

Antidepresan Tedavinin Depresyon ve Yorgunluğu Olan MS'li Hastalarda Yorgunluk Üzerine Etkisi / *Effects of Antidepressant Treatment on Fatigue in MS Patients with Depression and Fatigue*

C. Nalan Soyder Kuş,¹ Yaşar Zorlu,¹ Ümit Zanalıoğlu,¹ M. Murat Özçelik,¹ Duygu Akarsu,² Nurdan Ökten²

Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji,¹ Psikiyatri² Kliniği, İZMİR

ABSTRACT

Effects of Antidepressant Treatment on Fatigue in MS Patients with Depression and Fatigue

Scientific background: Fatigue and depression are frequently observed symptoms in Multiple Sclerosis (MS). Fatigue has been reported as the major symptom in 53-90% of MS patients. Lifetime incidence of depression has been found as 50% in MS cases.

Objectives: There are several studies reporting a positive correlation between depression and fatigue in MS. It has been reported that depression increases the severity of fatigue in these patients. The objective of this study is to evaluate the effects of antidepressant treatment in MS patients having depression and fatigue.

Material and methods: 36 cases with definite relapsing-remitting MS (RRMS) who had been free of attacks and steroids for six months were included in this study. Patients, whose examination revealed depression and fatigue, were diagnosed with depression by a psychiatrist. Cases were administered antidepressants and followed by 6 months. The efficacy of the treatment was calculated by Hamilton Depression Rating

Key words: multiple sclerosis, fatigue, depression, antidepressant treatment, pathophysiology

Scale (HAM-D) and Fatigue Evaluation Scale administered at baseline and at the end of 3rd and 6th months.

Findings: The decrease in depression and fatigue scores at the end of 3rd and 6th months were found to be statistically significant. ($p<0.05$). The effects of treatment on fatigue and depression were not correlated ($p>0.05$).

Conclusion: A partial improvement can be obtained in fatigue by antidepressant treatment.

ÖZET

Bilimsel zemin: Yorgunluk ve depresyon Multipl Sklerozda (MS) sık görülen semptomlardır. Yorgunluk olguların yaklaşık %53-90'ında majör semptom olarak bildirilmektedir. MS'li olguların tüm yaşamları boyunca depresyonla karşılaşma olasılığı %50 olduğu saptanmıştır.

Amaç: MS'de yorgunluk ile depresyon arasında pozitif bir ilişki varlığını ve depresyonun yorgunluk şiddetini arttırdığını bildiren çalışmalardan hareket ile depresyonu ve yorgunluğu olan olgularda antidepresan tedavinin yorgunluk üzerine etkisini araştırmak.

Anahtar Kelimeler: multipl skleroz, yorgunluk, depresyon, antidepresan tedavi, patofizyoloji

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

C. Nalan Soyder Kuş
SB Tepecik Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği, Yenisehir, İzmir.
Tel; 0232 469 69 69-2204-2205 soyder@superonline.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 01.09.2005

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 12.10.2005

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 04.01.2006

Bu yazı 39. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde (Belek-2003) Poster Bildirisi olarak sunulmuştur.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya son altı ay içinde atak geçirmemiş ve kortizon tedavisi almamış kesin relapsing-remitting MS (RRMS) tanılı 36 olgu alındı. Muayene ile depresyon ve yorgunluğu olduğu saptanan olgular psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirilerek depresyon tanısı doğrulandı. Antidepresan tedavi başlanan olgular 6 ay süre ile izlendi. Tedavinin etkinliği; 0(tedavinin başlangıcı), 3 ve 6. ay sonunda uygulanan Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HAM-D) ve yorgunluk değerlendirme ölçeği(YDÖ) ile hesaplandı.

Bulgular: 3 ve 6. ay sonunda depresyon ve yorgunluk puanlarındaki düşme istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulundu. Tedavinin yorgunluk ve depresyon üzerine etkisi korale değildi($p>0.05$).

İzlenim: Antidepresan tedavi ile yorgunlukta kısmi bir düzelme sağlanabilir.

GİRİŞ

Yorgunluk, multipl skleroz'un (MS) her döneminde ve tipinde sık görülür, %53-90 olguda ana yakınmadır. Olguların yaklaşık 1/3'ünde en sık özürülülük nedeni ve ilk semptomdur.¹⁻⁴ Yorgunluk subjektif ve spesifik olmayan bir yakınma olup tanımlanması zordur. Bu nedenle de sıklıkla güçsüzlük ve depresif duygu durumu ile karışır. Ancak her iki durumdan bağımsız olarak bulunabilir.⁵ Günlük aktiviteleri sınırlandıran ve yaşam kalitesini düşüren subjektif fiziksel ve/veya mental enerji eksikliği patolojik yorgunluk olarak tanımlanır.⁶ Kesin neden bilinmez, kompleks ve multifaktoriyel olduğu düşünülür. Cinsiyet, psikosomatik mekanizmalar, uyku bozuklukları, fiziksel özürülülük ve depresyon ile yorgunluk arasındaki ilişki farklı çalışmalarla incelenmiş, ileri sürülen periferik ve santral mekanizmalar ile fizyopatoloji tam olarak açıklanamamıştır.^{7,8} Depresyon MS'li olgularda sık görülen diğer bir yakınmadır. Yaşam süresince depresyona yakalanma prevalansı %27-54'dir. Bu oran benzer şekilde özürülülüğe neden olan diğer hastalıklardan daha yüksektir.⁹

Depresyon ile yorgunluk arasındaki olası ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Bu ilişki çalışmaların bazıları ile gösterilirken, diğerleri ise bu sonuçları desteklememiştir.^{7,8} Çelişkideki olası en önemli neden iki klinik tablonun iç içe bulunmasıdır. Depresif düşüncelerin mi yorgunluğu tetiklediği yoksa bunların yorgunluğun bir sonucumu olduğu açık değildir. Depresif duygu durumu olan bir

olguda yaklaşık bir buçuk yıl kadar sonra yorgunluk benzeri semptomlar gelişirken, yorgunluk nedeniyle ortaya çıkan iş ve sosyal yaşamdaki kayıplar zamanla depresif düşünceleri oluşturabilir. Bir diğer yaklaşımla yorgunluk veya enerji yokluğu depresyonun bir semptomu olarak düşünülür ise de, yorgunluk depresyon tanısı için ne sensitif nede spesifiktir.⁴

MS'de depresyon ve yorgunluğun sık ve birlikte görülmesi etiyopatogenezlerinde ortak mekanizmaların rolü olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle hastalık seyri sırasında oluşan immün değişiklikler, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks bozuklukları ve bunlar arasındaki ilişki depresyon ve yorgunluk patolojisinden sorumlu tutulmaktadır.^{8,10} Dolayısıyla birinin oluşmasına neden olan mekanizmalar diğerinin de oluşumunu tetikleyebilir. Depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) sitokinlerin salınımı direk ve HPA eksen inhibisyonu yolu ile indirek inhibe ettikleri hipotez edilmektedir.^{11,12} Yorgunluk patogenezinde bu mekanizmalar sorumlu ise SSGI'nin tedavide etkili olabileceğini düşündürür. Bu çalışmada depresyon ile yorgunluk arasındaki bu olası ilişki temel alınarak, depresyonu ve yorgunluğu olan RRMS olgularında antidepresan tedavinin yorgunluk üzerine olan etkilerini araştırmak istedik.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışma prospektif olarak planlandı ve kasım 2000-şubat 2003 tarihleri arasında tamamlandı. Poser kriterlerine göre kesin RRMS tanılı olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve gönüllüler alındı. Çalışmaya olgu alımında tablo 1'deki dışlama kriterleri kullanıldı. Her bir olgunun izlem süresi altı ay olarak belirlendi ve bu süre içinde atak geçiren 5(1E,4K) olgu değerlendirilmeye alınmadı. Olguların tedavilerine devam edildi. Atak dönemleri depresyon ve yorgunluk puanlarını etkilediği bilindiği için bu dönemin çalışma sonuçlarını değiştireceği düşünülürdü. Çıkan her bir olgunun yerine çalışma dahil edilme kriterlerine uyan yeni bir olgu alındı. Bu

nedenle çalışma yaklaşık üç yıl içinde 5'i erkek, 31'i kadın 36 olgu ile tamamlandı. Olguların yaş ortalamaları 36.9 ± 8.66 (18-59) idi. Olguların ilk nörolojik muayeneleri ve EDSS'lerinin hesaplanması aynı hekim tarafından yapıldı. Olguların tümünde rutin biyokimya, hemogram, idrar ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. Nörolojik muayenede depresif yakınmalar ve yorgunluk sorgulandı. Sorgulama sırasında yorgunluk "Günlük aktivelerini en az altı saat süre ile etkileyen tükenmişlik hissi ve enerji yokluğu" olarak tanımlandı. Bu tanımlamaya "evet" yanıtı veren olguların yakınmalarının en az altı haftadır devam etmesi yorgunluk süreci için temel alındı. İlk muayenede depresyon ve yorgunluğu olduğu düşünülen olgular psikiyatrist tarafından değerlendirildi ve depresyon tanısı doğrulandı. Depresyon verilerinin değerlendirilmesi için Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HAM-D), yorgunluk verilerinin değerlendirilmesi için de Schwartz ve arkadaşları tarafından kullanılan Yorgunluk değerlendirme ölçeği (Fatigue Assessment Instrument = YDÖ) kullanıldı. Testler uzman psikolog tarafından uygulandı. Çalışmanın başlangıcında yorgunluğun değerlendirilmesinde daha kapsamlı olduğu düşünülen "Yorgunluk Etki Ölçeği" (YEÖ) veya YDÖ'nin kullanılması planlandı. Fakat uygulama sırasında olgu uyumunda zorluk yaşanması nedeniyle çalışmaya YDÖ ile devam edilmesinin sonuçların sağlıklı değerlendirilmesi açısından uygun olacağı düşünüldü. "Yorgunluk Şiddet Ölçeği" (YŞÖ) patolojik yorgunluğun tanısında sık kullanılır. YŞÖ'in fiziksel yorgunluğu saptamada kullanılmasının uygun olacağı ileri sürüldüğünden çalışmada kullanılmadı.²

HAM-D olguda depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçer ve tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır, tanı koydurmaz. Ölçek, Hamilton (1960) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.¹³ 17 sorudan oluşur ve her soru için 0-4 puan verilir (En yüksek puan 53'dür). Sorular yapılandırılmıştır, ancak hastanın durumuna göre ek soru mümkündür. Puanlama kısmı aydınlatıcıdır. Ölçekte 14 ve üzerinde puan alan

olgularda depresyon olduğu kabul edilir. Çalışmaya HAM-D puanları 14-26 arasında olan, hafif ve orta dereceli depresyonlu olgular dahil edildi.

YDÖ' nün 29 maddelik sorularına olgular her bir madde için kendi durumlarına uygun 1-7 (7= tamamen katılıyorum, 1= tam olarak katılmıyorum) arasında değişen puanlar verdi. Bu test ile yorgunluğun şiddeti, duruma özgüllüğü, yorgunluğun neticesi ve uyku ve dinlenme ile değişimleri değerlendirildi.¹⁴ İlk nörolojik muayene ile testlerin uygulanması arasında en fazla üç gün olmasına dikkat edildi.

Antidepresan tedavi olarak 20 mg/gün paroksetin başlandı. Paroksetin yorgunluk tedavisinde daha önce kullanılmadığı ve daha az sedasyona neden olacağı için seçildi. Antidepresan tedavinin yorgunluk ve depresyon üzerine etkilerinin belirlenmesi için üçüncü ay ve çalışmanın sonunda (altıncı ay) HAM-D ve YDÖ'leri uygulandı. 3. ay değerlendirilmesinde muayenesinde HAM-D puanları artan olguların günlük ilaç dozlarının artırılması planlandı (40 mg/ gün).

Antidepresan tedavinin yorgunluk ve depresyon üzerine etkisi belirlemek için zaman temel alındı. Başlangıçtaki HAM-D ve YDÖ değerleri ile 3. ay ve tedavi sonu değerler karşılaştırıldı ve verilerin istatistiksel anlamlılığının hesaplanmasında Benferroni testi kullanıldı. Tedaviye depresyon ve yorgunluğun verdiği yanıtın karşılaştırılmasında ise Spearman korelasyon testi uygulandı.

Tablo 1. Olgu alımında dışlama kriterleri

Dışlama kriterleri

- RRMS dışı klinik formdaki MS
- Son 6 ayda içinde atak geçirme
- Son 6 ay içinde herhangi bir nedenle kortikoterapi alma
- EDSS skoru 4'ün üzerinde olması
- Depresyon veya yorgunluk nedeniyle tedavi alma
- Öz ve soy geçmişinde majör depresyon tanısı
- MS dışında santral sinir sistemi veya sistemik hastalığın varlığı
- Hastalık süresinin 10 yılı aşması
- Gebelik

BULGULAR

Tedavi öncesi, 3. ve 6. ay HAM-D ve YDÖ değerleri tablo 2, 3 ve grafik 1'de verilmiştir. Tedavinin 3. ayında HAM-D ($p=0.000, <0.05$) ve YDÖ ($p=0.001, <0.05$) puanlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 3. ve 6. ay değeri karşılaştırıldığında ise değerlerde düşme izlenmesine karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (HAM-D; $p=1.000>0.05$, YDÖ; $p=0.739>0.05$). Üç ay sonunda tedaviye rağmen 4 (%11.11), 6. ay sonunda ise 3 (%8.3) olgunun yorgunluk puanlarında artış saptandı. 3. ayın sonunda yorgunluk puanları yükselen 2 (%5.5) olgunun aynı zamanda depresyon puanlarında yükseldi. Depresyon puanları da artan olguların parasetin ilaç dozu (40 mg/gün) arttırıldı (2 olgu). Bu olguların izlemleri sonrası yorgunluk ve depresyon puanlarında düşme saptandı. 3. ayın sonunda yorgunluk puanlarında yükselme olan diğer olguların (2%5.5) 6. ayın sonundaki değerlendirmelerinde bir değişiklik

saptanmadı. Tüm bu artışlara rağmen tedavinin altı ay sonunda etkinliği istatistiksel olarak anlamlıydı (HAM-D; $p=0.000 <0.05$, YDÖ; $p=0.000 <0.05$). Depresyon ile yorgunluk puanlarının zaman içerisindeki değişimleri karşılaştırıldığında tedavi ile HAM-D ve YDÖ puanlarındaki azalmanın birbirine paralel olmadığı görüldü. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

TARTIŞMA

Yorgunluk; periferik, santral ve mental olarak ya da fiziksel (ki buda periferik ve santral kökenli olarak ayrılır) ve mental olarak sınıflandırılır. Olgularda mental ve fiziksel yorgunluğun her zaman birbirine eşit şiddette olmadığı, bazılarında mental yorgunluğun daha baskın olduğu görülür.^{2,5} Özellikle mental yorgunluk ve istek azalması; daha çok depresyon ile birlikte, öncesinde veya sonrasında gözlenir^{4,7}. Yorgunluk ve depresyon arasındaki olası ilişki kompleks ve bir çok faktöre bağlıdır.⁵ Bunlar

Tablo 2. Tedavi başlangıcında 3 ve 6. ayda HAM puanları.

HAM puanları	0.ay- 3.ay		6.ay			
	sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<14	4	11.1	32	88.8	35	97.2
15-16	6	16.6	2	5.5	1	2.7
17-18	8	22.2	2	5.5	-	-
19-20	10	27.2	-	-	-	-
21>	8	22.2	-	-	-	-
Toplam	36	100	36	100	36	100

Tablo 3. Tedavinin başlangıcı, 3. ve 6. ayındaki YDÖ puanları.

YDÖ Puanları	0.ay		3.ay		6.ay	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
100>	2	5.5	9	25	13	36.1
101-130	11	30.5	9	25	10	27.7
131-160	18	57.5	9	25	8	22.2
161<	5	13.5	9	25	5	11.1

arasında plak yerleşim yerleri, immunolojik faktörler, HPA eksen etkileri, uyku bozuklukları vardır.

Yorgunluk ve depresyondan sorumlu tutulan lezyonların yerleşim bölgelerinin benzer olduğu düşünülmektedir.^{7,15} Yorgunluk ile ilişkili bölgelerinin premotor kortikal ve subkortikal bölgeler, hipotalamus, limbik sistem ve beyin sapı olduğu düşünülür, fakat henüz doğrulanmamıştır.¹⁵⁻¹⁸ Kortikal ve supkortikal yapılar arasındaki bağlantı

Tablo 4. Yorgunluk değerlerinin tedavi ile zaman içerisindeki değişimlerinin istatistiksel görüntüsü. Birinci ay puanları;1, üçüncü ay puanları;2, altı ay puanları;3 ile gösterilmiştir. Bunlar arasında yapılan istatistiksel hesaplamalar sonucunda birinci ay ile üçüncü ay, birinci ay ile altıncı ay, yine üçüncü ay ile altıncı aylarda tedaviye yanıtın istatistiksel anlamlılığı(p değerleri kalın ve italik olarak) gösterilmiştir.

(B) SÜRE	(j) SÜRE	Ortalama Fark (i-j)	Stand. Sapma	P	Fark için %95 güven aralığı	
					Alt sınır	Üst sınır
1	2	18.861	4.729	.001	6.933	30.789
	3	24.417	4.889	.000	12.085	36.748
2	3	-18.861	4.729	.001	-30.789	-6.933
	1	5.556	4.706	.739	-6.315	17.426
3	1	- 24.417	4.889	.000	-36.748	-12.085
	2	- 5.556	4.706	.739	-17.426	6.315

Tablo 5. Depresyon değerlerinin tedavi ile zaman içerisindeki değişimlerinin istatistiksel görüntüsü. Birinci ay puanları;1, üçüncü ay puanları;2, altı ay puanları;3 ile gösterilmiştir. Bunlar arasında yapılan istatistiksel hesaplamalar sonucunda birinci ay ile üçüncü ay, birinci ay ile altıncı ay, yine üçüncü ay ile altıncı aylarda tedaviye yanıtın istatistiksel anlamlılığı(p değerleri kalın ve italik olarak) gösterilmiştir.

(B) SÜRE	(j) SÜRE	Ortalama Fark (i-j)	Stand. Sapma	P	Fark için %95 güven aralığı	
					Alt sınır	Üst sınır
1	2	12.028	.725	.000	10.204	13.852
	3	12.139	.656	.000	10.489	13.789
2	3	-12.028	.725	.000	-13.852	-10.204
	1	.111	.740	1.000	-1.749	1.971
3	1	-12.139	.656	.000	-13.789	-10.489
	2	- .111	.740	1.000	-1.971	1.749

yollarının bozukluklarının da yorgunluktan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.^{7,16} Depresyonun mediyal inferiyor frontal bölgedeki hiperintens lezyon miktarı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu lezyonların prefrontal korteksten orjin alıp bazal gangliyonlar ile talamusa ulaşan ve tekrar prefrontal kortekse dönen yolları bozması duyu durum değişikliği oluşturduğu ileri sürülmüştür.¹⁵

Depresyonun RRMS'lilerde PPMS'li olgulardan daha sık görüldüğü bildirilmiştir.¹⁹ Yorgunluk PPMS'li olgularda sık görülürken, yorgunluk skorları RRMS'li hastalarda daha yüksek bulunmuştur.²⁰ RRMS'in etyopatogenezinde inflamasyonun daha ön planda olması; hastalık seyri sırasında yorgunluk ve depresyonun sık görülmesinin olası nedeni olarak kabul edilebilir. TNF-A, TGF-B, IL-6, IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yorgunluk ve depresyon ile ilişkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir.^{5,8,10,21-25} Her iki tabloda da benzer sitokinlerin suçlanması ortak immunopatogenez hipotezini destekler ve birinin oluşmasının diğerini de tetikleyebileceğini düşündürür. Ayrıca immun sistem ile HPA aks etkileşiminin bu patolojik durumların oluşumunda etkili olduğu varsayılır. Proinflamatuvar sitokinlerin HPA aks aktivasyonuna bağlı kortikotropin artışı ile yorgunluk ve depresyonu oluşturabileceği üzerinde durulmaktadır.^{8,26-28} Antidepresan tedaviye yanıt ile kan sitokin düzeylerinde düşmenin olduğu gösterilmiştir.^{11,12} Dolayısıyla antidepresanlar depresyon ve yorgunlukla ilişkili sitokin düzeylerini düşürerek yorgunluğun oluşumunu önleyebilirler. Farklı

SSGİ'leri yorgunluk tedavisinde denenmiştir. Çok yeni bir çalışmada ise aspirinin yorgunluk üzerine etkili olduğu ve olası etkinin yorgunluğun inflamasyona bağlı oluşumun inhibisyonu ile olduğunun gösterilmesi ilginç bir sonuçtur.²⁹

MS'de depresyon ve yorgunluğun olası ortak patogenezi ile oluştukları ve birbirlerinin oluşumunu tetikleyebileceği düşüncesiyle bu çalışmada yorgunluğun antidepresan tedaviye yanıtının değerlendirilmesi amaçlandı. Hafif ve orta derecede depresyonu ve yorgunluğu olan RRMS'li olgularda altı ay sürecince antidepresan tedavi (paroksetin) verildi. Çalışmamızda olguların 3. ve 6. ayın sonunda yorgunluk ve depresyon puanlarında azalma saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (HAM-D ve YDÖ için $p < 0.005$) (Tablo 4,5). Tablo 2'de görüldüğü gibi değerlerdeki azalma ilk üç ayda daha sonraki üç aya göre daha belirgindi. Fakat tedavinin etkinliğini belirlemek üzere altı ay sonundaki puanlar karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4,5). Bu çalışma ile antidepresanların depresyonu ve yorgunluğu olan olgularda yorgunluğun tedavisinde etkili olduğu görüşü desteklenmiştir. Flueksetin, sertalin, venlafaxine gibi SSGİ ve bir noradrenalin geri alım inhibitörü olan bupropion tedavide denenmiştir ve yorgunluk üzerine etkili oldukları gösterilmiştir.³⁰

Ayrıca antidepresan tedavinin zaman içerisinde depresyon ve yorgunluk üzerine etkisinin birbirine paralel olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 6, Grafik 1). Bunun birden fazla nedeni olabileceği

Tablo 6. Tedaviyle aylara göre HAM-D ve YDÖ puanlarının karşılıklı ilişkisi. Antidepresan tedavinin yorgunluk ve depresyon üzerine etkisinin korale olmadığı istatistiksel olarak gösterilmiştir. P değerleri her bir (0, 3. ve 6 aylardaki ortalama puanları karşılaştırılmıştır) değerlendirmede 0.01'den büyük olduğu görülüyor.

		YDÖ (0-3ay)	YDÖ (0-6 ay)	YDÖ (3-6)
HAM (0-3ay)	Pearson korelasyon	,024	-,086	-,069
	Sig.(2-tailed)	,888	,619	,691
HAM (0-6 ay)	Pearson korelasyon	,215	,178	-,034
	Sig.(2-tailed)	,208	,299	,844
HAM (3-6 ay)	Pearson korelasyon	,214	,242	,037
	Sig.(2-tailed)	,209	,155	,830

düşünüldü. Çalışmamızda yorgunluk değerlendirmesini global YDÖ' i puanları ile yapıldı ve duygu durum, vejetatif ve kognitif fonksiyon puanları ayrı hesaplanmadı. Oysa Mohr³¹ ve arkadaşları çalışmalarında depresyon ve yorgunluğu olan grupta sertalin tedavisi ile global yorgunluk puanlarının düştüğünü göstermişlerdir. Yazarlar azalmanın özellikle duygu durum puanları ile ilişkili olduğunu, vejetatif ve kognitif fonksiyonlarda değişiklik saptamadıklarını belirtmişlerdir.³¹ Bu sonuç antidepresan tedavinin mental yorgunlukta etkili iken fiziksel yorgunluk üzerine etkili olmadığını düşündürebilir. Fiziksel yorgunluk patogenezinde ileri sürülen farklı mekanizmalar bunun nedeni olabilir. Santral aracılı fiziksel yorgunlukta demiyelinizasyona bağlı değişikliklerin aksonal iletimi bozduğu ve kısmi veya tam olmayan kas kasılmalarına neden olduğu gösterilmiştir. Kasların motor fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için daha fazla enerji harcamaları gerektiği bunda yorgunluğa neden olabileceği sanılmaktadır. Bununla birlikte demiyelinizasyon sonucu oluşan iletim bozukluğunun ekzersize bağlı vücut ısı artışıyla daha kötüleştiği ve bunda periferik kökenli fiziksel yorgunluğu ortaya çıkardığı bulunmuştur.^{5,7} Çalışmamızda yorgunluk değerlendirme leri yaz aylarında yapılan olguların puanlarında yükselme saptandı (7 olgu, %19.44).

Hipotalamus ile hipotalusun aminerjik ve non aminerjik bağlantı yollarındaki bozukluklar yorgunluk patogenezinde suçlanmaktadır. Modafilin hipotalamusda non-aminerjik olmayan yollar üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hipotalamusda oluşan değişiklikler ile uykusuzluk oluşabilir.⁸ Uyku bozukluklarının depresyon ve yorgunluğu arttırdığı bilinmektedir. Strober ve Arnett³² yorgunluk, depresyon, uykusuzluk ve özürülük arasındaki bağıntıları temel alarak yorgunluk oluşumu için dört model oluşturmuşlardır. Bu modeller arasında en sık hastalık şiddetinden bağımsız olarak, zamansal bir farklılık olmaksızın meydana gelen depresyon ve uyku bozukluklarının yorgunluğun gelişmesine rol oynadıkları göstermişlerdir. Bu modele göre oluşan

uyku bozukluğu veya depresyonun hem birbirini etkilediği hem de ikisinin birbirinden bağımsız olarak yorgunluğu etkilediği ileri sürülmüştür.³² Bu çalışmada uyku bozukluğunun gözden kaçırılmaması için depresyon ve yorgunluktan bağımsız spesifik testlerle değerlendirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır. Çalışmamızda uyku bozuklukları ayrı olarak değerlendirilmemiş ve buna özgü semptomatik tedavi verilmemiştir. Antidepresan tedavinin etkisinin tam olmasının nedeni olabilir.

Amantadin, pemolin, aminopiridin, acetyl L-carnitine, modafinil yorgunluk tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlardır.³³ Bu ilaçların hiç biri ile yorgunluk tam olarak tedavi edilememiştir. Stankoff ve ark.³⁵ ise modafilin MS'de yorgunluk üzerine etkisiz olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalar genellikle küçük gruplarda ve kısa süreli olması nedeni ile etkinlikleri tartışmalıdır.

Etyoloji ve fizyopatolojinin açık olmaması ve bir çok faktörden etkilenmesi nedeni ile yorgunluğun tanı ve tedavisi karmaşık ve zordur. Tedavinin başlangıcında bu semptomun hastalıktan kaynaklanan organik bir duruma olduğuna olgunun ve ailenin inandırılması gerekmektedir. Ekzersiz, davranışsal psikoterapi ve medikal tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılması daha olumlu sonuçlar verir.⁵ Yorgunluk ve depresyonun olası ortak etiyopatolojik özellikleri ve birinin diğerinin oluşumunu tetikleyebileceği veya arttırabileceği dikkate alınarak; bu yakınmalardan herhangi biri saptanan MS'li olgularda diğeri mutlak araştırılmalıdır. Ayrıca yorgunluğu olan MS olgularında uyku bozuklukları da sorgulanmalıdır. Her biri özgül testlerle değerlendirilmelidir. Özellikle yorgunluk değerlendirilmesinde mental, kognitif ve fiziksel yorgunluğu ortaya çıkarabilecek testler seçilmesi ve bu doğrultuda uygun tedavinin planlanması gerektiği düşünülmektedir. Daha büyük gruplarda bu özellikler dikkate alınarak planlanan çalışmaların etkin yorgunluk tedavisinde yol gösterici olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Freal JE, Kraft GH, Coryel JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med Rehabil* 1984;65:135-138.
2. Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of in multiple sclerosis. *J Psychosomatic Research* 1998;45:33-38.
3. Krupp LB, Pollina DA. Mechanism and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Curr Opin Neurol* 1996;9:456-60.
4. Schreurs KMG, Ridder DTD, Bensing JM. Fatigue in multiple sclerosis reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *J Psychosomatic Research* 2002; 33:775-781.
5. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Psychopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248:174-179.
6. Fatigue Guidelines Development Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. *Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis*. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America, 1998.
7. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis* 2000;6:181-185.
8. Krupp BL. *Fatigue in Multiple sclerosis. A guide to diagnosis and managements*. New York. Demos Yayın;2004;31-44
9. Randolph JJ, Arnett PA, Higginson CI, Voss WD. Neurovegetative symptoms in multiple sclerosis: relationship to depressed mood, fatigue, and physical disability. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2000; 15: 387-398.
10. Tuğlu C, Kara SH. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13:142-150.
11. Leonard BE. The immune system, depression and action of antidepressant. *Prog. Neuro-Psychopharmacol&Biol. Psychiat* 2001;25:767-780.
12. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Scharpé S, Maes M. Effects of serotonin and serotonergic agonist and antagonist on the production of interferon-gamma and interleukin-10. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:89-98.
13. Akdemir A, Örsel S, Dağ I ve ark. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4:251-9.
14. Young C. *Symptomatic management: ataxia, tremor and fatigue; Principles of treatments in multiple sclerosis* (Hawkins CP, Wolinsky JS, eds) London, Butterworth-Heinemann Yayın; 2000;228-257.
15. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004;62:586-90.
16. Krupp LB, Rizvi SA. Symptomatic therapy for under recognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58:32-39.
17. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study *Neurology* 1997; 48: 1566-1571.
18. Lange G, Wang S, Delua J, Natelson BH. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105:50-53.
19. Zabad RK, Patten SB, Metz LM. The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;64:359-360.
20. Giovannoni G, Thompson AJ, Miller DH, Thompson EJ. Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;57:676-681.
21. Moss RB, Mercandetti A, Vojdani A. TNF-[alpha] and Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Immunol* 1995;19:314-315.
22. Bennett AL, Chao CC, Hu Shuxian, Buchwald D, Fagioli LR, Schur PH et al. Elevation of bioactivity transforming growth factor-(in serum from patients with fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 1997;19:314-315.
23. Cannon JG, Angel JB, Ball RW, Abad LW, Fagioli L, Komaroff AL. Acute phase responses and cytokine secretion in chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Immunol* 1999;19:414-421.
24. Maes M, Meltzer H, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Rajan R et al. Increased plasma concentrations of interleukin-2 receptor and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995;34:301-309.
25. Connor JT and Leonard EB. Depression, stress and immunological activation: The rol of cytokines in depressive disorder. *Life Sci* 1998;62:583-606.
26. Wei T, Stafford L, Lightman SL. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1067-76.
27. Fassbender K, Schmidt R, Möbner R, Kischka U, Kühnen J, Schwartz A et al. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary- adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1998;55:66-72.
28. Gottschalk M, Kümpfel T, Flachenecker P, Uhr M, Trenkwalder C, Holsboer F, Weber F. Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62:277-280.
29. Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;64:1267-1269.
30. Krupp BL. *Fatigue in Multiple sclerosis. A guide to diagnosis and management*. New York. Demos Yayın;2004: 71-84.
31. Mohr DC, SL Hart, Goldberg A. Effect of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosom Med* 2003; 65: 542-547.
32. Strober LB, Arnett PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2005;20: 631-646
33. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil for treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *JNNP* 2002; 72:179-183.
34. Tomassini V, Pozzilli V, Onesti E, Pasqualetti P, Marinelli F, Pisani A, Fieschi C. 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. *Journal of the Neurological Sciences* 2004;218:103-108
35. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L and French Modafinil Study Group. Modafinil for fatigue in MS a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005;64:1139-1143.