük progresyonunu artırdığı düşünülmektedir [28]. Patolojik olarak prevasküler lenfositik infiltrasyonla zengin inflamasyon alanları, demiyelinizasyon ve aksonal transeksiyon; bir relaps sırasında izlenir. Relapsın gerilemesi sırasında semptomların düzelmesi ise MS'in erken inflamatuar fazında aktif olan remiyelinizasyonu düşündürtmektedir [28, 32] .

Çalışmalarda hastalık tipinin; ataklarla beraber ilerleyici bir özürlülüğün geliştiği Sekonder Progresif MS (SPMS) formuna dönüşmesi %15-%30 ihtimal olarak belirlenmiştir [20].

Sekonder Progresif MS: Ataklar ve iyileşmelerle seyreden bir dönemin sonunda; iyileşmenin azaldığı özürlülüğün arttığı ikinci bir dönemin görüldüğü MS

tipidir. Tedavi edilmeyen RRMS hastalarının çoğu SPMS'e ilerler. RRMS başlangıcında daha ileri yaşta olmak, erkek cinsiyet, ilk atakların sık olması, atak sonrasında iyileşmenin tam olmaması, medulla spinalis tutulumunun olması gibi SPMS gelişimi için birkaç risk faktörü tanımlanmıştır [28].

Primer Progresif MS: MS hastaların yaklaşık %15'i, başlangıçtan itibaren primer progresif seyir gösterirler [20]. Tek bir atak ve takibinde progresyon fazının olduğu MS alt tipidir [33] . PPMS hastaların öncesinde radyolojik izole sendrom ile uyumlu MR bulgularının olduğu düşünülmektedir ki bu hastalarının % 10'unun primer progresif bir hastalık seyri geliştirmesi tablonun klinik olarak sessiz SSS lezyonlarından kaynaklandığı teorisini desteklemektedir[28].

Progresif faza geçişte; klinik ilerlemenin belirginleşmesinden önce görüntüleme yöntemleri ile gösterilen beyin, talamik veya spinal kord atrofisi gibi subklinik ilerlemenin oluştuğu düşünülmektedir [33]. Progresif seyir görülen SPMS ve PPMS'te kalıcı bir inflamasyon; atrofi ve nörodejenarasyon hakimdir.

2.1.6. Tanı

Multipl Skleroz tanısının konulabilmesi için klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulguları birleştirilerek tanı kriterleri oluşturulmuş ve bu kriterler zaman içinde geliştirilmiştir [34] .

İlk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiş ve bu kriterler klinik özellikler temelinde oluşturulmuştur. Tanıda temel prensip SSS'deki hastalığın klinik olarak zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi olmuştur. 1983 yılında Poser tanı kriterleri, Schumacher kriterlerinin yerini almıştır ve Poser kriterlerinde laboratuvar bulguları da yer almıştır. 2001 yılında Uluslararası Panelde McDonald kriterleri geliştirilmiştir ve bu tanı kriterlerinde MRG'nin katkısı artırılmıştır. McDonald kriterleri 2005 ve 2010 yılında revize edilirken 2010 yılında zamanda yayılım ve mekanda yayılım kriterlerininin gösterilmesine ve pediatrik, Asya ve Latin Amerika popülasyonlarında McDonald Kriterlerinin uygulanmasına odaklanılmıştır [35].

McDonald kriterleri son olarak ise 2017 yılında revize edilmiştir (Tablo 2.1). 2017 McDonald kriterleri, öncelikle klinik izole sendromlu hastalar için geçerli

olmaya devam etmekte ve SSS'deki lezyonların zaman ve mekanda yayılmasını değerlendirmek için neyin gerekli olduğunu tanımlamaktadır. Yapılan değişiklikler ise şu şekildedir; tipik klinik izole sendromlu ve klinik veya MRG'de mekanda yayılım kriterlerini karşılayanlarda, BOS'a özgü oligoklonal bantların varlığı MS tanısına izin verir. Semptomatik lezyonlar, supratentorial, infratentorial veya spinal kord sendromu olan hastalarda mekanda veya zamanda yayılımı göstermek için kullanılabilir. Son olarak da kortikal lezyonlar mekanda yayılımı göstermek için kullanılabilir (kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak mekanda yayılım kriteri olarak eklenmiştir). 2010 kriterlerinden farklı olarak semptomatik/asemptomatik lezyon ayrımı kaldırılmıştır. Tanıda hastalık tipinin ve aktif ve progresif olup olmadığının belirtilmesi önerilmiştir. PPMS'te 2010 kriterleri aynen korunmuş ancak semptomatik/asemptomatik lezyon ayırımı kaldırılmıştır.

Kriterleri daha da iyileştirmek için araştırmalarda, optik sinir tutulumuna, farklı popülasyonlarda doğrulamaya ve gelişmiş görüntüleme, nörofizyolojik ve vücut sıvısı belirteçlerinin birleştirilmesine odaklanmalıdır denilmiştir. [34].

Zamanda yayılım kriterleri; herhangi bir zamanda kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikte olması veya önceki MRG ile karşılaştırıldığında yeni bir T2 veya kontrast tutan lezyon olmasıdır. Mekanda yayılım ise MS için karakteristik bir veya daha fazla T2 lezyonunun periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord alanlarının ikisinde görülmesidir.

BOS'da oligoklonal band (OKB) varlığı ve IgG indeks yüksekliği MS tanısında önemlidir. 2017 McDonald kriterlerinde OKB pozitifliğinin ikinci klinik atak ya da MRG da ortaya çıkacak yeni bulgu yerine zamanda yayılımı destekler nitelikte kabul edilmiştir [36] [34].

Tablo 2.1. Multipl Skleroz tanısında 2017 revize McDonald kriterleri.

Atak sayısı	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2	≥2	Yok
≥2	1+öyküde başka bir alandaki lezyon ait atak	Yok
≥2	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
1	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı

MS:Multipl Skleroz SSS:Santral Sinir Sistemi BOS:Beyin Omurilik Sıvısı OKB:Oligoklonal Band MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme

Multiple Sklerozun tanısı konulurken benzer özelliklere sahip diğer hastalıkların dışlanılması gereklidir ve dışlanması gereken hastalık sayısı MS 'in heterojenitesi yüzünden oldukça geniştir. Ayırıcı tanıda MS ile ilişkili SSS'nin idiyopatik inflamatuar hastalıkları, SSS'de demiyelinizasyona neden olabilecek vasküler hastalıklar, herediter hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, granülamatöz hastalıklar, neoplastik/paraneoplastik hastalıklar ve metabolik hastalıklar düşünülmeli ve bu tanılara yönelik ek incelemeler yapılmalıdır.

2.1.7. Tedavi

Atak Tedavisi: MS relapsları, akut immün inflamatuar aktivite dönemlerini temsil eder. MS alevlenmelerinin zamanında tanınması ve tedavi edilmesi gerekir. Önerilen tedavi seçenekleri kortikosteroid, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve plazmaferezdir[37]. Metilprednisolonun uygulama şekli yaygın olarak 1gr/gün intravenöz, 3-10 gün olarak önerilmektedir (63). ACTH da atak tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ACTH'nin atak tedavisinde plaseboya göre etkili olduğu ancak intravenöz metilprednizolonun antiinflamuar etkisinin ACTH'dan daha güçlü olduğu gösterilmiştir[38]. Kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen atakların tedavisinde plazmaferez uygulanmaktadır.

Hastalık Modifiye Edici Tedaviler: T ve B lenfositler, makrofajlar, antikorlar ve kompleman sisteminin meydana getirdiği perivenüler infiltratın neden olduğu inflamasyona bağlı gelişen miyelin kılıfın hasarı ve aksonal yıkım MS'in patofizyolojisini oluşturur. Hastalık modifiye edici tedavilerin (DMT) etki mekanizması ise MS'in bu patofizyolojisi üzerinedir[39]. T hücre aracılı immun yanıtın rolü büyük olmakla birlikte B hücrelerinin de hastalığa başlıca katkıda bulunmasından ötürü B hücrelerini de hedef alan yeni tedaviler geliştirilmiştir.

Erken tedavinin MS tanısı konulduktan sonra başlanılması önemlidir. Kısa vadeli hedef, MRG lezyon aktivitesindeki azalmayı içerir. Uzun vadeli hedefler arasında ise SPMS gelişiminin önlenmesi yer alır [40]. Atakların önlenmesi, hastalık aktivasyonunun azaltılması ve özürlülüğün ilerlemesinin durdurulması tedavinin amaçlarıdır.

Enjektabl İmmünomodülatör İlaçlar

İnterferonlar: En eski MS immünoterapisi olan interferon β'nın; interferon β-1a ve interferon β-1b olmak üzere farklı formları vardır ancak izlem ve takipleri aynı yapılmaktadır. T hücre aktivasyon ve proliferasyonunda baskılama, proinflamatuar sitokin üretiminde azalma gibi etkileri vardır. Subkutan formu günaşırı ya da hafta 3 kez; intramuskuler formu haftada 1 kez uygulanmaktadır. En sık yan etkileri, baş ağrısı,miyalji,ateş,titreme ve grip benzeri semptomlar, yorgunluk,enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. Tam kan sayımı ,karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, tedaviye

başlamadan önce ve daha sonra düzenli olarak yapılmalıdır (6 ay boyunca her 3 ayda bir, ardından yılda bir) [41].

Glatiramer Asetat: Glatiramer asetat genel olarak olumlu bir risk-yarar profiline sahiptir. Yıllık relaps oranını ve beyindeki lezyonların aktivitesini azaltır. Kendine özgü antiinflamatuar ve nöroprotektif etki mekanizmalarıyla klinik olarak kesin MS veya klinik izole sendromlu hastalarda beyin atrofisini yavaşlattığı görülmüştür. Glatiramer asetat ile erken tedavi, klinik izole sendromdan klinik olarak kesinleşmiş MS'in başlangıç zamanını etkili bir şekilde geciktirir. Enjeksiyonla yeri reaksiyonu, flushing, göğüs ağrısı yan etkiler arasında daha sık görülenlerdir. Gebelik kategorisi B'dir [42]. Her gün 20 mg/sc veya haftada 3 kez 40 mg/sc uygulanmaktadır.

Oral Tedaviler

Teriflunamid: Teriflunomid de novo pirimidin sentezinde anahtar bir mitokondriyal enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı inhibe ederek, hücre ölümüne neden olmadan aktive T ve B lenfositlerinin proliferasyonunu azaltmayı sağlar. Hayvan deney çalışmalarından elde edilen sonuçlar, teriflunomid tedavisinin santral sinir sisteminde lenfosit infiltrasyonunda düşüşü, hastalık semptomlarında ve akson kaybında azalmayı ve nörolojik fonksiyonları korumayı sağladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmalar teriflunomidin terapötik bir fayda sağladığını ve klinik immün baskılamaya neden olmadığını tutarlı bir şekilde göstermiştir. Yaygın yan etkileri arasında saç dökülmesi, diyare, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, bulantı ve baş ağrısı bulunur [43]. 14mg /gün dozda oral olarak kullanılmaktadır.

Fingolimod: İmmünomodülatör bir ilaç olan fingolimod farmakolojik olarak, sfingozin-1 fosfat (S1P) reseptörlerinin selektif olmayan bir agonisti olarak ve reseptör down regülasyonunun indüksiyonu ile S1P1 alt tipinin selektif bir fonksiyonel antagonisti olarak hareket eder.S1P1, lenfosit hareketlerinin düzenlenmesi için çok önemli olduğundan, downregülasyonu, immun hücrelerin sekonder lenfoid dokulara yeniden dağıtılmasına neden olarak tükenmesine ve dolayısıyla immünosupresyona neden olur [44]. İlk dozdan sonra bradikardi görülmesi yaygın olduğu için 6 saat süren denetimli bir ilk doz gözlemi gereklidir. Maküler ödem yan etkisi nedeniyle tedaviden önce ve tedavi başlamasından sonraki 3-4. ayda oftalmolojik inceleme ve 6.ayda mümkünse optik koherens tomografi ile değerlendirilme gereklidir. Diabetes mellitus

veya üveit öyküsü, maküler ödem riskini önemli ölçüde artırır. Fingolimod tedavisinin karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya, solunum fonksiyon testlerinde bozulmaya yol açabileceği, bazal hücreli karsinom olgularına ve 20'den fazla progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakasına neden olduğu bilinmektir. Fırsatçı enfeksiyonların gelişme riski artar ve hastalar tedaviye başlamadan önce özellikle varisella-zoster virüsü antikorları açısından taranmalıdır. Fingolimod tedavisine başlamadan önce tam kan hücresi sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve varisella-zoster virüsü IgG dahil olmak üzere kan testleri kontrol edilmeli, ardından her 3 ila 6 ayda bir tam kan hücresi sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır[41]. Fingolimod 0,5 mg/gün dozda oral olarak kullanılmaktadır.

Dimetil fumarat: Dimetil fumarat, T hücrelerini etkileyerek, T helper 2 hücrelerine kaymaya yol açar ve dolaşımdaki olgun bellek B hücrelerinin sayısını azaltır. Antiinflamtuar etki yanında antioksidan ve sitoprotektif etki de gösterir [45]. Bu tedaviye bağlı nadir PML vakaları bilinmektedir ve özellikle tedavinin ilk yılında, lenfopeni için dikkat ve izlem gerektirir [46]. Ateş basması, bulantı, karın ağrısı sık görülen yan etkilerdir. Başlangıç dozu 2*120mg olup 1 hafta sonra2*240 mg/gün dozuna çıkılması önerilmektedir.

Kladribin: Kladribin, doğal immün sistem hücreleri üzerinde büyük bir etki yapmadan periferik lenfositleri seçici olarak tüketen bir pürin nükleosit analoğudur ve esas etkin olduğu grup bellek B hücreleridir. İmmün yenileyici tedavi olarak kabul edilmektedir ve kladribin, uzun vadeli immünsupresyonla sonuçlanan diğer idame immünosupresif tedavilere kıyasla kısa vadeli bir immünosupresan görevi görür. Önemli yan etkisi lenfopenidir ve herpes zoster enfeksiyonu ile malignite riskinde artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [47].

Monoklonal Antikorlar

Ocrelizumab: Ocrelizumab, RRMS veya PPMS tedavisi için onaylanmış humanize anti-CD20 monoklonal antikorudur. Relaps oranlarını ve özürlülük progresyon riskini azalttığı görülmüştür. En sık yan etkileri infüzyonla ilgili reaksiyonlar ve enfeksiyonlardır. Önerilen doz, intravenöz olarak uygulanan 6 ayda bir 600 mg'dır (ilk doz için iki kez 2 hafta arayla 300 mg infüzyon, sonrasında 600 mg infüzyon) [48].

Natalizumab: Natalizumab bir lenfosit yüzey proteini olan α4β1 integrini hedefleyen monoklonal antikordur ve RRMS tedavisinde kullanılır. 28 günde bir intravenöz 300 mg olarak uygulanır. Relaps oranını ve özürlülük artışını önemli ölçüde azaltır. Kullanımını olumsuz yönde etkileyen en önemli durum JC virüs ilişkili ölümcül bir SSS demiyelinizan hastalığı olan PML riskidir [49]. Bu nedenle tedaviye başlanılmadan önce ve düzenli olarak JC virüs antikor testi yapılmalıdır. Öncesinde kullanılan immünsupresyon tedaviler, JC virüs antikor seviyesinin yüksek olması ve uzun tedavi süresi PML riskini artırmaktadır. Natalizumab tedavisi sırasında ve sonrasında en az 6 ay boyunca hastalığın radyografik belirtilerinin düzenli olarak izlenmesi önerilir. Diğer sık yan etkiler baş ağrışı, yorgunluk, alerjik reaksiyonlardır[41].

Alemtuzumab: Alemtuzumab, T ve B lenfositler, monositler, makrofajlar ve eozinofiller dahil olmak üzere birçok immun hücre tipi tarafından ifade edilen bir yüzey molekülü olan CD52'ye bağlanan humanize bir monoklonal antikordur [50]. Alemtuzumabın yüksek tedavi etkinliği olmakla birlikte önemli risklerle de ilişkili bulunmuştur. En sık yan etkileri infüzyon ilişkili reaksiyonlar, enfeksiyonlar, sekonder otoimmun hastalıklar ve malignitedir [51]. İlaç ilk uygulanışında 5 gün arka arkaya ;1 yıl sonrasında 3 gün arka arkaya intravenöz infüzyon ile uygulanır.

2.2. Multipl Skleroz ve Yorgunluk

Yorgunluk, MS hastaları arasında en sık bildirilen semptomdur ve hastaların yaklaşık % 80'nini etkiler [52]. Yorgunluğun tanımının yapılabilmesi ve klinik önemin anlaşılması önemlidir. Yorgunluk, 'hasta veya bakıcısı tarafından gözlemlenen, günlük olağan ya da yapılması istenilen aktivitelere karşı fiziksel ve mental enerji eksikliğidir' şeklinde tanımlanabilir [53]. Yorgunluğun farklı tanımları da mevcuttur; herhangi bir şeye gönüllü olarak çabayı başlatmada ve sürdürmede zorluk; yapılan işle orantısız aşırı halsizlik hissi; durumlarla başa çıkmakta motivasyon kaybı şeklinde tanımlamalar yapılabilir[54].

Gün içinde artan halsizlik, bitkinlik hissi ve aşırı yorgunluk hastanın günlük yaşam kalitesini ciddi anlamda etkilemektedir. İş saatlerinde verimliliğin azalması; erken emeklilik zorunluluğunun ortaya çıkması, işsizlik ve öz saygının azalması gibi

olumsuz sosyal ve ekonomik sonuçlarla birlikte düşük yaşam kalitesine neden olmaktadır[55].

MS'teki yorgunluk, primer ve sekonder yorgunluk olarak ikiye ayrılabilir. Primer yorgunluk, ortada bu duruma yol açabilecek görünür bir neden olmadan meydana gelen, hastalık sürecinin sonucu olan yorgunluğu ifade eder ve MS'e özgüdür. Sekonder yorgunluk ise MS ve diğer hastalıklarla ilişkili olabilecek eşlik eden durumların bir sonucudur [56]. Depresyon, ısıya duyarlılık, sıcaklık artışı ve uykusuzluk yorgunluğu tetikleyen durumlardır. Uyku bozuklukları ve yorgunluk arasındaki ilişki aynı zamanda noktüri, idrar inkontinansı, ağrı ve bacak spazmları gibi faktörlere de bağlıdır[57].

PPMS ve SPMS hastalarında, RRMS hastalarına göre yorgunluk daha yaygın ve daha şiddetli görülmektedir [58]. Yapılan çalışmalar, ataklarla giden ancak stabil olan MS hastalarının yine ataklarla giden ama özürlülük durumu kötüleşen hastalara göre daha az yorgunluğa sahip olduklarını ve bunun aktif hastalıkla ilişkili olabileceğini göstermiştir [59].

Yorgunluğun altında yatan patofizyolojik mekanizmalar net olmamakla birlikte yorgunluğa yol açabilecek başlıca nedenler; nöroendokrin değişiklikler, inflamasyon, global beyin atrofisi, gri cevher ve beyaz cevherde yapısal ve fonksiyonel lezyonlar olarak düşünülmektedir.

Yorgunluğun oluşmasında rol alan nöroendokrin değişikliklere bakıldığında, MS'te hipotalamusun yaygın olarak etkilenmesi sonucunda buradaki lezyonlara bağlı olarak hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksın çalışmasının da bozulduğu bilinmektedir [60]. Bu nedenle çalışmalarda MS'te görülen yorgunluk ile HPA aksının düzensizliği arasındaki ilişki de incelenmiştir. Hipotalamus fizyolojik veya stresli durumlar varlığında CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) salgılayarak anterior hipofiz bezinden ACTH salgılatır; ACTH da adrenal bezleri uyararak kortizol üretimini sağlar. Kortizol, ACTH ve kortikotropin benzeri ara lob peptidi (CLIP, α-, β-, γ-MSH (melanosit stimule edici hormon) gibi diğer melanokortinler HPA aksında yer alan hormonlardır. HPA aksı; vücudun strese tepkisini düzenleyen nöroendokrin bir yol olup bu aksın düzensizliği ile yorgunluk semptomları ile başvuran MS hastalarındaki ilişki incelenmiştir [61]. MS ile ilişkisi olmayan kronik yorgunluk

sendromu olan hastalarda HPA aks aktivitesinin azaldığı bilinirken MS'i olan yorgun hastalarda bu aksın aktivitesinin arttığı görülmüştür. Bu nedenle, MS'te gözlenen yorgunluk ve HPA aks ilişkisi, kronik yorgunluk sendromunda görülenden farklı bulunmuştur [61]. Kronik yorgunluk sendromundaki HPA hipoaktivitesi yorgunluğun şiddetiyle de korelidir [60]. MS hastalarında ise kontrol grubuyla kıyaslandığında HPA aksında bir hiperaktivite görülmektedir, ancak HPA aksının artan aktivitesinin MS hastalarında yorgunlukla ilişkili olup olmadığı konusunda çalışmalar net ayrımı yapamamaktadır. Çalışmaların çoğunda yorgun olan MS hastalarında, yorgun olmayan MS hastalarına göre HPA aksındaki negatif feedbackin bozulmasına bağlı hormonların salınımda artış sonucu kanda daha yüksek ACTH, kortizol, α-MSH ve daha düşük dehidroepiandrosteron (DHEA) ve CLIP seviyelerinin saptandığı görülmüştür, ancak bazı çalışmalarda ise bu ölçümler yorgun ve yorgun olmayan MS hastaları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Gottschalk ve ark. yorgunluğu olan MS hastalarında yorgunluğu olmayan hastalara göre daha yüksek ACTH konsantrasyonları ve HPA aksında yüksek aktivite tespit etmişken [62] Heesen ve ark. böyle bir ilişkiyi yorgunluk ve HPA aksı arasında bulamamışlardır [63]. Ancak Gottschalk ve ark. sadece tedavi edilmemiş RRMS hastalarını çalışmaya dahil etmişken Heesen ve ark. immünoterapi alan miks MS hastalarını çalışmaya dahil etmişlerdir [64]. Burada devreye hastaların immünmodülatör tedaviler alıp almadığı girmektedir. Çünkü immünmodülatör tedavi sitokin düzeylerini değiştirir; ancak sitokinler HPA aksı üzerinde etkilidirler. MS hastalarında yükseldiği bilinen proinflamatuar sitokinler hem HPA aksında değişikliklere hem de yorgunluğa neden olabilir. Yüksek proinflamatuar sitokin seviyelerinin MS'te HPA aksının hiperaktivitesine yol açabileceği savunulmaktadır. Çalışmalarda herhangi bir tedavi almayan MS hastalarında ACTH seviyesi; yorgun hastalar arasında yorgun olmayanlara göre daha yüksek değerlendirilmiştir. MS klinik tipleri arasında özellikle progresif MS hastalarında HPA aksının aktivitesinin artığı görülmüştür. Ancak artmış HPA aktivitesinin daha çok kognitif bozulma ve dizabilite ile ilgili olduğu düşünülmüş, yorgunluk ve depresyon arasında yine bir ilişki olmakla beraber daha zayıf belirlenmiştir. Ancak RRMS'li hastalarda da yine yorgunluk şiddeti ile, ACTH seviyeleri ve artmış HPA ekseni aktivitesi arasında korelasyon görülmüştür. Özellikle uyanmadan sonra fizyolojik olarak ortaya çıkan kortizol artışı (kortizol uyanma yanıtı)

artmış gibi görünmektedir[60]. MS hastalarında serum DHEA seviyelerini ele alan çok çalışma olmamakla birlikte, yorgun hastalarda yorgun olmayanlara gören bu hormanların seviyelerinin daha düşük olduğu ve DHEA hormon replasmanının ardından yorgunluk iyileşmesinin elde edildiği tespit edilmiştir[65].

Hipotalamus homeostazı düzenlemek ve korumakla da görevlidir. Lateral hipotalamustan; oreksin A (hipokretin 1) salgılanır. Uyanıklığı sağlayan, uyanıklık-REM-nonREM durumunu stabilize eden bir hipotalamik peptid olan oreksin A; motivasyon, enerji ve sirkadiyen ritimle ilişkilidir. MS'te görülen nöroinflamasyonun, oreksin A'yı etkileyebileceği gözlenmlenmiştir. MS hastalarında BOS'da düşük seviyede saptanan oreksin A'nın hastalarda görülen uyku bozuklukları ve yorgunlukla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [65].

MS ile ilişkili yorgunluğun, SSS nörofizyolojisindeki sitokinlerin tetiklediği değişikliklerden kaynaklanan bir tür inflamasyonun tetiklediği hastalık davranışı olabileceği hipotezi öne sürülmüştür [66]. Yorgunlukla sitokin seviyelerinin arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Malekzadeh ve ark. yaptığı çalışmada proinflamatuar sitokinlerden IL-6 'nın MS ile ilişkili yorgunluğun patofizyolojisinde rolü olduğunu göstermiştir[67]. Flachenecker ve ark. nın yaptığı sitokin mRNA ekspresyonların ölçüldüğü çalışmada ise özellikle TNF- α'nın yorgunluğun inflamatuar sürecinde rolü olduğu gösterilmiştir [68]. Bu konu üzerine yapılan birçok çalışma arasındaki farkın nedeni olarak da hastalığın seyri sırasında proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin seviyelerinin dalgalanması ve hastalığı modifiye edici tedavilerin sitokin ekspresyonunu etkilemesinin yer aldığı düşünülmektedir [65]. Genel olarak ise proinflamatuar sitokin yüksekliğinin MS'te görülen yorgunlukla ilişkili olduğu düşünülmektedir. TNF α , IFN γ, IL6, lenfotoksin-α, IL-2, IL-1 proinflamatuar sitokinler olup bu sitokinlerin salınımın artmasıyla yorgunluk hissinin artması koreledir ve aynı zamanda atak sırasında hastaların yorgunluk hissindeki artış; ataklar sırasında proinflamatuar sitokinlerin artmış aktivasyonu ile ilişkili olabilir [66]. Homeostazda ve interosepsiyonda görev alan insula, anterior singulat korteks ve hipotalamus gibi bölgelerde sitokin aracılı inflamatuar süreçlerin sonucu olarak bu bölgelerin aktivasyonunda gerçekleşen değişikliklerin de yorgunlukla ilişkisi olduğu düşünülmektedir[66] . MS'te verilen hastalık modifiye edici tedavilerin yorgunluluğun giderilmesi üzerine etkileri

araştırılmaktadır. Hastalık modifiye edici tedaviler arasında natalizumab,glatiramer asetat ve interferon beta tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada yorgunluğun görülme sıklığı ve şiddetinin natalizumab tedavisi altında diğer tedavilere göre daha düşük olduğu ortaya konulmuştur [69]. Bir diğer yapılan çalışmada ise glatiramer asetat ile tedavinin yorgunluk semptomunda önemli bir iyileşme sağladığı üzerinedir [70]. Böylelikle hastalık modifiye edici tedavilerin proinflamatuar sitokin seviyeleri üzerine etkisi ve inflamatuar ortamı düzenlemesi nedeniyle yorgunluk üzerine etki ettiği söylenebilir.

Beyaz ve gri cevher lezyonları; bölgesel veya global beyin atrofisi de yorgunluğun patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır.

Yorgunluğun önemli bir nedeni olarak; beyaz cevherdeki dağılmış lezyonların beyin fonksiyonlarında global bozulmaya yol açtığı düşünülmektir [71, 72]. Buradaki lezyon yükü kadar lezyonların beyaz cevherdeki lokalizasyonları da önem taşır. Beyaz cevherdeki lezyonların sonucu olarak demiyelinize sinirlerdeki aksiyon potansiyellerinin iletiminin azalması, aksonal iletim hızının azalmasıyla sinaptik bağlantıların azalması; beyaz cevher lezyonları ile yorgunluk arasındaki ilişkiyi anlamaya yöneliktir[54]. Beynin motor planlama ve yürütücü işlevlerden sorumlu bölgeleri arasındaki bağlantılarında kopukluk meydana gelmesi yorgunluğu açıklamaya yönelik diğer bir nedendir ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerle saptanan beyaz cevher değişikliklerinden özellikle anterior talamik yol ve anterior internal kapsüldeki değişikliklerin yorgunlukla ilişkili olduğu bulunmuştur [54, 73].

Serebral korteks ve gri cevher lezyonları da MS yorgunluğunun patogenezinde önemli rol oynar. Serebral gri cevherdeki fonksiyonel ve yapısal değişiklikler yorgunlukla ilişkili bulunmuştur ve özellikle frontal korteks ve bazal ganglionlardaki değişiklikler yorgunluğun oluşması için önemlidir. Yorgunluğu olan MS hastalarında frontal kortekste gri cevher yoğunluğunun azaldığı, frontal korteks ve talamusta hipometabolizma ve atrofi meydana geldiği gözlenmiştir[74]. Bununla birlikte insular korteks ve anterior singulat korteksteki gri cevher lezyonları yorgunlukta önem taşır ki bu bölgeler hipotalamusla birlikte interosepsiyon için de önemlidir.

Çalışmaların çoğu global beyin atrofisi ve MS ile ilişkili bilişsel ve motor yorgunluk arasında da bir ilişki olduğunu göstermiştir. Örneğin, bilişsel yorgunluk,

kortikal ve subkortikal gri cevher, beyaz cevher ve korpus kallozumdaki atrofi ile ilişkili değerlendirilmiştir. Bazı voksel bazlı morfometri çalışmalarında yorgunluk ile bölgesel atrofi arasındaki ilişki gösterilmek istenmiştir. Talamus, striatum, bazal ganglion, akkümbens, forceps majör gibi sağ hemisferik derin yapılarda ve sağ inferior temporal girus, sol süperior frontal girus, presantral girus, frontal ve parietal loblar, sol santral sulkus ve posterior parietal korteks gibi yaygın kortikal alanlardaki bölgesel atrofi ile yorgunluk arasındaki ilişki gösterilmiştir [75, 76].

MS ilişkili yorgunlukta makroyapısal değişiklikler; frontal, temporal,parietal ve insüler korteksler; bazal ganglionlar, talamus, nücleus akkumbens ,hipotalamus , amigdala, hipotalamus ve serebellumla ilişkilendirilmiştir [77]. Mikroyapısal değişikliklere gelindiğinde ise difüzyon tensör görüntüleme ve MR Traktografi kullanılarak MS'te yorgunluğa neden olan mikroyapısal değişiklikler ortaya çıkarılmak istenmiştir. Difüzyon tensor görüntüleme difüzyonun yöne bağımlı etkilerini ortadan kaldırarak saf difüzyon görüntüsü sağlayan ve serbest protonlarının difüzyon hareketlerinden içinde bulundukları mikroçevreyi tanımlamak için kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Traktografi ise elde edilen tensör verilerinden beyaz cevherin ve beyaz cevherdeki yolakların 3 boyutlu görüntülenmesini sağlayan yöntemdir. Bu yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalar frontostriatal ve parietostriatal ağlarda, sol frontal ve sağ temporal beyaz cevherde, singular girusta ve sol talamo-frontal yollarda MS yorgunluğu ile beyaz cevher bütünlüğü arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [76]. Yapılan bir çalışmanın sonucunda ise mikroyapısal değişiklikler incelendiğinde singular-postkomissural-striatotalamik yollardaki hasar hem yorgunluk hem de depresyon gelişiminde önemli bulunurken ventromedial prefrontal korteks-prekomissural-striatal yollardaki hasar sadece yorgunluk ile ilgili bulunmuştur [78].

Özellikle belirtilmelidir ki yorgunluk; talamus, striatum ve korteks arasında özellikle de frontal lob arasındaki bağlantıların bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir[79]. Yorgunlukta bazal ganglionların önemli bir yeri olmakla birlikte özellikle striatumun bozulmuş motor ve nonmotor bağlantıları yorgunluğun ana nedenlerinden biri olarak öne sürülmüştür [80] . Bu gölgelerdeki lezyonlar ve inflamasyon sonucunda gelişen disfonksiyon, fonksiyonel ve anatomik lezyonlara bağlı frontotalamik yolların etkilenmesi yorgunluğa neden olmaktadır. Kortikostriato-talamokortikal yapının

önemi burada devreye girer. Striatotalamofrontal ağa ait liflerdeki bağlantı kopukluğu bazal ganglionlara, talamus ve frontal kortekse giden yollarda bozulmaya yol açacağı için bu döngü MS'teki santral yorgunluğun açıklanmasında önemlidir. Ayrıca talamusun medial ve anterior nükleuslarını frontal loba bağlayan talamokortikal lifleri içeren anterior internal kapsül hasarının da yorgunlukla aynı şekilde ilişkisi vardır[73]. Bir diğer bölge olan korpus kallozumdaki hasarın sağ ve sol kortiko-striato-talamo-kortikal bağlantıların arasında kopukluğa yol açarak bu tabloya neden olabileceği düşünülmektedir. Amigdala,hipotalamus ve serebellum hasarı da kortiko-striato - talamo-kortikal yapılara bağlantıları nedeniyle yorgunlukla ilişkilendirilebilir[77]. Yorgunluğu olan MS hastalarında difüzyon tensor görüntülemesinde anormalliklerin sadece frontal yollarla sınırlı kalmadığını gösteren bir yapıda forceps majördür. Forseps majör, oksipital lobları birbirine bağlayan ve orta hattı korpus kallozumun spleniumundan geçen bir beyaz cevher lif demetidir. Bu yapının aynı zamanda MS'teki yorgunlukla ilişkili olan korpus kallozumun arka kısmı aracılığıyla oksipital lobla kallozal bağlantılar içermesi de önemlidir [79].

MS lezyonlarının beyin sapı tutulumuna bağlı olarak beyin sapındaki noradrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik çekirdeklerin lezyonlarında; korteks ve bazal gangliyonlara bu nörotransmitterlerin sunumu azalacağı için motivasyon kaybı, ruh halindeki çöküş karşımıza yorgunluk olarak çıkacaktır[54]. Nukleus akkumbensten de; amigdala, prefrontal korteks ve ventral palliduma dopaminerjik projeksiyon yapan dopaminerjik nöronlar bulunur ve beynin ödüllendirme sistemini oluştururlar. Bu devreye ait bir yapı olan nukleus akkumbensteki atrofi varlığı yine yorgunlukla ilişkilendirilmiştir çünkü motivasyon ve ödülden sorumlu bir yapı olup çalışmasındaki bozukluk motivasyon ve çaba kaybına yol açarak yorgunluğa neden olur[79] Striatal afferentlerin de çoğu glutamaterjik ve dopaminerjik olup; bu bağlantılardaki kopukluk glutamaterjik ve dopaminerjik transmisyonun dengesizliğine yol açarak da yorgunluğun patofizyolojisinde yer alır. Serotoninerjik ve noradrenerjik sistemler de yorgunluğun patofizyolojisinde rol oynayabilir. Raphe nükleustan serotonin ve lokus coeruleustan noradrenalin salınır. Her iki yapı da hipotalamusa, bazal ön beyine ve serebral kortekse projeksiyon yapar ve buradaki kopukluk yine yorgunlukla ilişkilendirilir[77].

Yorgunluğa yaklaşımda ilk adım; primer yorgunluğun doğru tanımlanması ve sekonder yorgunluktan ayırt edilmesidir. Sıcaklık artışı, MS semptomlarını artırmakla beraber yorgunlukla karakterize atakları tetikleyebilir. Enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, metabolik hastalıklar, elektrolit bozuklukları ve dehidratasyon sekonder yorgunluğun nedenleri arasında yer alır. MS'e bağlı yorgunluğun yönetimi için hastalar yorgunluğa yol açabilecek insomnia, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, huzursuz bacaklar sendromu gibi uyku bozukları açısından sorgulanmalıdır. Yorgunluk, depresyon ve kognitif bozukluk arasında altta yatan ortak bir mekanizmayı düşündürten bir ilişki bulunmaktadır. Yorgunluğun kognitif bozulmaya katkısı konusunda birçok tartışma sürmekle birlikte özellikle dikkat ve bellek üzerinde bozulmayla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Depresyon ve yorgunluk birbirini tetikleyebilen ya da örtüşen iki semptom olmakla birlikte depresyon ve duygu durum değişikliklerinin tanınması önemlidir. Yeni başlayan yorgunluğun bir MS atağının habercisi olduğu da bilinmelidir[81].

Yorgunluğun tanısının konulup ölçülmesinde, şiddetinin belirlenmesinde ve sonrasında tekrar değerlendirilebilmesinde bazı ölçekler ve testler kullanılmaktadır. Fatigue Assessment Scale (FAS), Fatigue Severity Scale , Fatigue Impact Scale, Modified Fatigue Impact Scale , Fatigue Descriptive Scale, Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions, Visual Analogue Scale for fatigue; yorgunluğun ölçülmesinde kullanılan ölçeklerdir [81-83] . Bu ölçekler ile yorgunluğun fiziksel, kognitif ve psikososyal yönleri gibi farklı yönlerini de değerlendirmek mümkündür.

Yorgunluğa yaklaşımda farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahaleler yer alır. Öncelikle her birey için uygun farmakolojik olmayan müdahaleler belirlenmelidir. Bu müdahaleler genel olarak fiziksel, psikolojik, bilişsel ve miks yaklaşımlara ayrılabilir.

Fiziksel müdahaleler; aerobik, germe, güçlendirme ve denge gibi standart egzersizleri, bisiklete binme ,yürüyüş bandı kullanma, ev tabanlı egzersizler, aşamalı dayanıklılık egzersizleri, su egzersizi, vestibüler rehabilitasyon programı, tırmanış, inspiratuar kas eğitimi ve yogayı içermektedir [84]. Egzersiz terapisi yoluyla yorgunluğun azaltılması hedeflenmektedir. Egzersiz tedavisinin, MS hastalarında atak riskini artırmadan yorgunluğun tedavisinde orta derecede etkili olduğu bilinmektedir.

Yapılan bir çalışmada yürüme bandı, bisiklete binme, suda koşu programı gibi dayanıklılık egzersizleri, hem dayanıklılık hem de kas gücü üzerine yapılan miks egzersizler, hipoterapi, denge eğitimi, yoga, inspiratuar kas eğitimi, motor öğrenme, tırmanış ve robot yardımlı yürüyüş eğitimi gibi diğer tip egzersiz programları, üst ekstremite, alt ekstremite ve dengeyi güçlendirmeye yönelik motor güçlendirme egzersizleri ve yürüme dayanıklılığını artırmaya yönelik göreve yönelik egzersizler hastalara uygulanarak karşılaştırılmak istendi. Çalışmanın sonucunda ise dayanıklılık egzersizleri, miks ve yoga tipi egzersizlerin ve kas güçlendirme ve göreve yönelik egzersizlere göre daha etkili olduğu bulunmuştur[85].

Psikolojik ve bilişsel yaklaşımlar; bilişsel davranışçı terapi, enerji tasarrufu eğitim programları, yorgunluk yönetimi ve farkındalık müdahalesini içerir. Bilişsel davranışçı terapi, MS hastalarının yorgunluk seviyelerini iyileştirmek için davranışlarını ele almayı amaçlamaktadır. Davranışsal terapiler gün içinde dinlenmeyi planlamak, gevşeme teknikleri, günlük yaşam aktivitelerini uyarlayabilmek, günlük işler sırasında enerji verimliliği ve etkinliği sağlamak için organizasyon yapabilmek üzerinedir. Vücut ısısında aşırı bir artışı önlemek için dış sıcaklığı kontrol etmek de bu tedavi yöntemlerine bir örnektir. Diğer davranış stratejileri, uzun görevler sırasında enerjiyi koruyabilmek için duruş ve pozisyon kontrolünü sağlamak ve alkol ve sigara tüketimini sınırlandıran yaşam tarzı değişikliklerini benimsemeyi içerir. Enerji tasarrufu eğitim programları ve yorgunluk yönetimi ise, iş basitleştirme, emek tasarrufu ve ergonomik ekipman kullanımı gibi farklı stratejilerin uygulanması ile hastanın enerji tasarrufu yapmasına ve günlük iş, ev ve boş zaman aktivitelerinde sistematik bir yolla değişikliklerin yapılmasına yardımcı olmaya çalışan yaklaşımlardır. Son olarak ise bilinçli ve yargılayıcı olmayan farkındalığının sağlanmasına yönelik müdahaleler yorgunluğun yönetiminde önemli yer alır. [81, 86].

Yorgunluğun farmakolojik müdahale ile de tedavi imkanı vardır. Antiviral bir ajan olan amantadin, MS'te yorgunluğun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu farmakolojik ajanın, MS yorgunluğunu tedavi etmesinin altında yatan mekanizmalar net olmamakla birlikte bazal gangliyonlardan endojen dopamin salınımını sağlayarak nonpesifik bir santral stimülatör olarak işlev gördüğü düşünülmektedir[87]. Uyku bozukluklarından kaçınmak için günün erken saatlerinde

günlük 100 ila 200 mg alınmalıdır. Yan etkileri ise, livedo retikülaris, ortostatik hipotansiyon, periferik ödem, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, uykusuzluktur[56].

Asetil L-karnitin yağ asitlerinin sitozolden mitokondriyal matriksine taşınmasında anahtar rol oynayan bir aminoasit türevidir. Lipid metabolizmasında yer alarak mitokondriyal enerji üretimini sağlamaktadır. MS hastalarında yorgunluk üzerindeki etkisini enerji metabolizmasını iyileştirmesi ve uyarıcı nörotransmitter seviyesini artırmasıyla yaptığı düşünülmektedir[88].

Modafinil, narkolepsi, gündüz aşırı uykululuk, obstrüktif uyku apnesi gibi uyku bozukluklarında kullanılabilen uyanıklığı artıcı bir ajandır. Mekanizmasının, frontal lobdaki normal kortikal aktivitede artışa yol açması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Normal uyanıklığın düzenlenmesini kolaylaştırdığına ve yorgunluğu tedavi etmek için kullanılan diğer amfetamin benzeri ilaçlara kıyasla daha düşük bir kötüye kullanım potansiyeline sahip olduğuna inanılmaktadır. En sık yan etkileri; rinit, diyare, sırt ağrısı ve anksiyetedir[89]. Dozaj, her sabah 200 mg ile 400 mg arasında değişir.

Pemolin, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozuklukları için yaygın olarak kullanılan bir santral sinir sistemi stimülanıdır. Dozu, günlük 37.5 mg ile başlar ve kademeli olarak 1 haftalık aralıklarla 18.75 mg artırılabilir. Önerilen maksimum günlük doz 112.5 mg'dır. Yan etkileri arasında hepatik disfonksiyon, insomnia, konvülsif nöbetler, halüsinasyonlar, diskinetik hareketler, anormal okülomotor fonksiyon, baş dönmesi,sinirlilik, baş ağrısı, uyuşukluk, anoreksia, mide bulantısı ve karın ağrısı vardır[56].

Aspirin ise yorgunluk tedavisinde etkili olabileceği düşünülen diğer bir ajandır. Ancak bu etkiyi direk ya da dolaylı yoldan mı yaptığı tartışmalıdır. Nöroendokrin ve otonomik yanıtların neden olduğu değişiklikler yoluyla hipotalamik yolda değişikliklere neden olabilir aynı zamanda da sitokin yanıtında farklılıklara neden olabilir. Bununla birlikte ağrı azalması gibi diğer semptomlarda yarattığı değişiklikler yorgunluğun azalmasına katkıda bulunur[55].

4-aminopiridin ve 3,4-diaminopiridin, internodal potasyum kanallarını bloke ederek demiyelinize aksonlar tarafından iletimi iyileştirir. MS ile ilişkili yorgunlukta

yararlı olabilecekleri düşünülmektedir ancak her ikisinin de dar bir terapötik aralığa sahip olduğu ve nöbet, bilinç bozuklukları dahil olmak üzere birçok yan etkiyle ilişkili olduğu bulunmuştur[81].

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi enerji veren antidepresanlar, depresyonla ilişkili gündüz yorgunluğunun tedavisinde, yararlı olabilir. Sedatif antidepresanlar uyku hijyenini, uykuya yeniden dalmayı ve uyku-uyanıklılık döngüsünü düzenleyerek enerjiyi artırabilir ve yorgunluğu azaltabilirler[81].

2.3. Multiple Skleroz ve Kognitif Bozukluk

MS hastalarında kognitif bozukluk görülme oranı yaklaşık %34 ile %65 arasında değişmektedir. Kognitif bozukluk, hastalarda günlük yaşam üzerinde önemli bir etki yaratan; bazen ihmal edilmekle birlikte yaygın görülen bir semptomdur[90].

MS hastalarında bilgi işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler, çalışma belleği, uzun süreli bellek, vizyospasyal işlevler ve sosyal işlevsellikle ilgili çeşitli kognitif alanlarda bozulmalar meydana gelebilir[91]. En sık etkilenen alanlar ise bilgi işleme hızı, epizodik bellek, karmaşık dikkat ve yürütücü işlevlerdir [92].

Hastalığın tüm alt tiplerinde ve tüm evrelerinde kognitif bozukluklar görülmekle birlikte en sık SPMS hastalarında görülmektedir. Klinik alt tiplere göre görülme sıklığı yaklaşık olarak klinik izole sendromlu ve radyolojik izole sendromlu hastaların %20-25'inde; RRMS hastalarının %30-45' inde; SPMS hastalarının ise %50-75'inde görülmektedir. PPMS'te ise hastaların az kısmını oluşturması, çalışma örnekleminin küçük olması nedenli görülme sıklığı değişmektedir[90]. Hastalık tipi ne olursa olsun, artan özürlülük seviyesi ve daha uzun hastalık süresi kognitif kötüleşmeyi artırır. Yaş ise kognitif semptomların gelişmesinde ve ilerlemesinde ayrıca önemlidir. Artan yaşla birlikte kognitif problemlerde artar ve 65 yaş üstü MS hastalarında %90'a varan oranlarda görülür[91].

Birçok çalışma MS hastalarında en çok bilgi işleme hızının azaldığını ve hastaların yaklaşık %20-50' sinin etkilendiğini göstermektedir. Bilgi işleme etkinliği; çalışma belleği ve işleme hızından oluşur. Çalışma belleği, beyindeki bilgiyi kısa bir süre için korumak, işlemek ve biçimlendirmekten sorumlu olan süreci içerirken; işleme hızı bu bilgiyi işlemenin maksimum hızına işaret eder [93, 94]. İşlem hızını

değerlendirmek için kullanılan testler arasından SDMT (Symbol Digit Modalities Test) görsel işitme hızını değerlendirirken, PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) işitsel işleme hızını değerlendirir[92].

Bellek bozuklukları MS hastalarında sık görülür ve vakaların çoğunda çalışma belleği ve öğrenme, geri çağırma ve hatırlamadan sorumlu uzun süreli bellek etkilenir [94]. Bazı araştırmalar; sorunun uzun dönem depolama bilgilerini alamamasında olduğunu öne sürerken diğer çalışmalar da yeni bilgi edinmede güçlük olduğunu; başlangıçtaki öğrenme zorluğuna bağlı olarak hastaların daha çok tekrara ihtiyacı olacağını öne sürmektedir. Hastalara bilgiyi işlemesi ve kodlaması için daha çok zaman verilirse sonuçların belirli ölçülerde iyileşebileceği düşünülmektedir. Yeni bilgi edinmedeki zorluğun altında da bilgi işleme hızının yavaşlaması, yürütücü fonksiyonlardaki bozukluklar ve duyu bozuklukları yer alır[92, 95]. Bu alanı değerlendiren testler; SRT (Selective Reminding Test), CVLT (California Verbal Learning Test) ve SPART (Spatial Recall Test)' dır[92].

Dikkat bozukluğunun MS hastalarının yaklaşık %12-25'ini etkilediği görülmektedir. Dikkat, uyanıklık ve tetikte olma gibi farklı süreçleri birbirine bağlayan bir kognitif alandır. Anlık bellek ya da çok kısa süreli bellek olarak düşünülen basit dikkat becerisi etkilenmekle birlikte tipik olarak karmaşık dikkat etkilenmektedir. Karmaşık dikkat, dikkatin sürdürülmesini temel alır; bu nedenle hastalarda dikkatin sürdürülmesinde bozulma ve dikkatin kolayca dağılabilir oluşu gözlenir. Dikkati tek başına değerlendirmek güçtür çünkü bilgi işleme hızı ve çalışma belleği gibi diğer alanlarla bağlantılıdır. MS'te sık görülen yorgunluk yine dikkat üzerinde etkilidir. MS'in progresif tiplerinde ise karmaşık dikkatin daha çok etkilendiği görülmüştür[94]. Çalışmalar dikkat üzerine en etkili alanın talamus olduğu ve bu bölgedeki lezyonların dikkat performansını etkileyebileceğini göstermiştir[96].

MS hastalarında etkilen diğer bir kognitif alan yürütücü işlevlerdir. Yürütücü fonksiyonlar; planlama, karar verme, çalışma belleği, geri bildirim yapabilme ve inhibisyon gibi alanları içeren bireylerin çevrenin değişikliklerine ve isteklerine uygun yaptıkları hedefe yönelik davranışlardır. Yine tek başına değerlendirilemeyen bir alan olup özellikle bilgi işlemedeki bozukluklardan ve depresyon gibi duygu durum bozukluklarından etkilenmektedir[97].

Dil ise; nesneleri adlandırma, kelime bulma, akıcılık, dil bilgisi ve söz dizimi kurallarını içeren bir alandır. MS hastalarında dil bozukları daha az araştırılmakla birlikte en çok etkilen alanlar fonolojik ve semantik akıcılık olarak değerlendirilmiştir[97].

Görsel algısal işlevler; görsel bir uyaranın tanınması ve bu uyaranı uygun şekilde değerlendirme yeteneğini ifade eder. Optik nörit gibi görme bozuklukları bu işlevi olumsuz etkileyebilse de hastaların %25'inde primer görme bozukluğuna bakılmaksızın görsel algısal işlev bozukluğu görülmüştür [98]. Yapılan bir çalışmada görsel işleme kusurlarının görsel uyaranları tespit edebilme yeteneğinde azalma ve görsel zamansal işleme kapasitesindeki kısıtlıkla arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir[99].En çok gözlenen eksiklikler ise yüz tanımada ve açı eşleştirmede ortaya çıkar [95].

Sosyal kognisyon ise kişinin sosyal çevresinde olup bitenleri fark edebilmek ve yeterli cevapları verebilmek için kendisinin ve başkalarının zihnini ve duygularını anlama yeteneğidir. Sosyal dünyayı algılama şekli olarak da tanımlanabilir ve bu nedenle kişinin toplumsal ilişkileri ve yaşam kalitesi üzerine ciddi etki yaratır.MS hastaları özellikle yüzdeki duyguları tanımada ve başkalarının zihinsel durumları hakkında çıkarımlar yapmakta güçlük çekerle ve bu durum yaş ilerledikçe artar. Bu alanı değerlendirmek için: Reading the Mind in the Eyes Test, Faces Test, Faux-Pas Test ve Movie Assessment Social Cognition testleri kullanılabilir[92].

MRG'daki serebral lezyon yükü ile nöropsikiyatrik test sonuçları arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir. Hem T1 hipointens hem de T2 hiperintens lezyon yükü daha kötü kognitif performansla ilişkilendirilmiştir. Lezyon yükü kadar lezyonun lokalizasyonu da önemlidir. Örneğin sürdürülebilir dikkat ve çalışma belleğindeki bozukluklar bilateral frontal ve parietal beyaz cevherdeki lezyonlarla, yavaşlamış mental fonksiyonlar posterior fossadaki lezyonlarla veya verbal öğrenmedeki eksiklikler sol frontal lobdaki lezyonlarla ilişkilendirilmiştir[100]. MS hastalarında global beyin atrofisi ile kognitif bozulma arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Global beyin atrofisinin yanı sıra beyaz ve gri cevher hacimlerinin de daha küçük olduğu görülmektedir.

MS hastalarındaki beyaz cevher lezyonları ile kognitif kötüleşme arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Hastaların kognitif değerlendirilmesinde MRG'deki T1 ve T2 lezyon yükü ve lokalizasyonları ile nöropsikiyatrik test sonuçları arasında ilişki incelendiğinde frontal lezyon yükü ile yürütücü işlevlerde bozulma arasında, korpus kallozum lezyonları ile SDMT skoru arasında ve T2 lezyon yükü ile SDMT ve PASAT skorları arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Fokal beyaz cevher lezyonları ve lezyon yükünün kognitif performansı etkileyen tek özellik olmamakla birlikte performanstaki bozulmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir[101].

MRG deki DIR (Double Inversion Recovery) sekansı ile kortikal lezyonların tanımlanabilmesi ve ölçülebilmesi mümkün kılınmıştır. Kortikal lezyon yükü,kognitif bozukluğu olan MS hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda kortikal hacimdeki azalma da kognitif kötüleşmenin bir göstergesi olarak bulunmuştur[102]. Kortikal aktivasyon ve duyusal bilginin daha yüksek kortikal alanlara aktarılmasındaki stratejik rolleri nedeniyle, üçüncü ventriküle bitişik derin gri cevher çekirdekleri kognitif süreçlerle büyük ölçüde ilişkilidir. Nöropatolojik ve nörogörüntüleme çalışmaları, MS hastalarında talamus ve bazal gangliyonun yaygın bir şekilde tutulduğunu; talamik atrofinin varlığını, talamik ve kaudat nükleus arasındaki anatomik bağlantıların azaldığını ortaya koymuştur. Talamus ve bazal ganglionlar gibi önemli derin gri cevher yapılarındaki lezyonlarının kognitif kötüleşmeyle ilişkili olduğu bulunmuştur[101]. Yapılan çalışmalarda bilgi işleme hızında, sözel akıcılıkta, sözel ve vizyospasyal öğrenmede, yürütücü işlevler ve çalışma belleğinde bozukluk olan MS hastalarında talamusun hacmi önemli ölçüde daha küçük bulunmuştur. Ayrıca bilateral kaudat nükleustaki volüm kaybıyla ;sözel akıcılık, sözel öğrenme ve bellek testlerindeki bozulma arasında ilişki bulunmuştur[102]. Ayrıca, hipokampustaki gri madde hasarının özellikle bellek performansındaki bozulmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

MS hastalarında yapılan fonksiyonel MRG çalışmaları, yapısal SSS hasarını takiben beynin yeniden düzenlenmesinin rolü hakkında önemli bilgiler sağlar. Mevcut fonksiyonel MRG verileri, MS'teki kognitif bozukluğun sadece doku kaybına değil, aynı zamanda artan doku hasarıyla birlikte beynin adaptif kapasitesinin ve kortikal yeniden düzenleme mekanizmasının arasındaki karmaşık bir dengeye bağlı olduğunu gösterir. Çalışmalardaki veriler, nöroplastisiteyi yönlendiren müdahalelerin, adaptif

değişiklikleri indükleyerek fonksiyonel onarımı destekleyebileceğini göstermektedir[103].

MS hastalarında kognitif fonksiyonların değerlendirmesi, günlük klinik uygulamanın bir parçası haline gelmelidir. İdeal olarak, MS teşhisi konan her hasta, tam bir nöropsikolojik değerlendirmeden geçmeli ve klinik olarak anlamlı değişiklikleri tespit etmek için standartlaştırılmış değerlendirme rutin olarak tekrar edilmedir. Nörogörüntülemeyle takibin yanı sıra kognitif bozuklukların anlaşılması, ölçülebilmesi ve etkilenen belirli alanların değerlendirilmesi için çeşitli nöropsikolojik testler kullanılmalıdır.

2.3.1. MS'te Kognitif Değerlendirme İçin Kullanılan Ölçekler

MS hastalarında kognisyonu değerlendirmek için en çok kullanılan üç test; Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) ve Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS)' dir.

En yaygın kullanılan ve kognisyonu değerlendirmede etkili olan Brief International Cognitive Assessment for MS – Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (BICAMS); üç testten oluşur: Symbol Digit Modality Test -Sembol Sayı Modalite Testi(SDMT); görsel-motor bilgi işleme hızını, sürdürülebilir dikkati ve konsantrasyon kapasitesini değerlendirir. California Verbal Learning Test-II - California Sözel Öğrenme Testi (CVLT-II); işitsel ve sözel öğrenme kapasitesi ve hatırlamayı değerlendirir. Brief Visuospatial Memory Test Revised -Kısa Vizyospasyal Bellek Testi (BVMTR); vizyospasyal öğrenme kapasitesi ve hatırlamayı değerlendirir. Değerlendirme süresi yaklaşık 15 dk'dır. Yıllık ya da iki yıllık takiplerde tekrarlanmalıdır.

Diğer bir kognisyon değerlendirme testi olan Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N); sözel ve görsel epizodik bellek, karmaşık dikkat, bilgi işleme hızı ve yürütücü fonksiyonların bazı yönlerini değerlendirir ve 5 testten oluşur: Selective Reminding Test (SRT); öğrenme yeteneğini ve uzun dönemde korumayı değerlendirir. 10/36 Spatial Recall Test (SPART); öğrenme kapasitesini, vizyospasyal öğrenme ve gecikmiş anımsamayı içerir. SDMT; görsel-motor bilgi

işleme hızının yanı sıra sürdürülebilir dikkati ve konsantrasyon kapasitesini değerlendirir. PASAT; çalışma belleği, bilginin ilerleme hızı ve dikkat gücünü ölçmektedir. 'Word List Generation'; kategorisel çağrışım yoluyla semantik sözel akıcılığı değerlendirir. BRB-N'nin yapılma süresi yaklaşık 20-45 dk arasındadır.

Kognisyonu değerlendirmede kullanılan bir diğer test grubu ise Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS)'dir. İçerdiği testler ise; PASAT, SDMT, CVLT-II, BVMTR, yürütücü fonksiyonları değerlendiren 'The Delis Kaplan Executive Functioning System Sorting Test', mekansal işlemeyi değerlendiren 'Judgement of Line Orientation Test've dil, sözel akıcılık, mekansal işleme ve yürütücü işlevleri değerlendiren 'Controlled Oral Word Association Test' dir. MACFIMS'in değerlendirme süresi 90 dk'nın üzerindedir [92, 94, 97].

MS hastalarda kognitif bozukluğu etkileyen ana faktörler arasında yorgunluk, depresyon, duygu durum bozuklukları, sedatif ve antidepresan gibi ilaç tedavileri, madde bağımlılığı, metabolik bozukluklar ve yaş yer alır. Depresyon ve anksiyete, MS hastalarında özellikle bellek, bilgi işleme hızı ve yürütücü işlevleri kötüleştirmektedir. Uyku bozukluğu ve obstrüktif uyku apnesi ise görsel ve sözel bellekte, yürütücü işlevler, dikkat, bilgi işleme hızı ve çalışma belleğinde bozulma ile ilişkilidir, uyku problemlerinin optimal yönetimi hastalarda kognitif fonksiyonları iyileştirebilir[104].

Kognitif kötüleşme hastaların günlük yaşam kalitesini ciddi anlamda etkilemekte ve günlük yaşam aktivitelerine katılabilirliğini azaltmaktadır. Hastaların bağımsız yaşama becerileri, iş hayatları ve sosyal ilişkilerini sürdürme yetenekleri olumsuz etkilenir. Ayrıca araç kullanma becerilerinin azaldığı ve daha fazla motorlu araç kazasına neden oldukları gözlenmiştir [105].

MS hastalarındaki kognitif bozulmanın yönetimine ilişkin farmakolojik ve nonfarmakolojik iki yaklaşım vardır. Kognitif bozukluğun farmakoterapisine yönelik yapılan çalışmalarda hastalık modifiye edici tedavilerin prensip olarak kognisyon üzerine iyileştirici etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Hastalık modifiye edici ilaçların; hastalığı durdurmaya ve relapsları önlemeye, beyin atrofisinin ilerlemesini azaltmaya, beyindeki lezyon yükünü ve inflamatuar aktiviteyi azaltmaya yönelik olmaları nedeni ile kognisyon üzerinde de yararlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu ilaçların MS ile ilişkili kognitif bozukluğun tedavisinde etkinliğini destekleyen

kanıtlar sınırlıdır ve hiçbir ilaç bu amaca yönelik onay almamıştır. Modafinil, donepezil, memantin, amfetamin sülfat gibi ilaçlarla yapılan semptomatik farmakolojik tedavi randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu ilaçların MS ile ilişkili kognitif bozukluk üzerindeki etkileri çelişkili ve tutarsız olarak ortaya konulmuştur. MS hastalarında yürüme bozukluğu üzerine olumlu etkileri olan dalfampiridin, bu hastalarda kognitif bozukluk için de olası bir farmakolojik tedavi olarak tanımlanmıştır. Bu ilacın biliş üzerindeki etkilerinin kanıtı karışıktır, ancak geçici de olsa bilgi işleme hızındaki iyileşme sağladığı düşünülmektedir[91].

MS'te kognitif bozukluğun yönetiminde nonfarmakolojik müdahaleler önemlidir ve en yaygın iki davranışsal yaklaşım, bilişsel rehabilitasyon ve egzersiz eğitimini içerir. Nöropsikolojik rehabilitasyon MS hastalarında kognitif bozukluk tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Rehabilitasyondan önce; hastalar, bilişsel eksikliklerinin doğru bir şekilde tespiti için nöropsikolojik testlere tabi tutulurlar. Rehabilitasyon hem hastanın kendi bilişsel eksikliklerine ilişkin farkındalığını artırmayı hem de günlük yaşamda bu bilişsel eksiklikleri yönetmeleri için mekanizmalar oluşturmayı amaçlamaktadır. Ayrıca bilişsel yeniden eğitim yoluyla bilişsel eksiklikleri azaltmayı da amaçlamaktadır. Egzersiz de kognisyon tedavisinde yer alır ve kognitif bozuklukların başlangıcını geciktirebilir. Egzersiz yapmanın antiinflamatuar immün etki aracılığıyla MS'te kognisyonu iyileştirebildiği düşünülmektedir. Daha yüksek fiziksel aktivite seviyeleri, MRG'de kognisyon üzerine etkili beyin bölgelerinde gri ve beyaz cevher hacimlerinde artış ile ilişkilidir. Bu nedenle egzersizin daha iyi bilişsel işlevle ilişkili olduğu, bilişsel stabilleşmeye ya da iyileşmeye katkıda bulunduğu söylenebilir.

MS'in erken dönemlerinde kognitif bozukluğun başlangıcını önlemek ya da yavaşlatmak için değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi de önemlidir. Sigara içmek, alkol tüketmek, düşük D vitamini seviyesi, fiziksel aktivite eksikliği, yorgunluk ve depresyon kognisyon üzerine olumsuz etkiye neden olmaları nedeniyle tespit edilip tedavi edilmeleri önemlidir[106].

2.4. Multiple Skleroz'da Yorgunluk, Kognitif Bozukluk ve Depresyon İlişkisi

Yorgunluk, kognitif bozukluk ve depresyon MS'in gizli semptomları olarak değerlendirilebilir. Hasta açısından bakıldığında, bu semptomların yaşam kalitesi ve

günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki olumsuz etkisi fiziksel semptomlardan çok daha fazladır. Buna rağmen, klinik pratikte bu semptomlar göz ardı edilebilmektedir.

Bu konudaki farkındalığın az olmasının nedenlerinden biri bu farklı semptomların ortaya çıkışını ve şiddetini belirleyen altta yatan patofizyolojik mekanizmaların hala net olmamasıdır. İkinci olarak, bu semptomların nasıl güvenilir bir şekilde değerlendirileceği konusunda belirsizlik halen vardır. Standartlaştırılmış hızlı ve uygun maliyetli testlerle gizli semptomları tespit edebilmek, gelişimini ölçmek ve takip etmek kadar nasıl tedavi yaklaşımlarının uygulanacağının da bilinmesi önemlidir.

MS hastalarında görülen yorgunluk, kognitif bozukluk ve depresyon nadir izole görülür; genellikle birbiriyle etkileşerek iç içe geçmiş şekilde izlenir ve değerlendirilmelerinin yapılması daha zor hal alır[107]. Hastalığın seyrini değiştirirler ve ataklarla ilişkileri vardır.

Yorgunluk, depresyon ve kognitif bozukluğun ilişkili olması; birbirleri üzerinde olumsuz etkileşime girmesi altta yatan ortak bir patogenetik mekanizmayı düşündürtmekle birlikte semptomlar arasındaki nedensellik net belirlenememiştir. Depresyon, yorgunluk ve kognitif kötüleşme birbirini tetikleyebilen ya da örtüşen semptomlardır. Örneğin yorgunluğun özellikle dikkat ve bellek üzerinde kötüleşmeye; depresyonun ise bilgi işleme hızı ve çalışma belleğinde bozulmaya etkisi olduğu düşünülmektedir. Depresyonu olan hastalarda yapılan yorgunluk test skorları daha yüksek çıkmaktadır. Bu nedenle başarılı bir depresyon tedavisinin, yorgunluğu ve kognitif kötüleşmeyi de azaltacağı düşünülmektedir[108].

Yorgunluğun, kognitif bozukluğun ve depresyonun ayrı ayrı tespit edilebilmesi; izleme alınması uygun tedavi yaklaşımlarının izlenmesi MS hastalarının yaşam kalitesini artırmada büyük önem taşır.

2.5. Transkraniyal Doppler

Transkraniyal Doppler ultrasonografi (TCD), intrakraniyal kan akım paternlerinin gerçek zamanlı ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan tanısal bir yöntemdir. TCD'den elde edilen fizyolojik bilgiler, diğer nörogörüntüleme modalitelerinden elde edilen anatomik detayların tamamlayıcısıdır[109].

Serebrovasküler hemodinaminin ve otoregülasyonun değerlendirilmesine ve serebral kan akımındaki değişikliklerin hızlı bir şekilde ölçülmesine imkan tanır.

TCD'nin invaziv olmaması, yatak başında uygulanabilirliği, taşınabilir olması, kolay tekrarlanabilirliği, hem akut dönemlerde hem de sürekli monitorizasyon için elverişli olması, diğer tekniklere göre ucuz olması ve herhangi bir kontrast madde gerektirmemesi önemli avantajlarıdır. Ancak büyük damarların proksimal bölümlerinin kan akım hızlarının ölçülebilmesi, distal kısımlarıyla ilgili direk bilgi vermemesi ve yapan kişinin tecrübesine bağlı olması ise dezavantajlarıdır.

TCD'de belli bir damarda istirahatte veya uyarı sırasında en yüksek ve en düşük kan akım hızları, ortalama kan akım hızı ve pulsatilite indeksi rutin olarak hesaplanır ve görüntülenir. TCD ile konulan tanılar, belirli bir damarda değişen kan akım hızının izlenmesi, kan akışının olmadığının gösterilmesi, spektral dalga formundaki değişikliklerin veya pulsatilitedeki değişikliklerin saptanılmasına dayanır[110].

TCD serebrovasküler fonksiyonların ölçümlerini de sağlar. Beynin bazal arterlerindeki akım hızlarını ölçerek; akımdaki göreceli değişiklikleri değerlendirmek, fokal vasküler stenozu teşhiş etmek ve bu arterler içindeki emboli sinyallerini tespit etmek için kullanılır. TCD, akut iskemik inme, vazospazm, subaraknoid kanama, orak hücre hastalığı gibi bir dizi serebrovasküler bozukluğun yanı sıra beyin ölümü gibi diğer durumların klinik tanısında da kullanılmaktadır.

TCD, kan basıncındaki değişikliklere (serebral otoregülasyon), end-tidal CO2'deki değişikliklere (serebral vazomotor reaktivite) veya kognitif ve motor aktivasyona (nörovasküler coupling) kan akım yanıtlarını ölçerek belirli bir vasküler bölgenin fizyolojik sağlığını değerlendirmek için kullanılabilir. [111].

Normal beyin aktivitesi, serebral kan akımı yoluyla sürekli bir oksijen ve glikoz kaynağına ihtiyaç duyar. Beyinde yeterli oksijen ve enerji kaynağı bulunmadığında, beyin aktivitesi serebral kan akımı yoluyla sağlanan perfüzyona bağlı olur. Hem serebral vasküler reaktivite hem de nörovasküler coupling yeterli perfüzyonu sağlamak için serebral kan akımını düzenler. İnsan beyninin sürekli oksijen desteğine ihtiyaç duyması ve beyin dokularında depolanan oksijenin metabolik

ihtiyaçlara göre yetersiz kalması durumunda nöronal aktivitenin metabolik talebi artar. Buna bağlı olarak bölgesel arterlerin genişlemesi ve serebral kan akım hızının artması gerçekleşir. Nöronal aktivasyon ile serebral kan akışı arasındaki bu ilişki; nörovasküler coupling olarak adlandırılır ve aktive nöronlara yeterli oksijen ve glikoz verilmesini sağlar.

TCD yöntemi; nöronal uyarı olarak görsel uyarı verildiğinde posterior serebral arterdeki (PCA) kan akım hızlarının sürekli olarak kaydedilmesine izin verir. Metabolik talep ile nöronal aktivasyon arasındaki ilişki gösterilir. Böylelikle hem görsel serebral korteksin nöronal aktivasyonu hem de serebral kortikal damarların reaktivitesi hakkında bilgi sağlar[112].

Serebrovasküler yatak, arteriyel PaC02'deki değişikliklere son derece duyarlıdır. Artan CO2, arteriyel vazodilatasyona neden olur ve bu serebral arterlerde kan akım hızında artışla ilişkilidir. Serebral vazoreaktivite, serebral kan akım hızındaki değişikliklerinin PaC02'deki değişikliğe oranını tanımlar. Yani bir uyarıya yanıt olarak intrakraniyal damarların reaktivite indeksini verir[113]. TCD incelemesinde hiperkapni ve asetazolamid gibi vazoaktif ajanların uygulanması ile serebral vasküler yatakta vazodilatasyon gelişir ve serebral kan akım hızındaki değişiklik izlenir. Böylelikle serebral fonksiyonların değerlendirilmesinde önemli olan serebral vazoreaktivite TCD ile izlenmiş olur[111, 114].

Serebral otoregülasyon ise, serebral kan akışını nispeten sabit tutabilmek için serebrovasküler direnci hızlı bir şekilde ayarlamayı ve serebral perfüzyon basıncındaki dalgalanmaları kompanse etmeyi içeren serebral damarlarının kendine özgü bir özelliğidir. Serebrovasküler dirençteki değişiklikler genellikle arteriyol seviyesinde gerçekleşir, ancak daha büyük damarlar da katkıda bulunabilir. Serebral otoregülasyon, serebral kan akımını ortalama 50 -170 mmHg arteriyel basınçlar arasında sabit tutar. Otoregülasyon aralığının dışındaki düşük kan basınçlarında beyin iskemik hasar riski altındadır, yüksek kan basıncı altında ise serebral ödem ve kan beyin bariyerinin bozulması meydana gelebilir. Arteriyel basınçtaki ani değişikliklere yanıt veren dinamik otoregülasyon TCD ile değerlendirilebilir. TCD, arteriyel basınçtaki değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara karşı dinamik serebral kan akışı yanıtlarının değerlendirilmesi için yüksek zamansal çözünürlüğe sahip güçlü bir noninvaziv araçtır. TCD ile serebral otoregülasyonu incelemek önemlidir çünkü

otoregülasyonun anormalliklerinde inme, subaraknoid kanama, postpartum anjiyopati, eklampsi, senkop ve travmatik beyin hasarı meydana gelebilir[111].

TCD; göreceli kan akım değişikliklerinin devamlı izlenmesini sağlayarak, serebral dolaşım hakkında dinamik bir bilgi sağlar. Bu durum, serebral otoregülasyonunun yanı sıra görsel uyarı ile indüklenen kortikal aktivitedeki değişiklikler nedeniyle meydana gelen kan akımı değişikliklerinin değerlendirilmesine de izin verir[115].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2 Eylül 2019-30 Eylül 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Multipl Skleroz polikliniğinde gerçekleştirildi. 2017 Revize McDonald Kriterlerine göre Multipl Skleroz tanısıyla takipli 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılmış, 23.07.2019 tarihli ve sayı 42 Etik Kurul kararı ile bu çalışma onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan (Tablo 3.1) ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan 50 MS hastasının anamnezi alındı, hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, hastalık süresi, hastalık alt tipi, yıllık atak sayısı ve kullandığı ilaç kaydedildi. Nörolojik muayanesi yapıldı ve EDSS skoru hesaplandı. 50 sağlıklı gönüllünün de anamnezi ve demografik verileri alındı.

Çalışmaya katılan herkese; Epworth Uykululuk Ölçeği, Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS), BECK Depresyon Ölçeği, Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (BICAMS), 9 delikli peg testi ve 25 adım yürüme testi uygulandı.

Testleri tamamlayan hasta ve gönüller transkraniyal doppler ultrasonografi laboratuvarına alındı. PCA'daki kan akım hızları sürekli olarak kaydedildi. İstirahatteki ve nöronal uyarı olarak görsel uyarı verildiğindeki en yüksek ve en düşük kan akım hızları, ortalama kan akım hızı ve pulsatilite indeksi hesaplandı ve görsel reaktiviteler ölçüldü. Transkranial doppler ultrasonografi ile görsel reaktiviteleri ölçülen hastaların kognitif testi ve yorgunluk testi arasındaki korelasyona bakıldı.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri
McDonald kriterlerine göre Multipl Skleroz tanısı almış olmak	Çalışmaya uyum sağlayabilecek kognitif yeterliliğin olmaması
Çalışmaya uyum sağlayabilecek kognitif yeterliğe sahip olmak	Hastaların hipertansiyon,diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı veya demans gibi vasküler ve metabolik hastalığa sahip olması
Hastaların hipertansiyon,diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı veya demans gibi vasküler ve metabolik hastalığının olmaması	Hastaların en son ataklarını, çalışmaya dahil olmadan 1 ay içerisinde geçirmiş olmaları
Hastaların en son ataklarını, çalışmaya dahil olmadan en az 1 ay önce geçirmiş olmaları	18 yaşından küçük, 60 yaşından büyük olmak
18 yaşından büyük; 60 yaşından küçük olmak	Transkranial doppler ultrasonografi için uygun kemik penceresinin olmaması
Transkranial doppler ultrasonografi için uygun kemik penceresinin olması	

3.1.Çalışmada Kullanılan Ölçekler

Expanded Disability Status Scale-Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği(EDSS) : John Kurtzke tarafından geliştirilmiş olup Multipl Skleroz tanılı hastalarda en yaygın kullanılan dizabilite ölçümüdür. EDSS; piramidal, serebellar,beyin sapı, duyusal, barsak ve mesane, görsel veya optik, serebral veya mental fonksiyonlar ve diğer fonksiyonları değerlendirir. Toplam 10 puan üzerinden değerlendirilir. 0’ dan 10’a kadar 0,5 ve 1 puanlık aralıklarla skor verilir. 0 puan normal nörolojik muayeneyi 10 puan ise sık görülmeyen MS nedeniyle ölümü ifade eder. İlişkili klinik bulgular, hastanın yürüyebilme ve kendine bakabilme yeteneğinin değerlendirilmesine dayanır[116].

Skor 1-1.5: Dizabilitenin olmadığını veya hafif anormal nörolojik bulguların olduğunu gösterir.

Skor 1.5-5.5: Bağımsız olarak yürüyebilen fakat yürüme mesafesi kısalmış olan bu hastaları gösterir.

Skor 6-7: Başlarda unilateral veya bilateral destekle de olsa çok kısa mesafe yürüyebilen hasta günün önemli kısmını oturarak geçirir, bu dönemin sonlarına doğru tekerlekli sandalyeye bağımlı duruma gelir.

Skor:7.5-9.5: Hasta bu dönemin başlarında günün önemli kısmını tekerlekli sandalyede geçirir, transferlerinde kısmi bağımlıdır, dönemin ortalarında transferlerinde de bağımlı duruma gelir. İlerleyen aşamalarda günün tümünü yatakta geçirir (EK1).

Epworth Uykululuk Ölçeği: Uykululuk ve gündüz uyku halinin değerlendirmesinde en sık kullanılan subjektif yöntemdir. Hastaya 8 soru yöneltilir ve kişiyi etkileme sıklığına göre 0-3 arasında puan vermesi istenir. En düşük puan 0, en yüksek puan 24'tür. 0-5=normal,6-10=normal ama artmış gün içi uykululuk, 11-12=ılımlı gün içi uykululuk,13-15=orta derecede gün içi uykululuk,16-24=şiddetli gün içi uykuluk olarak belirlenir (EK 2).

Fatigue Assesment Scala – Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS): Bu ölçekte hastaya on ifade verilir ve her ifade için "hiçbir zaman" ve "her zaman" arasında değişen beş cevaptan birini seçmesi istenir. 'Hiçbir zaman' 1 puana, 'bazen'(ayda bir veya daha az) 2 puana, 'genellikle' (yaklaşık olarak ayda birkaç kez) 3 puana, 'sıklıkla' (hemen her hafta) 4 puana ve 'her zaman' (hemen her gün) 5 puana denk gelir. Ancak 4. ve 10. sorularda puanlama ters yapılır ve 'her zaman' 1 puana, 'sıklıkla' 2 puana, 'genellikle' 3 puana, 'bazen' 4 puana ve 'hiçbir zaman' 5 puana denk gelir. Toplam skorlama yapıldığında <22 puan=yorgun değil, ≥22 puan= yorgun ve ≥ 35 puan= aşırı yorgun olarak değerlendirilir (EK 3).

Beck Depresyon Ölçeği: Hastanın algıladığı depresif belirtileri, nicel olarak değerlendirir ve hastanın depresyonunu daha çok bilişsel açıdan belirleyerek değerlendirilir. Toplamda 21 cümle grubundan oluşur ve hastanın kendisinin doldurması istenir. Kısa olduğu ve nörolojik semptomlarla karışmadığı için, MS

hastalarında depresyon taraması için önerilmektedir. Hastadan, kendisine yöneltilen sorulara bugün dahil son 1 haftadır kendisini nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi sıklık derecesine göre 0 ile 3 arasında puan vererek seçmesi istenir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0 , en yüksek puan 63'tür. Puanlar toplanır ve toplam puana göre depresyon şiddeti belirlenir. Buna göre; 0-9 puan: depresyon yok, 10-16 puan: hafif depresyon, 17-29 puan: orta şiddetli depresyon, 30-63 puan: şiddetli depresyon olarak değerlendirilir (EK4).

Brief Internatıonal Cognitive Assessment For MS- Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (BICAMS): Bilgi işleme hızı, sözel bellek ve görsel bellek ile ilgili bilgi verir. 15 dakika içinde tamamlanır. Özel ekipmana ve uygulamak için özel eğitime gerek yoktur. Batarya; SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerini içerir:

Symbol Digit Modalities Test -Sembol Sayı Modaliteleri Testi (SDMT): Bu test görsel-motor bilgi işleme hızını, sürdürülebilir dikkati ve konsantrasyon kapasitesini değerlendirir. Kısa, uygulaması kolay ve anlaşılabilir bir testtir. SDMT'de belirli geometrik şekiller ile belirli rakamların eşleştirildiği önermeye bakarak hastadan 90 saniyede olabildiği kadar hızlı biçimde her şeklin altında önermede belirtilen rakamı yazması istenir. Yanıtlar yazılı ya da sözlü olabilir. Böylece üst ekstremite motor disfonksiyonu ya da konuşma bozukluğunun bilişsel durumu değerlendirmede sınırlayıcı etkisi önlenmiş olur. Ayrıca geometrik şekiller ve rakamların olması da sosyokültürel ve eğitim düzeyinin bilişsel durumun değerlendirmede karıştırıcı etkisini ortadan kaldırır (EK 5).

California Verbal Learning Test-II -California Sözel Öğrenme Testi (CVLT-II): Bu test işitsel ve sözel öğrenme kapasitesini ve hatırlama fonksiyonlarını değerlendirir. Test,16 kelimeden oluşan listenin uygulayıcı tarafından okunmasıyla başlar. Hasta dinlediği listeden hatırladıklarını söyler, uygulayıcı tarafından bu kelimeler kaydedilir. Ancak hastaya geri çağırma ile ilgili herhangi bir ipucu verilmez. Bu işlem 5 defa tekrarlanır, her uygulamada hatırlanan kelimeler kaydedilir. Bu 16 kelimelik liste 4 kategoriden oluşur. Bunlar; spor, doğa, tatlı ve araçtır. Hastanın skoru 5 denemede hatırlananların toplamıdır ve maksimum 80'dir (EK 6).

Brief Visuospatial Memory Test Revised -Kısa Vizyospasyal Bellek Testi (BVMTR): Bu test vizyospasyal bellek, öğrenme kapasitesi ve hatırlamayı değerlendirir. Bir kağıt üzerinde bulunan 6 şekil hastaya verilir ve 10 saniye boyunca incelemesi istenir. Daha sonra şekillerin bulunduğu kağıt hastanın önünden alınarak boş bir kağıda hatırladığı şekilleri doğru şekilde ve doğru yerinde çizmesi istenir. Her çizime doğruluk ve uygun yeri için 0 ya da 2 puan verilir ve 1 deneme için hastanın alabileceği toplam puan aralığı 0 ile 12 arasında değişir. 3 defa tekrarlanan denemenin ardından her denemenin puanı toplanarak toplam puan hesaplanır (EK 8).

9-Hole Peg Test- 9 Delikli Peg Testi (9-HPT): Üst ekstremite işlevlerini değerlendirmek ve motor hızı ölçmek için kullanılan bir testtir. Hastadan dokuz adet çiviyi, 9 delikli test materyaline teker teker ve mümkün olduğunca hızlı bir şekilde yerleştirmesi ve hemen ardından beklemeden teker teker çıkarması istenir. Bu işlem hastanın sağ ve sol eli için ikişer kere tekrarlanır. Puanlama aşamasında ise her el için yapılan iki denemenin ortalaması alınarak her iki el için tek bir skor elde edilir

25 Adım Yürüme Testi: Alt ekstremite fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Hastadan önceden belirlenmiş aralıkta (25 feet-yaklaşık 8 metre) yürümesi istenir. Giderken ve gelirken kaç saniye süre geçirdiği not edilerek her iki sürenin ortalaması alınır.

3.2.Çalışmada Uygulanan Transkraniyal Doppler Ultrasonografi

Çalışmada tüm TCD incelemeleri aynı kişi tarafından yapılmış ve aynı cihaz (Multidop X4/CD8, DWL Electronische Systeme GmbH, Sipplingen) kullanılmıştır. TCD incelemesi öncesinde kafein ve nikotin kullanımına izin verilmemiştir. İnceleme sessiz bir odada yatar pozisyonda yapılmıştır. Bir kafa bandı ile 2mHz frekanslı TCD probları iki taraflı temporal kemik üzerine yerleştirildi. Transtemporal pencereden yaklaşılarak 65-75 mm derinlikte ultrason probuna göre akım yönü probdan uzağa doğru olacak şekilde her iki PCA'nın P2 segmenti bulundu ve problar sabitlendi. Gözleri açıp kapattırarak inosonasyon doğrulandı. Gözler açıkken; kapalı olduğundaki zamana göre PCA kan akım hızlarının arttığı izlenerek bulunan damarların PCA olduğu ispatlandı. Gözler açık 20 saniye her iki yöne parmak takibi ardından gözler kapalı 20 saniye olmak üzere toplam 40 saniyelik her periyod 10 kez ardı ardına tekrarlandı. 10 kez göz açma-kapama döngüsü gerçekleştirildi ve ortalaması alındı.

Maksimum ve minimum kan akım hızlarının değerleri istirahat değeri ve uyarı değeri olarak hesaplandı. Normal ölçüm sırasında Vmax, Vmin ve Pulsatilite İndeksi (PI) değerleri ölçüldü. Vmax, en fazla kan akım hızını; Vmin en düşük kan akımı hızını göstermektedir. Ortalama kan akım hızını gösteren Vmean=(Vmax-Vmin)/PI olarak hesaplandı. Pulsatilite indeksi ise PI: (sistolik hız-diyastolik hız) / ortalama hız formülüne göre hesaplandı. PI; distal serebrovasküler direncin bir tanımlayıcısıdır ve hem vasküler direncin hem de büyük serebral arterlerin kompliyansındaki değişikliğin indeksidir.

Uyarı sırasında da Vmax, Vmin değerleri ölçüldü. Reaktivite= 100* [(Vmax-Vmin)/Vmin]olarak hesaplandı. Vmax uyarı sırasındaki maksimum kan akım hızı gösterirken (gözler açık ve uyarı verilmekte); Vmin , istirahatteki en düşük kan akım hızını göstermektedir(gözler kapalı).Reaktivite ise yüzde olarak göreceli kan akım hızı değişikliği şeklinde hesaplandı.

3.3.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 23 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken iki kategoriye bakımından sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. İki nicel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Spearman testi kullanılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Ki-kare ve Fisher-exact testleri kullanılmıştır. İki bağımlı nicel değişken arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Paired-t testi, sağlanmıyorsa Wilcoxon İşaret testi kullanılarak bakılmıştır. Üç ya da daha fazla grubun karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı farklılığın belirlenmesi için parametrik test olarak One-Way Anova testi kullanılmıştır. Parametrik olmayan üç ya da daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Gruplar arası farkın olduğu durumda, farklılığın hangi gruptan kaynaklı olduğunu tespit etmek için Post-hoc testleri kullanılmıştır. İki yönlü karakteristiği olan bağımlı değişkenle ilgili bağımsız değişkenler arasında uygun

ilişkiyi tanımlamak için logistik regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

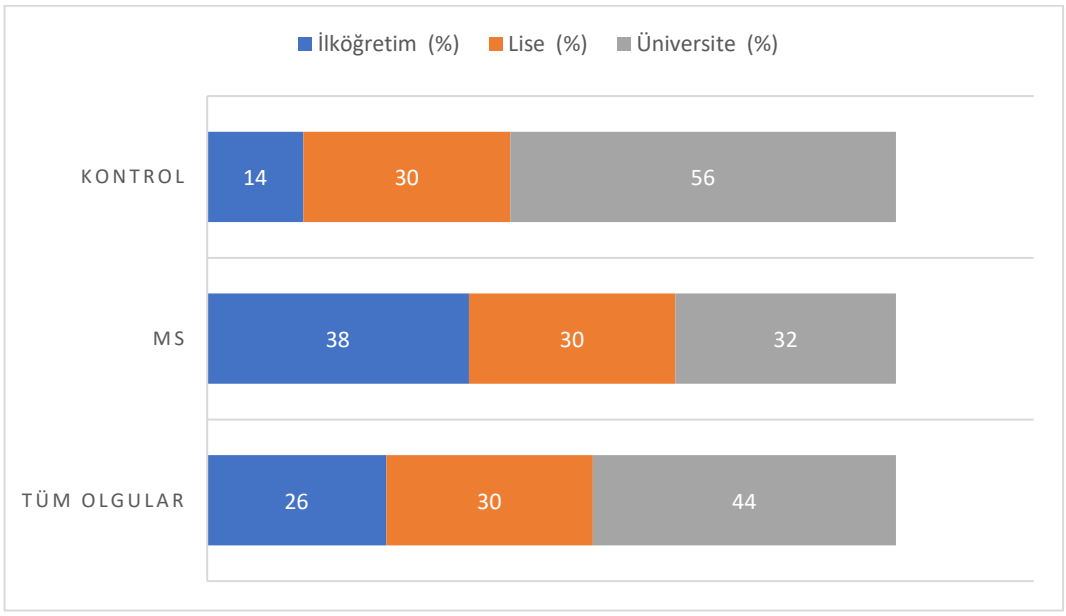
4.BULGULAR

Çalışmaya, 2017 Revize McDonald Kriterlerine göre Multipl Skleroz tanısı almış 50 hasta (37 kadın ve 13 erkek) ve 50 sağlıklı kontrol (30 kadın ve 20 erkek) kişisi alındı. MS grubunun yaş ortalaması 40,66 ± 10,38; kontrol grubunun yaş ortalaması 33,02 ± 9,64'dür (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Olguların gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı.

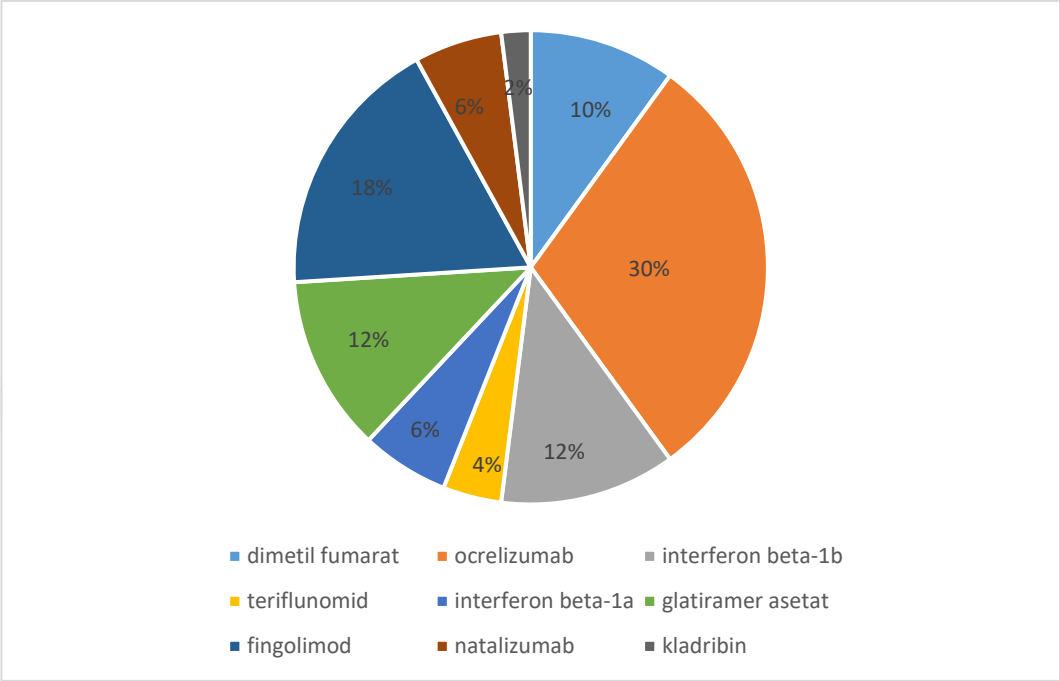
	TÜM OLGULAR (n=100)	MS (n=50)	KONTROL (n=50)
CİNSİYET(K/E)	67/33	37/13	30/20
YAŞ (yıl)	36,84±10,68	40,66 ± 10,38	33,02 ± 9,64

MS grubundaki hastaların %38 'i ilköğretim, %30' u lise ve %32'si üniversite mezunuyken, kontrol grubundaki kişilerin ise %14'ü ilköğretim, %30'u lise ve %56'sı üniversite mezunudur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Olguların gruplar arası eğitim düzeyleri.

MS hastalarının %30'u ocrelizumab, %18'i fingolimod, %12'si interferon beta-1b, %12'si glatiramer asetat, %10'u dimetil fumarat, %6'sı interferon beta-1a, %6'sı natalizumab, %4'ü teriflunamid, %2'si kladribin kullanmaktadır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hasta grubunun kullandığı ilaçlar.

Kişilere ait MS hastalık süresi 7,59±6,07 yıl olarak bulunmuştur. Kişilerin hastalık tiplerine bakıldığında ise %12,0'si Primer Progresif MS, %20,0'si Sekonder Progresif MS ve %68,0'i Relapsing Remiting MS'tir. Ayrıca bu kişilere ait ortalama yıllık atak sayısı 1,47±0,84 olarak bulunmuştur. MS hastalarının EDSS puan ortalaması 1,98±2,18 bulunmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta grubuna ait hastalık süresi, hastalık tipi, yıllık atak sayısı ve EDSS bulguları.

DEĞİŞKENLER		
MS Hastalık Süresi (yıl)	Ort.±SS	7,59±6,07
Hastalık Tipi, n (%)	Primer Progresif MS	6 (12,0)
	Sekonder Progresif MS	10 (20,0)
	Relapsing Remiting MS	34 (68,0)
Yıllık Atak Sayısı	Ort.±SS	1,47±0,84
EDSS	Ort.±SS	1,98±2,18

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma

MS ve kontrol grubu arasında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. MS grubunda kontrol grubuna göre daha çok ilköğretim mezunu, kontrol grubunda ise MS grubuna göre daha çok üniversite mezunu gözlenmiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,012). MS grubunda kontrol grubuna göre daha çok evli kişi, kontrol grubunda ise MS grubuna göre daha çok hiç evlenmemiş ve boşanmış/dul kişi gözlenmiştir(p=0,003). ESS'nin kategorize edilmiş halinde MS ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). FAS'ın kategorize hali değerlendirildiğinde MS grubunda kontrol grubuna göre daha çok yorgun ve aşırı yorgun kategorileri, kontrol grubunda ise MS grubuna göre daha çok yorgun olmayan kategorisi gözlenmiştir (p<0,001) BECK'in kategorize halinde ise MS grubunda kontrol grubuna göre daha çok orta depresyon ve şiddetli depresyon kategorisi, kontrol grubunda ise daha çok minimal ve hafif depresyon kategorisi gözlenmiştir (p=0,045) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum ve kategorize edilmiş ESS, FAS ve BECK değişkenleri ile hasta ve kontrol grubu arasındaki ilişkiler.

		MS (n:50) n (%)	**Kontrol (n:50) n(%)**	**p**
Cinsiyet	Kadın	37 (55,2)	30 (44,8)	0,202
	Erkek	13 (39,4)	20 (60,6)	
Eğitim Düzeyi	İlköğretim	19 (73,1)	7 (26,9)	**0,012**
	Lise	15 (50)	15 (50)	
	Üniversite	16 (36,4)	28 (63,6)	
Medeni Durum	Evli	40 (62,5)	24 (37,5)	**0,003**
	Hiç evlenmemiş	8 (26,7)	22 (73,3)	
	Boşanmış/dul	2 (33,3)	4 (66,7)	
ESS_cat	Normal	17 (48,6)	18 (51,4)	0,378
	normal ama artmış gün içi uykululuk	19 (52,8)	17 (47,2)	
	Ilımlı gün için uykululuk	5 (41,7)	7 (58,3)	
	orta derecede gün içi uykululuk	4 (36,4)	7 (63,6)	
	şiddetli gün içi uykuluk	5 (83,3)	1 (16,7)	
FAS_cat	yorgun değil	8 (21,1)	30 (78,9)	**<0,001**
	Yorgun	30 (65,2)	16 (34,8)	
	aşırı yorgun	12 (75,0)	4 (25,0)	
BECK_cat	minimal depresyon	13 (36,1)	23 (63,9)	**0,045**
	hafif depresyon	15 (46,9)	17 (53,1)	
	orta depresyon	15 (65,2)	8 (34,8)	
	şiddetli depresyon	7 (77,8)	2 (22,2)	

ESS_cat: ESS'nin kategorize edilmiş hali, FAS_cat: FAS'ın kategorize edilmiş hali, BECK_cat: BECK'in kategorize edilmiş hali

MS grubunun yaş ortalaması 40,66 ± 10,38 kontrol grubunun yaş ortalaması 33,02 ± 9,64 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ve çalışmaya alınan MS hastaların yaş ortalaması daha yüksektir($p<0,001$). ESS'nin kategorize hali gibi sayısal puanlamasında da MS ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). FAS ve BECK testlerinin puanlamasında MS ve kontrol

grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, p=0,001). Bu test skorları MS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. SDMT, BVMTR, CVLT testleri için MS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001). Bu test skorları MS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük çıkmıştır. 9-HPT, 25 Adım yürüme testleri için MS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p<0,001, p<0,001). Bu test skorları MS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Yaş, ESS, FAS, BECK, SDMT, BVMTR, CVLT, 9-HPT ve 25 adım yürüme testi değişkenleri ile hasta ve kontrol grubu arasındaki ilişkiler.

	MS (n:50)	**Kontrol (n:50)**	**p**
Yaş	40,66±10,38	33,02±9,64	**<0,001**
ESS	7,72±5,04	7,62±4,27	0,915
FAS	27,64±8,06	21,24±7,46	**<0,001**
BECK	16,12±9,46	10,62±8,67	**0,001**
SDMT	26,36±16,17	50,70±15,56	**<0,001**
BVMTR	19,46±8,96	27,88±5,81	**<0,001**
CVLT	28,80±10,95	40,60±9,88	**<0,001**
9HPT_sağ	23,72±8,11	16,42±2,37	**<0,001**
9HPT_sol	26,60±11,53	18,14±2,38	**<0,001**
25adım yürüme testi	11,03±7,47	4,96±0,77	**<0,001**

MS ve kontrol grubunda istirahatteki ve görsel uyarı sonrasındaki; PCA kan akım hızları ve reaktivite değerlerinde sağ ve sol taraftaki veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığından veriler birleştirilmiştir (50 MS hastası -100 damar; 50 kontrol-100 damar).

MS grubunda PCA_PI ölçümü kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur(p=0,0,25). Çalışmamızda diğer TCD parametreleri için MS ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p>0,05) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. TCD değişkenleri ile hasta ve kontrol grubu arasındaki ilişkiler.

	MS (n:100)	**Kontrol (n:100)**	**p**
PCA_Vmax	64,22±13,60	64,96±12,90	0,821
PCA_Vmin	29,30±8,04	27,34±6,57	0,18
PCA_Vmean	42,38±11,67	42,47±9,43	0,949
PCA_PI	0,85±0,14	0,89±0,16	**0,025**
V_Mean	42,67±10,21	41,85±8,27	0,531
V_Max	49,89±11,86	49,19±9,51	0,831
V_Min	35,85±9,63	35,70±7,73	0,902
Reaktivite	41,29±15,07	42,14±12,79	0,417

PCA_Vmax: istirahatteki en fazla kan akım hızı, PCA_Vmin: istirahatteki en düşük kan akım hızı, PCA_Vmean: istirahatteki ortalama kan akım hızı, PCA_PI: pulsatilite indeksi, V_Mean: uyarı sırasında ortalama kan akım hızı, V_Max:uyarı sırasındaki en fazla kan akım hızı, V_Min: istirahatteki en düşük kan akım hızı

Demografik verilerde ve ESS, FAS, BECK, SDMT, BVMTR, CVLT,9-HPT ve 25 adım yürüyüş testinde 50 MS hastası ve 50 sağlıklı kontrol üzerinden çalışılmıştır. TCD karşılaştırmalarında ise sağ ve sol taraftaki veriler arasında fark olmadığından veriler birleştirilmiş ve 100 hasta ve 100 kontrol üzerinde çalışılmıştır. Sonrasında tüm değişkenlerle TCD değişkenleri arasındaki ilişkiye bakılmak istenmiş ve TCD değişkenlerini anlamlı olarak etkileyen değişkenler bulunmak istenmiştir.

Hasta grubundaki cinsiyet, eğitim düzeyi, hastalık tipi ve kategorize edilmiş ESS,FAS ve BECK değişkenleri ile istirahatte ölçülen ve uyarı sırasında ölçülen TCD değişkenleri arasındaki ilişkilere bakıldı.

Kadınlarda istirahatteki kan akım hızları erkeklerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p<0,001$); erkeklerin PI değeri ise kadınlardan yüksektir ($p<0,001$). Uyarı sırasındaki Vmax, V min, Vmean kadınlarda erkeklerden yine anlamlı olarak yüksektir($p<0,001$). Ancak reaktivite erkeklerde kadınlardan yüksek çıkmakla birlikte reaktivite ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p>0,05$).

Eğitim düzeyi arttıkça istirahatteki kan akım hızlarının arttığı görülmüştür. İlköğretim mezunu olanların PCA_Vmin değeri üniversite mezunu olanlardan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,010$). İlköğretim mezun olanların PCA_PI değeri

üniversite mezunu olanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(p=0,001). Ancak reaktivite ile öğrenim durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(p>0,05).

RRMS hastalarının istirahatteki kan akım hızları ve uyarı sonrasındaki kan akım hızları; PPMS ve SPMS'e göre yüksek bulunmuştur. RRMS hastalarının PCA_Vmax, PCA_Vmin, PCA_Vmean değerleri PPMS hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,036, p= 0,028, p=0,002). RRMS hastalarının PCA_PI değerleri PPMS hastalarından anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,021). RRMS hastalarının PCA_Vmax, PCA_Vmean değerleri SPMS hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,033, p=0,004). Uyarı sonrası RRMS hastalarının V_Mean, V_Max, V_Min değerleri PPMS hastalarından daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,006, p=0,04, p=0,006). RRMS olanların V_Min değerleri SPMS hastalarından daha yüksek bulunmuştur(p=0,042). Reaktivitenin ise RRMS hastalarında azaldığı görülmektedir ancak reaktivite ile MS alt tipleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır(p>0,05).

ESS kategorize halinde ise normal olanların PCA_Vmax, PCA_Vmin, PCA_Vmean değerleri hafif artmış gün içi uykululuğu olanlardan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,005; 0,044; 0,004). PCA_PI ölçümü için gruplar arası post-hoc analizde fark bulunmamıştır. Uyarı sonrasında da normal olanların V Mean, V Max, V Min değerleri hafif artmış gün içi uykululuk olanlardan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,006, 0,013,0,002). Normal olanların reaktivite değerleri, hafif artmış gün içi uykululuğu olanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,02).

FAS'ın kategorize halinde gruplar arasında istirahatte ve uyarı sırasındaki kan akım hızları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır(p>0,05). Reaktiviteye bakıldığında ise, aşırı yorgun olanların reaktivite değeri yorgun olanlara göre daha yüksektir (p=0,003). BECK testinde ise TCD değişkenleri ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır(p>0,05) (Tablo 4.6 ve Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Hasta grubundaki cinsiyet, eğitim düzeyi, hastalık tipi ve kategorize edilmiş ESS, FAS ve BECK değişkenleri ile istirahatte ölçülen TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler.

MS		n	PCA_Vmax	p	PCA_Vmin	p	PCA_Vmean	p	PCA_PI	P
Cinsiyet	Kadın	74	67,3±13,5	**<0,001**	31,1±8,2	**<0,001**	45,4±11,3	**<0,001**	0,8±0,1	**<0,001**
	Erkek	26	55,5±9,5		24,2±5,0		33,8±7,9		0,9±0,2	
Eğitim Düzeyi	İlköğretim	38	62,1±15,7		27,2±7,8		39,6±11,8		0,9±0,1	
	Lise	30	63,3±13,3	0,112	28,0±6,5	**0,010[a]**	42,5±13,6	0,101	0,9±0,2	**0,001[b]**
	Üniversite	32	67,6±10,7		33,0±8,6		45,6±8,7		0,8±0,1	
Hastalık Tipi	PPMS	12	56,9±11,8		25,5±9,6		34,0±8,3		1,0±0,2	
	SPMS	20	58,5±11,4	**0,005[c]**	27,0±6,3	**0,015[d]**	36,5±8,7	**<0,001[e]**	0,9±0,1	**0,015[f]**
	RRMS	68	67,2±13,6		30,7±7,9		45,6±11,6		0,8±0,1	
ESS_cat	Normal	34	58,3±12,2	**0,008[g]**	26,5±7,5	**0,048[g]**	37,1±9,7	**0,005[g]**	0,9±0,1	**0,044[g]**
	normal ama hafif artmış gün içi uykululuk	38	68,8±13,6		31,6±8,8		46,4±12,2		0,8±0,2	
	orta derecede gün içi uykululuk	18	64,2±11,7		30,4±7,0		43,6±10,3		0,8±0,1	
	şiddetli gün içi uykuluk	10	67,3±15,4		28,3±6,1		42,9±12,8		0,9±0,1	
FAS_cat	yorgun değil	16	62,1±12,6		30,4±6,8		40,2±10,8		0,8±0,1	
	Yorgun	60	65,0±13,3	0,713	29,5±8,1	0,514	43,8±12,5	0,395	0,8±0,2	0,120
	aşırı yorgun	24	63,8±14,0		28,1±8,7		40,2±9,9		0,9±0,1	
BECK_cat	minimal depresyon	26	62,3±9,8		28,7±6,6		42,4±10,3		0,8±0,1	
	hafif depresyon	30	63,9±18,4	0,643	29,4±10,0	0,741	41,3±14,5	0,834	0,9±0,2	0,140
	orta depresyon	30	65,3±11,8		30,7±8,0		43,1±11,2		0,8±0,1	
	şiddetli depresyon	14	66,2±12,0		27,3±6,0		43,0±8,9		0,9±0,1	

Post-Hoc Analizler : a.İlköğretim-Üniversite p=0,01 , b.İlköğretim-Üniversite p=0,001 , c.PPMS-RRMS p=0,036 ve SPMS-RRMS p=0,033 , d.PPMS-RRMS p=0,028 , e.PPMS-RRMS p=0,002 ve SPMS-RRMS p=0,004 , f.PPMS-RRMS p=0,021, g. normal-normal ama artmış gün içi uykululuk p=0,005 ; 0,044 ; 0,004 ; x (sırasıyla)

Tablo 4.7. Hasta grubundaki cinsiyet, eğitim düzeyi, hastalık tipi ve kategorize edilmiş ESS,FAS ve BECK değişkenleri ile görsel uyarı sırasında ölçülen TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler.

MS		n	V_Mean	P	V_Max	p	V_Min	p	Reaktivite	P
Cinsiyet	Kadın	74	45,0±10,1	**<0,001**	52,7±11,8	**<0,001**	38,0±9,7	**<0,001**	40,5±13,5	0,524
	Erkek	26	35,8±7,0		42,0±8,1		29,9±6,5		43,4±19,1	
Eğitim Düzeyi	İlköğretim	38	41,9±11,2	0,144	49,5±13,6	0,162	34,9±10,9	0,143	44,3±15,7	0,374
	Lise	30	41,1±10,5		47,7±11,6		34,7±9,8		40,7±17,5	
	Üniversite	32	45,1±8,3		52,4±9,5		38,11±7,6		38,3±11,1	
Hastalık Tipi	primer progresif	12	35,3±9,0	**0,002[a]**	41,0±11,3	**0,002[b]**	28,7±8,4	**0,001[c]**	47,3±24,3	0,239
	sekonder progresif	20	39,5±9,2		46,8±9,5		32,9±9,0		45,4±16,0	
	relapsing remiting	68	44,9±9,9		52,4±11,8		38,0±9,3		39,0±12,3	
ESS_cat	Normal	34	38,2±8,6	**0,010[d]**	44,7±9,9	**0,017[d]**	31,0±8,4	**0,002[d]**	47,2±17,9	**0,008[d]**
	normal ama artmış gün içi uykululuk	38	46,2±9,6		53,8±12,1		39,6±9,0		36,5±12,6	
	orta derecede gün içi uykululuk	18	44,5±11,7		52,0±11,8		38,4±10,3		36,8±9,8	
	şiddetli gün içi uykuluk	10	41,3±10,1		48,9±12,1		33,2±7,9		47,4±13,0	
FAS_cat	yorgun değil	16	42,3±10,7	0,831	49,6±11,6	0,983	35,4±9,8	0,319	41,9±10,6	**0,004[e]**
	Yorgun	60	43,0±10,3		50,1±12,0		36,4±9,7		38,0±14,1	
	aşırı yorgun	24	42,2±10,0		49,5±12,1		33,9±9,5		49,2±17,2	
BECK_cat	minimal depresyon	26	41,5±7,3	0,744	48,2±8,5	0,880	35,0±6,8	0,601	38,5±10,8	0,094
	hafif depresyon	30	43,0±13,8		50,8±15,6		36,7±13,0		41,7±15,6	
	orta depresyon	30	44,0±8,9		51,1±10,3		37,2±8,6		39,2±14,6	
	şiddetli depresyon	14	41,1±9,1		48,5±12,0		32,8±7,9		50,0±19,5	

Post-Hoc Analizler : a. primer-relaps p=0,006 , b. primer-relaps p=0,04 , c. primer-relaps p=0,006 ve sekonder-relaps p=0,042 , d.normal-normal ama artmış gün içi uykululuk p=0,006 ; 0,013 ; 0,002 ; 0,02 (sırasıyla) , e. yorgun-aşırı yorgun p=0,003

Hasta grubundaki yaş, hastalık süresi, yıllık atak sayısı, EDSS, ESS, FAS, BECK, SDMT, BVMTR, CVLT, 9HPT ve 25 Adım Yürüme Testi değişkenleri ile tüm TCD değişkenleri arasındaki ilişkilere bakıldı. EDSS ve 9-HPT skoru düştükçe istirahatteki PCA_Vmax artmaktadır (sırasıyla p=0,001, 0,022). ESS ve SDMT skoru artıkça istirahatteki PCA_Vmax yine artmaktadır (sırasıyla p=0,023,p<0,001).Yaş, EDSS, FAS, 9-HPT ve 25 adım yürüme test skoru arttıkça istirahatteki PCA_Vmin düşmektektedir (sırasıyla p=0,022, p=0,002,p=0,020, p=0,043, p=0,034). ESS ve SDMT skoru arttıkça istirahatteki PCA_ V min artmaktadır (sırasıyla p= 0,046, p=0,001). EDSS, FAS, 9-HPT, 25 adım yürüme test skorları

arttıkça PI artmaktadır (sırasıyla p=0,002, p=0,002, p=0,031, p=0,002). SDMT VE BVMTR skorları arttıkça PI düşmektedir (p=0,007, p=0,006).

Uyarı sırasındaki V_max değerlerleri; EDSS,9HP ve 25 adım yürüme test skorları düştükçe artmaktadır (sırasıyla p=0,002, p=0,031, p=0,005); BVMTR skoru arttıkça ise artmaktadır (p=0,040).Uyarı verildikten sonraki V_min değeri EDSS ve 25 adım test skoru artıkça düşmektedir (sırasıyla p=0,001, p=0,002); ESS, SDMT ve BVMTR skoru arttıkça artmaktadır (sırasıyla p=0,045, p= 0,015, p=0,040).

Reaktivite değeri ise FAS skoru ve 25 adım yürüme test skoru arttıkça artmaktadır (sırasıyla p= 0,047, p=0,021). SDMT skoru ve ESS skoru artıkça reaktivite düşmektedir p=0,049, p=0, 028) (Tablo 4.8 ve Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Hasta grubundaki yaş, hastalık süresi, yıllık atak sayısı, EDSS, ESS, FAS, BECK değişkenleri ile tüm TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler.

		Yas	Hastalik Yil suresi	Yıllık Atak Sayisi	EDSS	ESS	FAS	BECK
PCA_Vmax	r	-,137	-,089	,189	-,320**	,227*	-,095	,124
	p	,174	,380	,060	,001	,023	,345	,220
PCA_Vmin	r	-,228*	-,123	,141	-,301**	,200*	-,232*	,006
	p	,022	,224	,161	,002	,046	,020	,954
PCA_Vmean	r	-,149	-,160	,128	-,395**	,282**	-,150	,056
	p	,138	,111	,205	,000	,004	,136	,583
PCA_PI	r	,156	,112	-,021	,305**	-,131	,312**	,157
	p	,121	,266	,834	,002	,193	,002	,119
V_Mean	r	-,111	-,086	,126	-,328**	,157	-,129	,024
	p	,274	,393	,211	,001	,120	,203	,812
V_Max	r	-,115	-,087	,147	-,308**	,154	-,137	,031
	p	,253	,388	,145	,002	,125	,173	,758
V_Min	r	-,141	-,078	,100	-,332**	,201*	-,181	-,013
	p	,162	,439	,320	,001	,045	,071	,899
Reaktivite	r	,133	-,028	,138	,141	-,220*	,199*	,115
	p	,189	,779	,170	,161	,028	,047	,255

Tablo 4.9. Hasta grubundaki SDMT, BVMTR, CVLT, 9-HPT ve 25 Adım Yürüme Testi değişkenleri ile tüm TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler.

		SDMT	BVMTR	CVLT	9HPT _sag	9HPT _sol	25 Adım
PCA_Vmax	r	,353**	,178	,130	-,169	-,228*	-,154
	p	,000	,076	,196	,093	,022	,127
PCA_Vmin	r	,338**	,180	,148	-,165	-,203*	-,213*
	p	,001	,073	,143	,101	,043	,034
PCA_Vmean	r	,380**	,276**	,177	-,266**	-,327**	-,267**
	p	,000	,005	,078	,007	,001	,007
PCA_PI	r	-,268**	-,274**	-,174	,216*	,246*	,300**
	p	,007	,006	,083	,031	,014	,002
V_Mean	r	,231*	,231*	,077	-,202*	-,167	-,303**
	p	,021	,021	,447	,044	,096	,002
V_Max	r	,196	,205*	,076	-,216*	-,154	-,277**
	p	,050	,040	,452	,031	,126	,005
V_Min	r	,244*	,206*	,056	-,188	-,159	-,310**
	p	,015	,040	,580	,061	,114	,002
Reaktivite	r	-,197*	-,078	,036	-,052	,025	,231*
	p	,049	,442	,725	,610	,805	,021

Kontrol grubundaki cinsiyet, eğitim düzeyi ve kategorize edilmiş ESS, FAS ve BECK değişkenleri ile istirahatte ve uyarı sırasında ölçülen TCD değişkenleri arasındaki ilişkilere bakılmıştır. Kontrol grubunda, PCA_Vmin ölçümünde eğitim grupları arasında anlamlı fark bulunsa da gruplar arası post-hoc analizde fark bulunmamıştır. Minimal depresyonu olanların PCA_Vmin değerleri, hafif depresyonu olanlardan daha düşük bulunmuştur (p= 0,041). Uyarı sonrası minimal depresyon olanların V_Mean ve V_Max değerleri orta derecede depresyonu olanlardan daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,044, p=0,017). Ilımlı gün içi uykululuğu olanların reaktivite değerleri normal olanlardan ve hafif artmış gün içi uykululuğu olanlardan daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,041, p=0,048). ESS dışında TCD değişkenleri ile diğer değişkenlerin grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır(p>0,05) (Tablo 4.10 ve Tablo 4.11).

Tablo 4.10. Kontrol grubundaki cinsiyet, eğitim düzeyi ve kategorize edilmiş ESS, FAS ve BECK değişkenleri ile istirahatte ölçülen TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler.

		n	PCA_Vmax	p	PCA_Vmin	p	PCA_Vmean	p	PCA_PI	p
Cinsiyet	Kadın	60	65,9±13,3	0,351	26,9±6,6	0,476	43,2±9,5	0,368	0,9±0,2	0,169
	Erkek	40	63,6±12,3		28,0±6,6		41,4±9,4		0,9±0,2	
Eğitim Düzeyi	İlköğretim	14	71,0±21,6	0,063	31,8±9,9	**0,048**[a]	45,5±15,4	0,089	0,9±0,1	0,805
	Lise	30	67,5±10,4		28,0±5,7		44,6±7,6		0,9±0,2	
	Üniversite	56	62,1±10,5		25,9±5,5		40,6±8,1		0,9±0,2	
ESS_cat	Normal	36	67,3±16,2	0,828	27,4±7,0	0,695	44,8±10,8	0,521	0,9±0,1	0,984
	normal ama artmış gün içi uykululuk	34	63,9±10,5		27,9±7,0		40,9±8,0		0,9±0,2	
	orta derecede gün içi uykululuk	16	64,1±10,1		27,9±6,5		41,9±9,5		0,9±0,2	
	ılımlı gün içi uykululuk	14	62,6±11,7		25,4±4,2		41,1±8,4		0,9±0,2	
FAS_cat	yorgun değil	60	63,3±11,9	0,179	26,5±6,1	0,133	41,4±8,6	0,171	0,9±0,2	0,897
	Yorgun	40	67,5±14,0		28,6±7,1		44,1±10,4		0,9±0,2	
BECK_cat	minimal depresyon	46	63,1±12,1	0,104	25,4±6,0	**0,021**[b]	41,6±8,8	0,072	0,9±0,2	0,504
	hafif depresyon	34	65,2±15,3		29,2±6,9		41,5±10,8		0,9±0,2	
	orta depresyon	20	69,0±9,3		28,6±6,3		46,2±7,5		0,9±0,2	

Post-Hoc Analizler : a. ilköğretim-üniversite p=0,071, b. minimal depresyon-hafif depresyon p=0,041

Tablo 4.11. Kontrol grubundaki cinsiyet, eğitim düzeyi ve kategorize edilmiş ESS, FAS ve BECK değişkenleri ile görsel uyarı sırasında ölçülen TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler.

		n	V_Mean	p	V_Max	p	V_Min	p	Reaktivite	p
Cinsiyet	Kadın	60	43,0±8,1	0,050	50,6±9,8	0,082	36,7±7,8	0,141	41,3±12,0	0,581
	Erkek	40	40,1±8,3		47,0±8,7		34,3±7,6		43,4±13,9	
Eğitim Düzeyi	İlköğretim	14	45,4±12,2	0,415	53,5±15,1	0,381	38,7±12,4	0,650	45,0±21,2	0,552
	Lise	30	42,2±8,3		49,9±9,6		35,6±7,6		42,8±9,6	
	Üniversite	56	40,8±6,9		47,7±7,3		35,0±6,2		41,1±11,7	
ESS_cat	Normal	36	43,0±9,8	0,897	50,6±11,4	0,939	37,1±9,1	0,818	40,9±12,9	**0,035**[a]
	normal ama artmış gün içi uykululuk	34	41,1±7,3		48,2±8,1		34,9±7,0		41,6±14,2	
	orta derecede gün içi uykululuk	16	41,7±7,9		49,0±8,9		35,3±7,8		40,3±11,4	
	ılımlı gün içi uykululuk	14	40,9±7,2		48,2±8,4		34,4±5,1		48,8±8,7	
FAS_cat	yorgun değil	60	41,0±7,6	0,193	47,7±7,9	0,060	35,1±7,1	0,323	41,2±14,6	0,050
	Yorgun	40	43,1±9,1		51,4±11,3		36,6±8,7		43,6±9,5	
BECK_cat	minimal depresyon	46	40,5±7,6	**0,045**[b]	47,0±8,1	**0,021**[c]	35,2±7,1	0,173	39,5±12,5	0,051
	hafif depresyon	34	41,8±8,9		49,9±10,6		35,1±8,5		45,8±13,7	
	orta depresyon	20	45,1±8,0		53,0±9,6		37,9±7,7		42,0±10,9	

Post-Hoc Analizler : a. normal-ılımlı gün içi uykululuk p=0,041 , normal ama artmış gün içi uykululuk - ılımlı gün içi uykululuk p=0,048 , b. minimal depresyon-orta depresyon p=0,044 , c. minimal depresyon-orta depresyon p=0,017.

Kontrol grubundaki yaş, ESS, FAS, BECK, SDMT, BVMTR, CVLT,9HPT ve 25 Adım Yürüme Testi değişkenleri ile tüm TCD değişkenleri arasındaki ilişkilere bakılmıştır. Yaş arttıkça istirahatteki PCA_Vmax değeri azalmıştır (p=0,015). BECK testinin skoru artıkça istirahatteki Vmin değeri artmıştır(p=0,008). BECK skoru ve 25 adım yürüme testi skoru arttıkça uyarı sonrasındaki V_max değerleri artmıştır (sırasıyla p=0,014, p=0,025). SDMT skoru arttıkça uyarı sonrasındaki V_min değeri artmıştır (p=0,042). Reaktivite; BECK skoru arttıkça artmıştır(p=0,024); SDMT skoru arttıkça azalmıştır (p<0,001) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kontrol grubundaki yaş, ESS, FAS, BECK, SDMT, BVMTR, CVLT, 9-HPT ve 25 Adım yürüme testi değişkenleri ile tüm TCD değişkenleri arasındaki ilişkiler.

		Yaş	ESS	FAS	BECK	SDMT	BVMTR	CVLT	9HP_sag	9HP_sol	25 adım
PCA_Vmax	r	-,242*	-,072	,126	,150	,044	-,148	-,192	-,009	,133	,124
	p	,015	,475	,211	,136	,665	,142	,056	,931	,188	,217
PCA_Vmin	r	-,075	,034	,183	,264**	-,017	-,165	-,130	,013	,030	-,005
	p	,461	,734	,068	,008	,864	,101	,198	,898	,764	,959
PCA_Vmean	r	-,181	-,080	,175	,138	,061	-,205*	-,086	,041	,190	,178
	p	,072	,432	,081	,172	,549	,041	,393	,685	,058	,077
PCA_PI	r	-,153	-,074	-,097	-,129	-,021	,109	-,126	-,039	-,022	,038
	p	,129	,464	,335	,200	,838	,282	,212	,699	,829	,709
V_Mean	r	-,050	-,070	,146	,190	,152	-,155	-,130	-,157	,035	,208*
	p	,619	,489	,148	,058	,132	,123	,197	,119	,727	,038
V_Max	r	-,054	-,052	,184	,246*	,103	-,155	-,101	-,153	,016	,225*
	p	,596	,610	,066	,014	,308	,123	,319	,128	,871	,025
V_Min	r	-,113	-,096	,076	,079	,204*	-,113	-,116	-,064	,081	,144
	p	,262	,342	,454	,435	,042	,262	,251	,529	,421	,153
Reaktivite	r	,158	,151	,167	,226*	-,344**	-,130	,014	,071	-,014	,142
	p	,117	,133	,098	,024	,000	,198	,888	,481	,887	,158

5.TARTIŞMA

MS hastalarında yorgunluk ve kognitif bozukluk oldukça sık görülen iki semptomdur. Günlük yaşam kalitesi ve hastalık seyri üzerine olumsuz etki yaratan bu iki semptomun altında yatan patofizyolojik süreçler ise tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmamız, yorgunluk ve kognitif bozukluk gelişen MS hastalarında altta yatan ya da bu semptomların gelişmesini öngören patofizyolojik süreçlerin TCD ile değerlendirilmesine yöneliktir. Bunun için de öncelikle MS gelişimi ile birlikte nörobilişsel fonksiyonların sürdürülebilmesi ve yorgunluğun önüne geçilebilmesi için gereken mekanizmaları açıklamak istedik.

MS hastalığında hipoksiye verilen serebrovasküler yanıtlar, serebrovasküler reaktivite veya nörovasküler coupling hastalığın patofizyolojisinde rol alabilir ve bu yanıtlar hastalığın seyri ve semptomların yönetimi açısından fikir sağlayabilir. TCD büyük serebral arterlerdeki akış hızlarının gerçek zamanlı analizini yaparak bu patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasında ve değerlendirilmesinde önem taşır, serebral arterlerdeki kan akım hızı değişiklikleri ve kortikal uyarı sonrası değişen kan akımı hakkında bilgi verir.

Serebral perfüzyonun başlıca amaçlarından biri, beynin oksijen ihtiyacının karşılanmasını sağlamaktır. Serebral kan akımı, hem istirahatte hem de kortikal aktiviteye dinamik olarak yanıt verirken uygun oksijen gereksinimi sağlamak için serebral oksijen metabolizmasına ihtiyaç duyar. Serebral doku oksijeninin korunması için serebral kan akımı üzerinde değişikler gözlenir[117]. Hipoksi sırasında bazal serebral arterlerin çapının nispeten sabit kaldığı düşünüldüğünde, kapiller vasküler organizasyonla ilgili kan akım hızı değişiklikleri, esas olarak serebral vasküler otoregülasyonla ilişkilidir[112]. Sistemik perfüzyon basıncındaki değişimleri serebral otoregülasyon kompanse etmektedir. Serebral otoregülasyon; serebral kan akışını nispeten sabit tutabilmek için serebrovasküler direnci hızlı bir şekilde ayarlamayı sağlayan serebral damarlarının kendine özgü bir özelliğidir[111]. TCD sırasında nefes tutarak oluşturulan hipoksi ise, otoregülasyon yoluyla kompansazyon sağlanması için vazodilatasyona neden olarak kortekse giden kan akımının artmasında neden olur. Artmış bu kan akım hızı TCD tarafından değerlendirilebilir ve vasküler reaktivite ile ilgili verileri sağlayabilir. Bununla birlikte TCD, asetazolamid, CO2 veya apne gibi vazodilatör bir uyarıdan sonra kan akım hızlarındaki değişikliklerinin ölçülmesine

olanak verir[112] . Serebral kan akımının artan arteriyel karbondioksit konsantrasyonuna ve azalan arteriyel pH'a yanıt olarak yükseldiği gösterilmiştir. Bu etkiye serebral arteriyollerin çaplarındaki değişiklikler aracılık eder ve bu fenomen serebral vazomotor reaktivite olarak tanımlanır[118].

Nörovasküler coupling ise nöronal aktivasyon ile serebral kan akışı arasındaki ilişkidir ve aktive nöronlara yeterli oksijen ve glikoz verilmesini sağlar. Nöronal aktiviteden kaynaklanan metabolik talepte bir artış, serebral kan akımında artışa yol açacaktır. Bölgesel nöronal aktivite ile bölgesel serebral kan akışı arasındaki bu bağlantı, nörovasküler couplingi oluşturacaktır. Fonksiyonel TCD, kognitif görevler ve motor görevler sırasında serebral kan akım hızını kaydederek nörovasküler couplingi ölçmek için kullanılabilir[111]. Nöronal aktivasyon sırasında lokal serebral kan akımının artması için aktive edilmiş beyin bölgelerindeki nöronlardan lokal damarlara sinyal gönderilmesi gereklidir. Çünkü nöronal aktivite, serebral kan akımı yoluyla sağlanan oksijen ve glukoz desteğine bağlıdır. Bunun için serebral aktivasyona artmış serebral kan akımı eşlik etmelidir. Beyin fonksiyonları ve patolojik tanıları koymada nörovasküler coupling yaygın olarak kullanılmakla birlikte bu yanıta eşlik eden hücresel mekanizmalar netleştirilememiştir [119].

Uzuner ve ark'ları bir çalışmada RRMS hastalarında atak sırasında basit ve kompleks görsel uyarı sonrası reaktiviteyi değerlendirmişlerdir. İstirahat döneminde elde edilen kan akım hızları MS hastalarında kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Görsel uyarı verildiğinde ise uyarının tipine bakılmaksızın kan akım hızı artışının yani reaktivitenin MS hastalarında kontrollere göre daha fazla arttığı görülmüştür. Hastalardaki artan reaktivite damarların artmış vazodilatör kabiliyetiyle ilişkili değerlendirilerek MS hastalarında oksipital bölgedeki hiperaktif nörovasküler üniteye bağlı olarak serebral reaktivitenin arttığı görülmüştür[120].

Bu nedenle nörovasküler coupling'in hemodinamik yönlerini değerlendirmek TCD iyi bir seçenektir ve çalışmamızda olduğu gibi MS hastalarında görsel uyaran kullanılarak oksipital korteks üzerindeki nöronal aktiviteyi değerlendirmemezi sağlayacaktır.

Nörovasküler coupling, nöral, glial ve vasküler sistemlerin koordineli çalışmasını gerektirir. Sağlıklı bir sistemde, bu durum metabolik olarak aktif nöronlara

zamanında ve gerekli olan oksijen ve besin iletimi sağlayan nöronal aktivite için lokalize beyin kan akışının artması ile sonuçlanır [121] ve nörobilişsel işlevlerin korunması ve yorgunluğun önüne geçilmesi için önem taşır.

Etkin bir nöronal aktivite için bu bileşenleri tek tek ele alacak olursak nöronal yapılara bakıldığında MS'te kortikal atrofinin yaygın olduğu bu nedenle tüm nöronal sınıfların etkilendiği ve demiyelinizasyona sekonder nörodejenerasyonun geliştiği görülür. Kortikal demiyelinizasyon ve nörodejenerasyon ilişkisini inceleyen bir çalışmada önce post-mortem SPMS hastalarının beyin dokusunun motor korteksindeki nörodejenerasyon incelendi.MS motor korteksinde önemli aksonal kayıp görüldü ve bu kayıp aksonlar; kortikokortikal projeksiyon aksonları, eksitatör akson kollateralleri ya da inhibitör internöron aksonlarıydı. Sağlıklı kontrol ve MS motor korteksleri arasındaki eksitatör ve inhibitör sinapsların yoğunluğuna bakıldığında ise MS motor korteksinde inhibitör sinapslarda önemli azalma görüldü. İnhibitör sinapslardaki azalma inhibitör internöronların kaybına bağlandı ve spesifik myelinli internöron alt tiplerinin MS hastalarının korteksindeki nörodejenerasyona duyarlı olduğu gösterildi ve bunun üzerine hayvan modeli geliştirilerek kemirgen modeli üzerinden fokal subpial kortikal demiyelinasyon oluşturuldu ve seçici bir nörodejenerasyon üretildi. Yapılan bu çalışmada MS hastalarında nörodejenerasyona inhibitör internöronların duyarlı olduğu ve nörodejenerasyonun, inhibitör internöronların kaybı yoluyla kortikal demiyelinizasyona sekonder olabileceği düşünüldü. Böylelikle kortikal demiyelinizasyonla nörodejenarasyon modeli açıklanarak nöroprotektif tedavilerin incelenmesi için yeni bir preklinik model oluşturulmak istendi[122].

GABAerjik sistem motor kortikal plastisitede önemli bir rol oynar ve GABA sisteminin değişikliğe yanıt verme yeteneği bireylerin öğrenme kapasitesini etkiler. Bu nedenle GABAerjik sistemin motor öğrenme davranışı ve öğrenmeyle ilgili beyin aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir[123].Ancak MS hastalarında inhibitör nöronların kaybı, somatosensoriyel kortekste GABA seviyelerinin azalması ve bu inhibitör transmisyonda işlevsel bozukluk görülür ve bu durum motor performansın azalmasına yol açar [122, 124]. MS hastalarında nörodejenerasyona en duyarlı nöronların inhibitör internöronlar olduğu bulunmuştur.

Motor disfonksiyonun ve motor öğrenme davranışındaki bozukluğun; MS hastalarının motor korteksinde artmış eksitatör ve azalmış inhibitör transmisyon ile

güçlü bir şekilde ilişkisi olduğu söylenmelidir.[122, 125]. MS hastalığında görülen bu durum yani inhibitör internöronların kaybı buna bağlı olarak eksitatör transmisyonun artışı reaktivitenin de artışına yol açar. Ancak bizim çalışmamızda, MS ve kontrol grubu arasında reaktive değerlerinde istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Pulsatil indeks ise MS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu durumun çalışmaya aldığımız hasta ve kontrol grubu sayılarının az olmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

MS'in patogonezinde non-nöronal hücrelerin rolü de sorgulanmaktadır. Çünkü periferal immün hücrelerin, bozulmuş bir kan beyin bariyeri yoluyla SSS'e geçtiği ve beyinde bir otoimmün yanıt oluşturduğu düşünülmektedir. Glial hücreler, santral ve periferik sinir sistemlerinin işlevini destekleyen non-nöronal hücrelerdir. SSS'de yerleşik hücrelerin ve periferal immün hücrelerin rolü tartışmalıdır. MS patogenezinde glia için iki ayrı rol tanımlanmıştır; birincisi hastalığın progresyonunu tetiklemek iken ikinci rolü onarım mekanizmalarına katkıda bulunmaktır. Mikroglianın uzun zamandır MS'in başlangıcında ve progresyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalıkta monosit kökenli makrofajların ve SSS'de yerleşik mikroglianın rolünü ayırt etmek zordur. Mikroglialara özgün markerların kullanılarak yapıldığı çeşitli çalışmalarda SSS'de yerleşik mikroglialaın aktif MS lezyonlarında rol oynadığı bulunmuştur[126]. Yapılan bir çalışmada görsel uyarı ve glial hücre aktivasyonunun arteriyollerinin genişlemesini ya da daralmasını uyardığı ve glial hücrelerin nörovasküler coupling'e katkıda bulunduğu, kan akışının düzenlenmesinde hem vazodilatör hem de vazokonstriktör etkisinin olduğu gösterilmiştir[119]. Oligodendrositler ise MS'te kayba uğrayan primer hücrelerdir ve hastalık patogenezinde aktif rol oynayabilirler. Oligodendrosit progenitör hücreler olgunlaşarak yeni oligodendrositlere dönüşür ve MS lezyonlarının remiyelinizasyonu için gereklidir. Ancak bu sürecin hastalığın ilerlemesinin gerisinde kalması yani oligodendrosit progenitör hücrelerin kayıp oligodendrositleri yeterince değiştirememesi, demiyelinizasyon sonrası remiyelinizasyonun yeteri kadar olmaması hastalık patogenezinin kritik bir noktasıdır. Aktif lezyonların remiyelinizasyonu için, oligodendrosit progenitör hücrelerin çoğalması, göç etmesi, farklılaşması gerekir. Buna ek olarak, oligodendrosit progenitör hücrelerin T hücre aktivasyonu ve fagositozunu yapabildikleri bu da bu

hücrelerin remiyelinasyonun ötesinde hastalık süreçlerinde daha aktif bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir[126, 127].

Endotel hücreleri ve perisitlerin de nörovasküler couplingde rolü vardır. Endotelin-1 tarafından oluşan distal damarlardaki vazokonstriksüyona bağlı serebrovasküler direncin yükseldiği görülmüştür. MS hastalarında serebral hipoperfüzyona endotelin-1'in aracılık ettiği ve hastaların plaklarındaki reaktif astrositler tarafından önemli ölçüde salındığı gösterilmiştir [120].

Etkin bir nörovasküler coupling için önemli diğer etken ise vasküler kompliyanstır. Vasküler kompliyansla ilgili yapılan bir çalışmada kognitif yavaşlama gösteren MS hastalarında patofizyolojiyi anlamak için hastalara ve sağlıklı kontrollere oda havası ve hiperkapnik gaz karışımı solutulurken dual echo fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile kayıt alınmış, serebral korteks katmanlara bölünerek serebrovasküler ağaç boyunca vasküler kompliyans ile kognisyon arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Yüzeyelden derin kortikal katmanlara arteriyel reaktivite değişikliklerinin incelendiğinde, kognisyonu daha yavaş olan MS hastalarında, kognitif olarak normal MS hastalar ve sağlıklı kontrollere göre bu katmanlar arasındaki reaktivite değişikliklerinin azaldığı görülmüştür ve serebrovasküler ağaç boyunca değişen arteriyel kompliyansın MS'te kognitif yavaşlamaya yol açan nörovasküler uncouplinge neden olabileceği varsayımında bulunulmuştur[121].

TCD, serebral perfüzyondaki hızlı değişiklikler ve serebral hemodinami hakkında bilgiyi dalga formundan elde edilebilir. En yaygın olarak kullanılan hemodinamik indeks, TCD dalga formlarının pulsatilitesini tanımlayan Gosling pulsatilite indeksidir[128]. Sistolik ve diyastolik akış hızları arasındaki farkın ortalama hıza bölünmesiyle hesaplanır. Birçok çalışma, PI'nin distal serebrovasküler direncin bir yansıması olarak yorumlanmasını desteklemiştir. PI sadece serebrovasküler dirence bağlı olmamakla birlikte aralarında pozitif bir korelasyon bulunur yani artan PI daha yüksek serebrovasküler direnci göstermektedir. Bununla birlikte pulsatilite indeksi, serebral perfüzyon basıncı, arteriyel basınç amplitüdü, serebrovasküler direnç, serebral arter yatağının kompliyansı ve kalp hızı arasındaki etkileşimin bir ürünüdür. [129]. Tavşanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada ise otoregülasyon yapabilen hayvanlarda serebral perfüzyon basıncındaki azalmanın serebrovasküler dirençte bir

azalmaya ancak PI'da bir artışa neden olduğunu gösterdi. Bu bulgular da distal vasküler direnç ve büyük serebral arterlerin kompliyansındaki değişikliklerin birlikteliğini gösterdi[130] .

Nöronal uyarı verildiğinde oluşan nöronal aktivasyona bağlı metabolik talep artar. Artan metabolik talep uygun serebral kan akımı ve arteriyel kompliyans ile karşılanmadığında nörovasküler uncoupling oluşur ve bu durum kognitif yavaşlama için önemli bir sebeptir. Etkin nöronal aktivite için serebrovasküler reaktivitenin artması beklenir. Serebrovasküler reaktivite arttıkça etkin nöronal aktivite sağlanarak MS hastalarında özellikle işlem hızı olmak üzere kognitif yavaşlamanın önüne geçme ve kognitif fonksiyonları koruma sağlanacaktır[121, 131].

Bir çalışmada ise TRUST ve faz kontrast MRG sekansları kullanılarak serebral metabolik oksijen oranı ölçülmek istenmiş ve bu oran ile yorgunluk ve kognitif bozukluk arasında ilişki incelenmiştir.MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre düşük serebral metabolik oksijen oranı saptanmış ve MS'te görülen serebral hipometabolizma bulgularını doğrulamıştır. Bununla birlikte MS hastaları içinde daha yüksek serebral metabolik oksijen oranına sahip olanların ;artan yorgunluk ve daha kötü bilişsel performansla ilişkili olduğu bulunmuştur ve bu sonuçlar, artan serebral metabolik oksijen yanıtının MS ile ilişkili bu semptomolojiye yol açan hastalık aktivitesini ve demiyelinizasyonu yansıttığı düşünülmüştür[132].Serebral metabolik oksijen oranı,beyindeki oksijen metabolizmasının bir ölçüsüdür ve istirahatteki hücresel aktiviteyi yansıtır. Patolojik çalışmalar, otoimmün aktivite ve demiyelinizasyonun daha yüksek akson kanal yoğunluğuna ve dolayısıyla muhtemelen artan nöronal enerji talebine ve oksijen metabolizmasına yol açtığını göstermiştir[133, 134].

Çalışmamızda yorgunluk değerlendirme ölçeği olarak kullanılan FAS; MS hastalarına ve kontrol grubuna uygulanmıştır. FAS puanı, MS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur yani MS hastalarında yorgunluk daha fazladır; yorgunluğu olanlar arasında da aşırı yorgunluğu olanların sayısı yine hasta grubunda daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. FAS puanlamasına göre yorgun MS hastalarında yorgunluk arttıkça; istirahatteki Vmin anlamlı olarak azalırken pulsatil indeks de anlamlı olarak artmıştır. FAS puanı arttıkça istirahatteki

ve uyarı sonrası maksimum ve minimum kan akım hızlarının da azaldığını gördük ancak anlamlı düzeyde değildi. Bununla birlikte görsel uyarı sonrası reaktivitenin aşırı yorgunlarda; yorgun olanlara göre anlamlı olarak arttığını gözlemledik. Bu durum metabolizmayı belli bir seviyenin üstünde sürdürmeye imkan tanır. Kontrol grubumuzda ise yorgunlukla kan akım hızları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ve yine reaktivite FAS puanı arttıkça artmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızda kognisyonu değerlendirmek için BICAMS ölçeğinin SDMT, CVLT ve BVMTR adlı 3 alt testi kullanıldı. MS hastalarında 3 testin de puanlaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. TCD' de ölçülen kan akım hızları ile en çok ilişkili bulunan ise SDMT oldu. SDMT bilgi işleme hızını değerlendirir ve MS hastalarında kognitif alanlardan en çok etkilen bilgi işleme hızıdır. Hastalarda SDMT puanı düştükçe yani kognitif yavaşlama arttıkça anlamlı düzeyde istirahatteki ve uyarı sonrası kan akım hızlarının hepsinin azaldığı, pulsatil indeksin arttığı görülmüştür. SDMT puanı düştükçe ise anlamlı olarak reaktivite artmıştır. BVMTR testi ise vizyospasyal belleği değerlendirme üzerine olup bu testte de SDMT ile benzer sonuçlar bulunmuştur. BVMTR puanı düştükçe istirahattaki Vmean; uyarı sonrası Vmax, Vmin, Vmean kan akım hızlarının anlamlı olarak azaldığı, pulsatil indeksin ise anlamlı olarak arttığı görülmüştür. BVMTR puan düştükçe yine reaktivite değeri artmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Sözel öğrenmenin değerlendirildiği CVLT ile ise TCD değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubumuzda ise SDMT skoru düştükçe yine reaktivitenin arttığı görülmüştür.

Çalışmamızın kognitif test sonuçları ve TCD değerleri beraber değerlendirildiğinde ise sonuçlar bize kognisyonu gerilemiş hastalarda serebral perfüzyonun azaldığını göstermiştir. Buna bağlı olarak serebrovasküler dirençle korele olarak pulsatil indeks artmıştır. Otoregülasyon adına yeterli kan akımının ve perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için arteriyel kompliyans devreye girmiştir ve reaktivite artmıştır. Kognitif yavaşlaması olan hastalarda etkin bir nöronal aktivite sağlayabilmek için bilişsel fonksiyonları belli seviyede sürdürebilmek ve koruyabilmek adına reaktivitenin artarak bunu karşılamak istediğini düşünüyoruz. Ancak yine de hastalarda gerçekleşen bu kompanzasyon mekanizmasının sağlıklı bir bireyin kognisyon düzeyini karşılayamadığı görülmüştür.

Yorgunluğun hastalığın devam eden otoimmün aktivitesini ve kortikal reorganizasyonu yansıttığı ve kognitif gerilemenin inflamasyon ve nörodejenerasyonun bir sonucu olduğu düşünüldüğünde, serebral perfüzyonda görülen değişikliklerin, bu semptomların her ikisi için de altta yatan mekanizmanın ortak bir bileşeni olduğunu görülmüştür[132, 135].

Yorgunluk metabolik olarak aktif lezyon onarımı ve kortikal yeniden organizasyon süreçleri tarafından tetiklenebilir ve bu nedenle, yeniden düzenleme ve onarım yeteneği, serebral metabolik oksijen oranının artmasına neden olarak bu hastalarda yorgunluğa neden olabilir[132, 136]. MS hastalarında yorgunluk, atrofiye bağlı kronik SSS disfonksiyonu ve bir görevi yerine getirmek için artan çabanın algılanmasından kaynaklanabilir[137]. Sağlıklı bir sistemde, bilişsel talep dönemlerinde fizyolojik yanıtlar, nöral dokuda oksijen iletimi ve metabolizmanın artmasına neden olarak etkin bir bilişsel performansa izin verir. Ancak, MS hastalarında devam eden inflamasyon, lezyon onarımı veya kortikal yeniden yapılanma gerçekleşirken, artan oksijen dağıtımı ve metabolizma kaynağı tüketilecek ve bu nedenle bilişsel talep sırasında kullanılamayacak ve işlev bozukluğuna yol açacaktır[132, 138, 139]. Burada ise nörovasküler coupling mekanizmaları devreye girerek bilişsel işlevlerin belli seviyede sürdülmesini sağlamayı amaçlayacaktır.

Çalışmamızda aynı zamanda MS hastalarında kognisyon ve yorgunluğun reaktiviteyle ilişkisini değerlendirirken kontrol grubuna göre MS hastalarında var olan bu semptomlara eşlik eden ve sonucu etkileyebilecek durumları da araştırmak istedik. Alt extremite fonksiyonların değerlendirmek için yaptığımız 25 adım yürüme testinde puan artıkça yani bu testi tamamlayabildiği süre artıp alt ekstremite motor hızı düştükçe reaktivitenin arttığı görülmüştür. Uykululuk ve gündüz uyku halini değerlendirmek için kullandığımız Epworth uykululuk ölçeği puanı artıp gün içi uykuluk arttıkça reaktivitenin anlamlı olarak düştüğü görülmüştür. Bu değişkenler dışındaki değişkenlerle reaktivite arasında anlamlı fark saptanmasa da hastalarda yaş arttıkça, bir yıl içindeki atak sıklığı arttıkça, EDSS puanı artıp özürlülük oranı arttıkça reaktivite artmıştır. Depresyonu ve şiddetini değerlendirmek için kullandığımız BECK depresyon envanterinde puan artıp depresyon görülmesi ve şiddeti arttıkça reaktivite artmıştır. Yine istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hastalığın süresi arttıkça reaktivite düşmüştür. SDMT de gözlendiği gibi BVMTR skoru

düştüğünde yani vizyospasyal bellekte kayıp olduğunda reaktivite artmıştır. Eğitim düzeyi arttıkça ise reaktivite azalmıştır.

Serebral perfüzyonu değerlendirmemiz sağlayan pulsatil indekse baktığımızda ise EDSS, FAS,9-HPT,25 adım yürüme test puanları arttıkça PI artmıştır. Bununla birlikte yine SDMT VE BVMTR skorları düştükçe PI'nın arttığı saptanmıştır. Cinsiyetler arasında erkeklerde kadınlardan yüksek bulunmuştur. Eğitim düzeyi arttıkça PI'nın düştüğü saptanmıştır ve RRMS'te diğer tiplere göre düşük PI gözlenmiştir.Kadınlarda istirahatteki ve uyarı sırasındaki kan akım hızları erkeklerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; erkeklerin PI ise kadınlardan yüksektir. Ancak reaktivite erkeklerde kadınlardan yüksek çıkmakla birlikte reaktiviteyle cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Eğitim düzeyine bakıldığında ilköğretim, lise, ve üniversite gruplarında anlamlı farklılık çıkmıştır. Eğitim düzeyi arttıkça istirahatte ve uyarı sonrası kan akım hızları arttığı pulsatil indeksin azaldığı görülmüştür ancak anlamlı farklılıklar olarak; ilköğretim mezunu olanların istirahatteki Vmin değeri üniversite mezunu olanlardan anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve yine ilköğretim mezun olanların PI değeri üniversite mezunu olanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur**.** Eğitim düzeyi yükseldikçe reaktivitenin azaldığı görülmekle birlikte öğrenim durumu ve reaktivite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hastalık alt tipleri karşılaştırıldığında ise RRMS'i olan hastaların kan akım hızları diğer tiplere göre anlamlı olarak yüksektir ve pulsatil indeksleri diğer tiplere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Reaktivite ise anlamlı bulunmasa da RRMS'i olan hastalarda daha düşük bulunmuştur. EDSS skoru arttıkça ise anlamlı olarak istirahat ve uyarı sırasındaki kan akım hızlarının azaldığı PI'nın arttığı görülmüştür. Reaktivite ise anlamlı olmamakla birlikte EDSS skoru arttıkça artmıştır. Çalışmamızda BECK ile değerlendirdiğimiz depresyon ile kan akım hızları ve reaktivite arasında anlamlı sonuçlar saptanmamıştır. ESS puanlamasına göre uykululuk hali arttıkça anlamlı olarak istirahatteki kan akım hızları arttığı ve reaktivitenin azaldığı görülmüştür. 9HP testinde tamamlama süresi artıp üst ekstremite motor hızı düştükçe PI'nın anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Benzer şekilde 25 adım testini tamamlama süresi arttıkça anlamlı olarak PI ve reaktivite artmış ve yine anlamlı olarak kan akım hızlarının hepsi azalmıştır.

Tüm bu diğer test sonuçlarımızda ileri yaş, atak sıklığında artış, hastalığın progresif fazda oluşu,eğitim düzeyinin düşük olması, dizabilitenin yüksek olması gibi hastalık seyrini olumsuz etkileyen durumların varlığında reaktivitenin artma eğiliminde olduğunu gözlemledik. Üst ve alt extremite motor hızlarını değerlendirdiğimiz yine dizabiliteyi gösteren testlerde testi tamamla süresi uzayıp dizabilite arttıkça reaktivitenin arttığını gördük. Bu durum, hastalık seyrini etkileyen bu sonuçların birbiri üzerinde ve yorgunluk ile kognitif semptomlar üzerinde de etkili olabileceğini düşündürttü. MS hastalığında nöronal kayba ve nörodejerasyona bağlı tüm bu yetersizliklerin ise aktif nörovasküler üniteye bağlı yeniden onarım ve yapılanmayı devreye soktuğunu düşünüyoruz.

Serebrovasküler reaktivite, nöronal aktivasyona yanıt olarak spontan ve ani serebral kan akışı artışını sürdürmek için serebral arteriyollerin dilatasyon kapasitesinin bir göstergesidir. Bu fizyolojik mekanizmanın bütünlüğü, sağlıklı nörovasküler coupling için gereklidir. Serebrovasküler reaktivite bozukluğunda ise nöronlara yetersiz kan akışı, özellikle sağlıklı nöronları etkileyen, nörodejenerasyona yol açan kronik bir hipoksi durumuna neden olabilir [140].

Çalışmamızda MS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı reaktivite değişiklikleri gözlenmedi. Bunun nedenini çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun sayısının azlığına bağlıyoruz. MS hastalarında kontrol grubuna göre yorgunluk ve kognitif yetersizlik daha sık ve daha şiddetli gözlenmiştir. Bununla birlikte kontrol grubundan farklı olarak MS hastalarında yorgunluk ve kognitif yetersizlik gelişip şiddeti arttıkça serebrovasküler reaktivitenin devreye girdiğini gördük. Çünkü yorgunluğu ve kognitif yetersizliği olan hastalarımızda serebral perfüzyon yetersizliği mevcuttu ve bu durumu yanıt olarak kortikal serebral kan akışının artması gerekliydi. Bu semptomlar altında ve bu semptomlara eşlik eden diğer durumlarla beraber MS hastalarında kognitif yeterliliği belli düzeyde sürdürmeye ve yorgunluğun neden olacağı tablonun önüne geçmeye yönelik artan bir çabanın karşılığı olarak reaktivitenin arttığını düşünüyoruz. Tüm bu sonuçlar etkin bir nöronal aktivite sağlamak için nörovasküler hemodinamik yanıtların, onarım mekanizmalarının ve kortikal yeniden yapılanmanın önemini göstermiştir. Bu mekanizmaların değerlendirilebilmesi ise çalışmamızda TCD ile mümkün olmuştur. Böylelikle biz çalışmamızda MS hastalarında yorgunluk ve kognitif yetersizlik gelişmesinde altta

yatan mekanizmaları, nöronal aktiviteye verilen serebrovasküler yanıtları ve bu semptomların gelişmesini öngören patofizyolojik süreçleri anlamaya çalıştık.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

MS takip ve tedavi sürecinde genellikle fizik muayene ile saptanan bulgulara yönlenilmektedir. Ancak özürlülüğün önemli bileşenleri olan yorgunluk ile kognitif bozukluk ayrıntılı sorgulanmamaktadır ve bu semptomların serebral metabolizma ile ilişkisi bugün için net bilinmemektedir. Bu çalışma MS'e eşlik eden yorgunluk ve kognitif bozukluğun serebral metabolizma ile ilişkisini ve altta yatan kortikal bir patolojinin varlığını göstermiştir.

Bu çalışmamızda MS hastalarında yorgunluğun görülme sıklığının ve şiddetinin arttığı bulduk. Yorgunluk saptanan MS hastalarında serebral kan akım hızlarının azaldığı ancak görsel uyarıya bağlı oluşan kortikal aktivasyon sırasında reaktivitenin arttığı saptandı. Biz bu reaktivite artışını, serebral metabolizmanın nöronal aktivasyona karşı yetersiz kalması durumunda serebral vasküler reaktivitenin, otoregülasyon ile ilişkili olarak devreye girdiği ve yeterli perfüzyonu sağlamak için serebral kan akımını düzenlediği şeklinde yorumladık.

Bu çalışmada MS hastalarında kognitif bozulmada da artış saptanmıştır. Kognitif kötüleşme gösteren MS hastalarında serebral kan akım hızlarında azalma bulunmuştur. Bilgi işleme hızını değerlendiren kognitif test sonucuna göre hastalarda bilgi işleme hızı düştükçe görsel uyarı ile oluşan kortikal aktivasyon sırasında reaktivitenin arttığı saptanmıştır. Vizyospasyal bellekte bozulma oldukça yine reaktivitenin arttığı görülmüş ancak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Kognitif yavaşlaması olan hastalarda etkin bir nöronal aktivite sağlayarak bilişsel fonksiyonları belli seviyede sürdürebilmek için reaktivitenin metabolik talebi karşılamak amacıyla arttığını düşünmekteyiz.

Nörovasküler hemodinamik yanıtların, serebral onarım mekanizmalarının ve kortikal yeniden yapılanmanın değerlendirmesinde kullanılabilen Transkraniyal Doppler ultrasonografi, serebral arterlerin kan akım hızlarının kayıtlanması ile serebral perfüzyonun ve metabolizmanın değerlendirilmesinde bize önemli bilgi vermektedir.

TCD ile daha geniş hasta gruplarında daha fazla çalışma yapıldığında, hastalarda yorgunluk ve kognitif bozukluk gelişiminde altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlayabileceğini ve belki de bu semptomların gelişmesinin öngörülerek erken tanıya ve daha iyi bir takip süreci ile erken tedaviye olanak sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Filippi, M., et al., *Multiple sclerosis.* Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 43.
2. Tafti, D., M. Ehsan, and K.L. Xixis, *History and Physical.*
3. Leray, E., et al., *Epidemiology of multiple sclerosis.* Rev Neurol (Paris), 2016. **172**(1): p. 3-13.
4. Bishop, M. and P.D. Rumrill, *Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment.* Work, 2015. **52**(4): p. 725-34.
5. Dobson, R. and G. Giovannoni, *Multiple sclerosis - a review.* Eur J Neurol, 2019. **26**(1): p. 27-40.
6. Ascherio, A. and K.L. Munger, *Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update.* Semin Neurol, 2016. **36**(2): p. 103-14.
7. Vidal-Jordana, A. and X. Montalban, *Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects.* Neuroimaging Clin N Am, 2017. **27**(2): p. 195-204.
8. Ramagopalan, S.V. and A.D. Sadovnick, *Epidemiology of multiple sclerosis.* Neurol Clin, 2011. **29**(2): p. 207-17.
9. Files, D.K., et al., *Multiple sclerosis.* Prim Care, 2015. **42**(2): p. 159-75.
10. Baecher-Allan, C., B.J. Kaskow, and H.L. Weiner, *Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy.* Neuron, 2018. **97**(4): p. 742-768.
11. Sawcer, S., R.J. Franklin, and M. Ban, *Multiple sclerosis genetics.* Lancet Neurol, 2014. **13**(7): p. 700-9.
12. Healy, B.C., et al., *HLA B*44: protective effects in MS susceptibility and MRI outcome measures.* Neurology, 2010. **75**(7): p. 634-40.
13. Hafler, D.A., et al., *Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study.* N Engl J Med, 2007. **357**(9): p. 851-62.

14. Olsson, T., L.F. Barcellos, and L. Alfredsson, *Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis.* Nat Rev Neurol, 2017. **13**(1): p. 25-36.

15. Hedström, A.K., et al., *Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis.* Neurology, 2009. **73**(9): p. 696-701.

16. Healy, B.C., et al., *Smoking and disease progression in multiple sclerosis.* Arch Neurol, 2009. **66**(7): p. 858-64.

17. Munger, K.L., et al., *Epstein-barr virus and multiple sclerosis risk in the finnish maternity cohort.* Ann Neurol, 2019. **86**(3): p. 436-442.

18. Reich, D.S., C.F. Lucchinetti, and P.A. Calabresi, *Multiple Sclerosis.* N Engl J Med, 2018. **378**(2): p. 169-180.

19. Garg, N. and T.W. Smith, *An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis.* Brain Behav, 2015. **5**(9): p. e00362.

20. Thompson, A.J., et al., *Multiple sclerosis.* Lancet, 2018. **391**(10130): p. 1622-1636.

21. Hemmer, B., J.J. Archelos, and H.P. Hartung, *New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis.* Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(4): p. 291-301.

22. Grigoriadis, N. and V. van Pesch, *A basic overview of multiple sclerosis immunopathology.* Eur J Neurol, 2015. **22 Suppl 2**: p. 3-13.

23. Nuyts, A.H., et al., *Dendritic cells in multiple sclerosis: key players in the immunopathogenesis, key players for new cellular immunotherapies?* Mult Scler, 2013. **19**(8): p. 995-1002.

24. Chu, F., et al., *The roles of macrophages and microglia in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis.* J Neuroimmunol, 2018. **318**: p. 1-7.

25. Schiess, N. and P.A. Calabresi, *Multiple Sclerosis.* Semin Neurol, 2016. **36**(4): p. 350-6.

26. Goldenberg, M.M., *Multiple sclerosis review.* P t, 2012. **37**(3): p. 175-84.

27. Brownlee, W.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges.* Lancet, 2017. **389**(10076): p. 1336-1346.

28. Klineova, S. and F.D. Lublin, *Clinical Course of Multiple Sclerosis.* Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **8**(9).

29. Lebrun, C., *The radiologically isolated syndrome.* Rev Neurol (Paris), 2015. **171**(10): p. 698-706.

30. Miller, D.H., D.T. Chard, and O. Ciccarelli, *Clinically isolated syndromes.* Lancet Neurol, 2012. **11**(2): p. 157-69.

31. Förster, M., et al., *Drug Treatment of Clinically Isolated Syndrome.* CNS Drugs, 2019. **33**(7): p. 659-676.

32. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis.* Lancet, 2008. **372**(9648): p. 1502-17.

33. Kantarci, O.H., *Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis.* Continuum (Minneap Minn), 2019. **25**(3): p. 636-654.

34. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria.* Lancet Neurol, 2018. **17**(2): p. 162-173.

35. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.* Ann Neurol, 2011. **69**(2): p. 292-302.

36. Efendi, H., *MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU.*

37. Berkovich, R.R., *Acute Multiple Sclerosis Relapse.* Continuum (Minneap Minn), 2016. **22**(3): p. 799-814.

38. Filippini, G., et al., *Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis.* Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): p. Cd001331.

39. Hart, F.M. and J. Bainbridge, *Current and emerging treatment of multiple sclerosis.* Am J Manag Care, 2016. **22**(6 Suppl): p. s159-70.

40. Tafti, D., M. Ehsan, and K.L. Xixis, *Multiple Sclerosis*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls Publishing.

41. Gross, R.H. and J.R. Corboy, *Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies.* Continuum (Minneap Minn), 2019. **25**(3): p. 715-735.

42. Boster, A.L., et al., *Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis.* Expert Rev Neurother, 2015. **15**(6): p. 575-86.

43. Bar-Or, A., et al., *Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis.* Drugs, 2014. **74**(6): p. 659-74.

44. Huwiler, A. and U. Zangemeister-Wittke, *The sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod as a therapeutic agent: Recent findings and new perspectives.* Pharmacol Ther, 2018. **185**: p. 34-49.

45. Faissner, S. and R. Gold, *Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010.* CNS Drugs, 2018. **32**(3): p. 269-287.

46. Linker, R.A. and A. Haghikia, *Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy.* Ther Adv Chronic Dis, 2016. **7**(4): p. 198-207.

47. Giovannoni, G., *Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis.* Neurotherapeutics, 2017. **14**(4): p. 874-887.

48. Syed, Y.Y., *Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis.* CNS Drugs, 2018. **32**(9): p. 883-890.

49. Delbue, S., M. Comar, and P. Ferrante, *Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights.* Immunotherapy, 2017. **9**(2): p. 157-171.

50. Hohlfeld, R. and T. Kümpfel, *Alemtuzumab and Multiple Sclerosis: Another Note of Caution.* JAMA Neurol, 2016. **73**(6): p. 637-8.

51. Ruck, T., et al., *Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond.* Int J Mol Sci, 2015. **16**(7): p. 16414-39.

52. Brenner, P. and F. Piehl, *Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions.* Acta Neurol Scand, 2016. **134 Suppl 200**: p. 47-54.

53. Guidelines, M.S.C.f.C.P., *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis: Clinical Practice Guidelines*. 1998: The Council.

54. Manjaly, Z.M., et al., *Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019. **90**(6): p. 642-651.

55. Krupp, L.B., D.J. Serafin, and C. Christodoulou, *Multiple sclerosis-associated fatigue.* Expert Rev Neurother, 2010. **10**(9): p. 1437-47.

56. Rottoli, M., et al., *Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis fatigue: an update.* Expert Rev Neurother, 2017. **17**(4): p. 373-379.

57. Lerdal, A., et al., *A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis.* Eur J Neurol, 2007. **14**(12): p. 1338-43.

58. Induruwa, I., C.S. Constantinescu, and B. Gran, *Fatigue in multiple sclerosis - a brief review.* J Neurol Sci, 2012. **323**(1-2): p. 9-15.

59. Hadjimichael, O., T. Vollmer, and M. Oleen-Burkey, *Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey.* Health Qual Life Outcomes, 2008. **6**: p. 100.

60. Patejdl, R., et al., *Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration.* Autoimmun Rev, 2016. **15**(3): p. 210-20.

61. Akcali, A., et al., *Fatigue in Multiple Sclerosis: Is it related to cytokines and hypothalamic-pituitary-adrenal axis?* Mult Scler Relat Disord, 2017. **15**: p. 37-41.

62. Gottschalk, M., et al., *Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis.* Archives of neurology, 2005. **62**(2): p. 277-280.

63. Heesen, C., et al., *Cognitive impairment correlates with hypothalamo–pituitary–adrenal axis dysregulation in multiple sclerosis.* Psychoneuroendocrinology, 2002. **27**(4): p. 505-517.

64. Ayache, S.S. and M.A. Chalah, *Fatigue in multiple sclerosis - Insights into evaluation and management.* Neurophysiol Clin, 2017. **47**(2): p. 139-171.

65. Chalah, M.A. and S.S. Ayache, *Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis?* J Inflamm Res, 2018. **11**: p. 253-264.

66. Hanken, K., P. Eling, and H. Hildebrandt, *The representation of inflammatory signals in the brain - a model for subjective fatigue in multiple sclerosis.* Front Neurol, 2014. **5**: p. 264.

67. Malekzadeh, A., et al., *Fatigue in patients with multiple sclerosis: is it related to pro- and anti-inflammatory cytokines?* Dis Markers, 2015. **2015**: p. 758314.

68. Flachenecker, P., et al., *Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue.* Mult Scler, 2004. **10**(2): p. 165-9.

69. Yildiz, M., B. Tettenborn, and N. Putzki, *Multiple sclerosis-associated fatigue during disease-modifying treatment with natalizumab, interferon-beta and glatiramer acetate.* Eur Neurol, 2011. **65**(4): p. 231-2.

70. Ziemssen, T., et al., *Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis.* Health Qual Life Outcomes, 2008. **6**: p. 67.

71. Bester, M., et al., *Tract-specific white matter correlates of fatigue and cognitive impairment in benign multiple sclerosis.* Journal of the neurological sciences, 2013. **330**(1-2): p. 61-66.

72. Bisecco, A., et al., *Fatigue in multiple sclerosis: The contribution of occult white matter damage.* Mult Scler, 2016. **22**(13): p. 1676-1684.

73. Genova, H.M., et al., *Examination of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging.* PloS one, 2013. **8**(11): p. e78811.

74. Derache, N., et al., *Fatigue is associated with metabolic and density alterations of cortical and deep gray matter in Relapsing-Remitting-Multiple*

Sclerosis patients at the earlier stage of the disease: A PET/MR study. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2013. **2**(4): p. 362-369.

75. Arm, J., et al., *Evaluation of MS related central fatigue using MR neuroimaging methods: Scoping review.* J Neurol Sci, 2019. **400**: p. 52-71.

76. Bertoli, M. and F. Tecchio, *Fatigue in multiple sclerosis: Does the functional or structural damage prevail?* Mult Scler, 2020. **26**(14): p. 1809-1815.

77. Palotai, M. and C.R. Guttmann, *Brain anatomical correlates of fatigue in multiple sclerosis.* Mult Scler, 2020. **26**(7): p. 751-764.

78. Palotai, M., et al., *Microstructural fronto-striatal and temporo-insular alterations are associated with fatigue in patients with multiple sclerosis independent of white matter lesion load and depression.* Mult Scler, 2020. **26**(13): p. 1708-1718.

79. Rocca, M.A., et al., *Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis.* Radiology, 2014. **273**(2): p. 511-20.

80. Jaeger, S., et al., *Multiple sclerosis-related fatigue: Altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex.* Mult Scler, 2019. **25**(4): p. 554-564.

81. Amato, M.P. and E. Portaccio, *Management options in multiple sclerosis-associated fatigue.* Expert Opin Pharmacother, 2012. **13**(2): p. 207-16.

82. Amtmann, D., et al., *Comparison of the psychometric properties of two fatigue scales in multiple sclerosis.* Rehabilitation psychology, 2012. **57**(2): p. 159.

83. Penner, I.K., et al., *The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue.* Mult Scler, 2009. **15**(12): p. 1509-17.

84. Asano, M. and M.L. Finlayson, *Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication.* Mult Scler Int, 2014. **2014**: p. 798285.

85. Heine, M., et al., *Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis.* Cochrane Database Syst Rev, 2015(9): p. Cd009956.

86. Tur, C., *Fatigue Management in Multiple Sclerosis.* Curr Treat Options Neurol, 2016. **18**(6): p. 26.

87. Yang, T.T., et al., *Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis.* J Neurol Sci, 2017. **380**: p. 256-261.

88. Tomassini, V., et al., *Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial.* J Neurol Sci, 2004. **218**(1-2): p. 103-8.

89. Brown, J.N., C.A. Howard, and D.W. Kemp, *Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue.* Ann Pharmacother, 2010. **44**(6): p. 1098-103.

90. Benedict, R.H.B., et al., *Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues.* Lancet Neurol, 2020. **19**(10): p. 860-871.

91. DeLuca, J., N.D. Chiaravalloti, and B.M. Sandroff, *Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis.* Nat Rev Neurol, 2020. **16**(6): p. 319-332.

92. Oreja-Guevara, C., et al., *Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis.* Front Neurol, 2019. **10**: p. 581.

93. Chiaravalloti, N.D. and J. DeLuca, *Cognitive impairment in multiple sclerosis.* Lancet Neurol, 2008. **7**(12): p. 1139-51.

94. Grzegorski, T. and J. Losy, *Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research.* Rev Neurosci, 2017. **28**(8): p. 845-860.

95. Arnett, P.A. and L.B. Strober, *Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis.* Expert Rev Neurother, 2011. **11**(3): p. 411-24.

96. Bisecco, A., et al., *Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume.* Brain Imaging Behav, 2018. **12**(1): p. 20-28.

97. Macías Islas, M. and E. Ciampi, *Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview.* Biomedicines, 2019. **7**(1).

98. Poole, J.L., et al., *Dexterity, visual perception, and activities of daily living in persons with multiple sclerosis.* Occup Ther Health Care, 2010. **24**(2): p. 159-70.

99. Lopes Costa, S., et al., *The Temporal Dynamics of Visual Processing in Multiple Sclerosis.* Appl Neuropsychol Adult, 2016. **23**(2): p. 133-40.

100. Pflugshaupt, T., et al., *Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical Manifestation, Neuroimaging Correlates, and Treatment.* Semin Neurol, 2016. **36**(2): p. 203-11.

101. Paul, F., *Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS.* Acta Neurol Scand, 2016. **134 Suppl 200**: p. 24-33.

102. DeLuca, G.C., et al., *Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights.* Brain Pathol, 2015. **25**(1): p. 79-98.

103. Rocca, M.A., E. De Meo, and M. Filippi, *Functional MRI in investigating cognitive impairment in multiple sclerosis.* Acta Neurol Scand, 2016. **134 Suppl 200**: p. 39-46.

104. Kalb, R., et al., *Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care.* Mult Scler, 2018. **24**(13): p. 1665-1680.

105. Bobholz, J.A. and S.M. Rao, *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments.* Curr Opin Neurol, 2003. **16**(3): p. 283-8.

106. McNicholas, N., et al., *Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: a review.* Qjm, 2018. **111**(6): p. 359-364.

107. Penner, I.K., *Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions.* Acta Neurol Scand, 2016. **134 Suppl 200**: p. 19-23.

108. Solaro, C., G. Gamberini, and F.G. Masuccio, *Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment.* CNS Drugs, 2018. **32**(2): p. 117-133.

109. Sharma, V.K., K.S. Wong, and A.V. Alexandrov, *Transcranial Doppler*. Front Neurol Neurosci, 2016. **40**: p. 124-140.

110. Sarkar, S., et al., *Role of transcranial Doppler ultrasonography in stroke.* Postgrad Med J, 2007. **83**(985): p. 683-9.

111. Purkayastha, S. and F. Sorond, *Transcranial Doppler ultrasound: technique and application.* Semin Neurol, 2012. **32**(4): p. 411-20.

112. Uzuner, N. and G. Tekgöl Uzuner, *Ultrasonographical Assessment of The Visual Cortex Using Transcranial Doppler*. 2017.

113. Willie, C.K., et al., *Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function.* J Neurosci Methods, 2011. **196**(2): p. 221-37.

114. Mancini, M., et al., *Transcranial Doppler evaluation of cerebrovascular reactivity to acetazolamide in normal subjects.* Artery, 1993. **20**(4): p. 231-41.

115. Newell, D.W. and R. Aaslid, *Transcranial Doppler: clinical and experimental uses.* Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1992. **4**(2): p. 122-43.

116. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).* Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-52.

117. Johnston, A.J., et al., *Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity.* Br J Anaesth, 2003. **90**(6): p. 774-86.

118. Smoliński, Ł. and A. Członkowska, *Cerebral vasomotor reactivity in neurodegenerative diseases.* Neurol Neurochir Pol, 2016. **50**(6): p. 455-462.

119. Metea, M.R. and E.A. Newman, *Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling.* J Neurosci, 2006. **26**(11): p. 2862-70.

120. Tekgöl Uzuner, G. and N. Uzuner, *Neurovascular coupling in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.* Clin Neurol Neurosurg, 2016. **146**: p. 24-8.

121. Sivakolundu, D.K., et al., *Reduced arterial compliance along the cerebrovascular tree predicts cognitive slowing in multiple sclerosis: Evidence for a neurovascular uncoupling hypothesis.* Mult Scler, 2020. **26**(12): p. 1486-1496.

122. Zoupi, L., et al., *Selective vulnerability of inhibitory networks in multiple sclerosis.* Acta Neuropathol, 2021.

123. Stagg, C.J., V. Bachtiar, and H. Johansen-Berg, *The role of GABA in human motor learning.* Curr Biol, 2011. **21**(6): p. 480-4.

124. Levy, L.M., et al., *Rapid modulation of GABA in sensorimotor cortex induced by acute deafferentation.* Ann Neurol, 2002. **52**(6): p. 755-61.

125. Vucic, S., et al., *Cortical dysfunction underlies disability in multiple sclerosis.* Mult Scler, 2012. **18**(4): p. 425-32.

126. Gleichman, A.J. and S.T. Carmichael, *Glia in neurodegeneration: Drivers of disease or along for the ride?* Neurobiol Dis, 2020. **142**: p. 104957.

127. Miron, V.E., T. Kuhlmann, and J.P. Antel, *Cells of the oligodendroglial lineage, myelination, and remyelination.* Biochim Biophys Acta, 2011. **1812**(2): p. 184-93.

128. Gosling, R.G. and D.H. King, *Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound.* Proc R Soc Med, 1974. **67**(6 Pt 1): p. 447-9.

129. de Riva, N., et al., *Transcranial Doppler pulsatility index: what it is and what it isn't.* Neurocrit Care, 2012. **17**(1): p. 58-66.

130. Czosnyka, M., et al., *Relationship between transcranial Doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: an experimental study.* J Neurosurg, 1996. **84**(1): p. 79-84.

131. Turner, M.P., et al., *Preserved canonicality of the BOLD hemodynamic response reflects healthy cognition: Insights into the healthy brain through the window of Multiple Sclerosis.* Neuroimage, 2019. **190**: p. 46-55.

132. West, K., et al., *Baseline cerebral metabolism predicts fatigue and cognition in Multiple Sclerosis patients.* Neuroimage Clin, 2020. **27**: p. 102281.

133. Ames, A., 3rd, *CNS energy metabolism as related to function.* Brain Res Brain Res Rev, 2000. **34**(1-2): p. 42-68.

134. Witte, M.E., et al., *Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis.* Trends Mol Med, 2014. **20**(3): p. 179-87.

135. Krupp, L.B. and L.E. Elkins, *Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis.* Neurology, 2000. **55**(7): p. 934-9.

136. Reddy, H., et al., *Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis.* Brain, 2000. **123 (Pt 11)**: p. 2314-20.

137. Bakshi, R., *Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management.* Mult Scler, 2003. **9**(3): p. 219-27.

138. Attwell, D., et al., *Glial and neuronal control of brain blood flow.* Nature, 2010. **468**(7321): p. 232-43.

139. Cauli, B. and E. Hamel, *Revisiting the role of neurons in neurovascular coupling.* Front Neuroenergetics, 2010. **2**: p. 9.

140. Marshall, O., et al., *Impaired cerebrovascular reactivity in multiple sclerosis.* JAMA Neurol, 2014. **71**(10): p. 1275-81.