DOI: 10.4274/npa.y6253

Multipl Skleroz'da Tedavi, Özürlülük ve Depresyon Arasındaki İlişki

The Association of Depression with Treatment and Disability in Multiple Sclerosis

Nermin TANIK[1], Adem AYDIN[2], Yavuz SELVİ[2], Mustafa GÜLEÇ[3], Ömer ANLAR[4], Temel TOMBUL[5]

[1]Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Van, Türkiye
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Van, Türkiye
[3]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
[4]Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara,Türkiye
[5]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

ÖZET

Amaç: Multipl Skleroz'da (MS) tedavi için kullanılan ilaçların ve hastanın özürlülük durumunun MS'de görülen depresyonu ne ölçüde etkilediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma örneklemi için 52 MS'li hasta ve 48 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan MS hastalarına Beck Depresyon Envanteri (BDI) ve EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası), kontrol grubuna ise BDI uygulandı. Psikiyatrik bozukluklar DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ile tespit edildi.

Bulgular: Gruplar sosyodemografik özellikler yönünden benzer bulundu. MS'in ortalama başlangıç yaşı 29,1+1,2 olarak saptandı. Depresyon hem MS grubunda hem de kontrol grubunda cinsiyet açısından farklılık göstermedi. MS grubunun %71,2'sini relapsing-remitting MS, %13,5'ini sekonder-progresif MS, %11,5'ini relapsing-progresif MS ve %3,8'ini primer-progresif MS oluşturdu. MS hastalarında depresyon oluşma olasılığının 12 kat arttığı görüldü. Hastanın yaşı, atak sayısı ve hastalık süresi ile MS'de depresyon gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi. Özürlülük durumunun (EDSS puanları) artmasıyla depresyon oluşma riskinin arttığı gözlendi. Azatioprin kullananların tamamında, IFNbeta-1a s.c kullananların %88,8'inde, tedavi almayan grubun %78,5'inde, kontrol grubunun ise %14,5'inde depresyon tespit edildi. Yapılan analizlerde depresyonu olan ve olmayan MS hastaları arasında tedavi yaklaşımı bakımından anlamlı farka rastlanmıştır ($p<0,01$). Analizlerde MS tanısı alan hastaların depresyona girme risklerinin kontrol grubuna göre istatistik olarak önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada özürlülük durumunun tedavi biçiminden bağımsız olarak depresyonla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. *(Nöropsikiyatri Arşivi 2012; 49: 300-303)*

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, özürlülük, tedavi, depresyon

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ABSTRACT

Background: To investigate the effects of disability and specific treatments on depression associated with multiple sclerosis (MS).

Methods: Fifty-two patients with MS (patient group) and 48 healthy subjects (control group) participated in the study. While the Beck Depression Inventory (BDI) and the Expanded Disability Status Scale (EDSS) were administered to the patients, healthy controls filled out only the BDI. Psychiatric disorders were determined using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I).

Result: Both groups were found to be identical in their socio-demographic properties. The mean age of onset of MS was 29.1±1.2 years. There was no difference between males and females in terms of depression. The patient group consisted of patients with: relapsing-remitting MS (71.2%), secondary-progressive MS (13.5%), progressive-relapsing MS (11.5%), and primary-progressive MS (3.8%). A 12-fold increased risk for depression was found among patients with MS. Age, attack number and illness duration did not correlate significantly with risk for development of depression in MS. However, a significant relationship was found between EDSS scores and the risk for the development of depression. Depression was detected in patients using azathioprine (100%), interferon beta-1a SC (88.8%) and in patients not receiving any treatment (78.5%).

Conclusion: This study indicates that, disability is an important risk factor for the development of depression, irrespective of the treatment modality. *(Archives of Neuropsychiatry 2012; 49: 300-303)*

Key words: Multiple sclerosis, disability, treatment, depression

Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this articleThe authors reported no conflict of interest related to this article31

Yazışma Adresi/ Correspondence Address: Dr. Nermin Tanık , Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Van, Türkiye
Gsm: +90 505 950 48 44 E-mail: drademaydin@hotmail.com **Geliş tarihi/Received:** 02.08.2011 **Kabul tarihi/Accepted:** 18.12.2011
© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © *Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing*

Giriş

Multipl skleroz (MS); santral sinir sisteminin inflamatuar ve demiyelinizan hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. MS'li hastalarda spesifik nörolojik bulgular ve fonksiyon kayıpları dışında depresyon sık görülen psikiyatrik bir tablodur ve önemli bir yaşam kalitesi belirtecidir (1,2,3,4). MS'li hastaların bir kısmında psikiyatrik semptomlar daha önce başlamakta ve nörolojik semptomlar bu tabloya eklenmektedir (5). MS, lezyonun yerine göre değişebilen pek çok nörolojik belirti ile kendini gösteren kronik seyirli bir hastalıktır (6). Hastalığın hem doğrudan sinir sistemi üzerine etkilerine bağlı olarak, hem de tedavide kullanılan ilaçların etkileri sebebiyle seyrinde pek çok psikiyatrik tablo ortaya çıkabilir.

Yöntem

Bu çalışma McDonald tanı ölçütlerine göre kesin MS tanısı almış olan ve iki yıl boyunca Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde takip edilen, ardışık olarak seçilen 52 MS'li hasta (16-53 yaş aralığı) ve hastane çalışanı 48 sağlıklı kontrol grubundan (19-42 yaş aralığı) oluşmaktadır. Kontrol grubuna okuma-yazma bilmeyenler, MS ve/veya herhangi bir nörolojik hastalık öyküsü olanlar, şiddetli ek bir tıbbi hastalık öyküsü olanlar, düzenli olarak herhangi bir ilaç alanlar ve alkol, madde bağımlısı olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Hasta grubuna okuma-yazma bilmeyenler, MS dışında bir nörolojik hastalık öyküsü olanlar, şiddetli ek bir tıbbi hastalık öyküsü olanlar ile alkol ve madde kullanım bozukluğu olanlar dâhil edilmedi. Yapılacak işlemler anlatılarak bütün katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. MS hastaları ve kontrol grubunda majör depresyon ve diğer psikiyatrik bozuklukların varlığı DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme/ Klinik Versiyon (SCID-I/CV) ile değerlendirildi. Her iki grupta Beck Depresyon Envanteri (BDI) ayrıca MS'li grupta genişletilmiş özürlülük durum ölçeği (Expanded Disability Status Scale-EDSS) kullanıldı. Hastalarımızın EDSS'si 0-7 puan aralığındaydı.

1. BDI: BDI hem kısa olduğu hem de nörolojik semptomlarla karışmadığı için MS'lilerde depresyon taraması için önerilmektedir (7). Ölçek 21 belirtiyi kapsamaktadır.

2. EDSS: MS'li hastalarda nörolojik özürlülüğün derecesini belirlemek için kullanılır. Ölçek hastanın fizik muayenesini ve nörolojik öyküsünü bilen bir nörolog tarafından doldurulur (8).

Çalışmanın istatistik işlemleri ki-kare, t testi ve Pearson korelasyon analizi testi kullanılarak ve p<0,05 düzeyi anlamlı kabul edilerek yapıldı. Çalışmaya katılan bireylerin yaşlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. MS hastalarının depresyona girme riski lojistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. MS hastalarının depresyon puanları ve EDSS, yaş, atak sayısı ve hastalık süreleri arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayıları hesaplanarak değerlendirildi. MS hastalarında depresyon tanısı alanlar ve almayanlar arasındaki EDDS puanları arasındaki fark t testiyle analiz edildi. Depresyon ve tedavi yaklaşımı arasındaki ilişkiye ki-kare analizi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiki değerlendirme için SPSS 13,0 programın kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan örneklem grubunun %53'ünü (n=53) erkekler ve %47'sini de kadınlar (n=47) oluşturdu. Kontrol grubu ve MS hastalarının yaş ortalaması sırasıyla 30,4±0,7 ve 35,3±1,3'tü (Tablo 1).

MS grubunda erkeklerin %70,8'inde (n=17) ve kadınların %64,3'ünde (n=18) depresyon görülmüştür. MS grubunda cinsiyet farklılığının depresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk oluşturmadığı görülmüştür.

Tablo 2'de lojistik regresyon analizi kullanılarak MS hastalarının depresyona girme risk olasılıkları gösterilmiştir. MS hastalarının BDI puanları (23,6 1,7) kontrol grubuna (7,5 0,9) göre anlamlı derecede yüksektir (t (98) = 8,1; P<0,01). Yapılan risk analizi sonucunda MS hastası olanlarda depresyon gelişme olasılığının 12 kat arttığı görülmüştür (p<0,05). (Tablo 2).

Çalışmada MS grubundan elde edilen verilere ilişkin değişkenler (hastanın yaşı, hastalığın süresi, atak sayısı, EDSS puanı) arasında yapılan Pearson korelasyon analizi sonucunda depresyonun EDDS puanlarıyla pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur (r=0,34; p<0,05) MS hastalarında depresyon puanları ve EDDS arasında hesaplanan Pearson korelasyon katsayısı r=,034 (p<0,05); depresyon puanları ve atak sayısı arasında hesaplanan Pearson korelasyon katsayısı r=0,03 (p>0,05); depresyon puanları ve hastalık süresi arasında hesaplanan Pearson korelasyon katsayısı r=0,01 (p>0,05) ve depresyon puanları ve hastaların yaşı arasında hesaplanan Pearson korelasyon katsayısı r=0,02 (p>0,05) olarak hesaplanmıştır Hastanın yaşı, hastalığın süresi ve atak sayısının depresyon üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir (Tablo 3).

MS hastalarında depresyon tanısı alanlar ve almayanlar arasındaki EDDS puanları arasındaki fark t testiyle analiz edilmiştir Depresyonlu MS hastalarının EDSS ortalaması 2,8 0,3; depresyonu olmayan MS hastalarının EDSS ortalamaları ise 1,4 0,2'tür. EDSS puanlarının depresyonlu hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (t(50) = 2,6; p <0,01 (Tablo 4).

Tablo 1. Örneklem grubuna ait yaşa ilişkin tanımlayıcı istatistikler

CİNSİYET	ÖRNEKLEM GRUBU													
	Kontrol grubu				MS Grubu				TOPLAM					
	N	%	Ort.	S_x	N	%	Ort.	S_x	N	%	Ort.	S_x	Max	Min
Erkek	29	54,72	31,48	1,03	24	45,28	34,42	1,85	53	53,00	32,81	1,02	53,00	19,00
Kadın	19	40,43	28,74	1,01	28	59,57	36,21	1,84	47	47,00	33,19	1,28	54,00	17,00
TOPLAM	48	48,00	30,40	0,76	52	52,00	35,38	1,30	100	100,00	32,99	0,80	54,00	17,00

Nöropsikiyatri Arşivi 2012; 49: 300-303
Archives of Neuropsychiatry 2012; 49:300-303

Yapılan ki kare analizinde tedavi yaklaşımı ve depresyona girme düzeyleri arasındaki ilişki ele alınmıştır. Yapılan analizlerde depresyonu olan ve olmayan MS hastaları arasında tedavi yaklaşımı bakımından anlamlı fark bulunmuştur ((5, 0,01) = 16,448; p<0,01). MS hastalarının kullanmakta oldukları ticari markalara göre sınıflandırılmış ilaçlarla hastalarda görülen depresyon durumu oranları çalışmamızda şu şekilde saptanmıştır. Azatiopürin kullanan hastaların %100'ünde (n=8), IFN beta-1a s.c kullananların %88,9'unda (n=8) ve tedavi almayan grubun %78,6'sında (n=11) depresyon olduğu tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 2. MS Hastası olmanın depresyon geçirmeye etkisine ilişkin risk analizi tablosu

	DEPRESYON					
	Yok		Var		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
KONTROL GRUBU	41	85,42	7	14,58	48	48,00
MS GRUBU	17	32,69	35	67,31	52	52,00
Toplam	58	58,00	42	42,00	100	100,00

(ODDS ORANI = 12,059; %95 G.A.= 4,485-32,422)

Tablo 3. Depresyon puanları ile diğer değişkenler arasında yapılan pearson korelasyon analiz tablosu

	YAŞ	SÜRE	ATAK	EDSS
DEPRESYON	,018	-,006	-,026	,336*

'*'. P<0,05 düzeyinde anlamlıdır

Tablo 4. Hasta grubunda depresyonun varlığına göre EDSS düzeylerine ilişkin t testi tablosu

		EDSS				
		n	Ort.	S_x	t	p
DEPRESYON	Var	35	2,86	0,309	2,683	0,01
	Yok	17	1,41	0,224		

Tablo 5. Depresyon ve ilaç ilişkisi

İLAÇ ETKEN MADDESİ	DEPRESYON					
	Yok		Var		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
IFN beta-1b	8	61,54	5	38,46	13	25,00
IFN beta-1a i.m	2	100,00	0	0,00	2	3,85
IFN beta-1a s.c	1	11,11	8	88,89	9	17,31
Glatiramer Asetat	3	50,00	3	50,00	6	11,54
Azatioprin	0	,00	8	100,00	8	15,38
Tedavi almayan grup	3	21,43	11	78,57	14	26,92
Toplam	17	32,69	35	67,31	52	100,00

(χ^2 (5, 0,01) = 16,448)

Tartışma

Bu çalışma MS tanısı almış 52 hasta ve 48 gönüllüden oluşan kontrol grubu ile gerçekleştirildi. Çalışmamızın amacı; MS'de tedavi için kullanılan ilaçların ve hastanın özürlülük durumunun MS'de depresyonu ne ölçüde etkilediğini araştırmaktı.

MS hastalarında psikiyatrik bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %27-66 arasındadır (9). Nöroloji polikliniğine başvurdukları sırada bu hastaların %40'ında bir duygudurum bozukluğu, %45'inde bir anksiyete bozukluğu bulunmaktadır (10). Majör depresyon, %40-50 oranındaki yaşam boyu yaygınlığı ile MS'lilerde en sık görülen psikiyatrik bozukluktur (9,11). Bu hastalarda depresyonun kronik bir hastalığa bağlı gelişen reaktif bir durum mu, yoksa santral sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak gelişen bir organik affektif bozukluk mu olduğuyla ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır (12,13). Her iki görüşü de destekleyen çalışmalar vardır. MS'li hastalarda beyin lezyonlarının lokalizasyonu, psikososyal faktörler, tedavi için kullanılan ilaçlar, hastanın özürlülük durumu gibi depresyonu etkileyen çok sayıda faktör vardır. MS'de depresyonun nedenini tam olarak açıklamak zor gibi gözükmektedir

Araştırmalar depresyonun kadınlarda erkeklerden 2 kat fazla görüldüğünü göstermekle birlikte bu çalışmada hem kontrol hem MS grubunda cinsiyet farklılığının istatistiksel açıdan önemli bir risk oluşturmadığını göstermiştir (14).

Çalışmamızda yapılan risk analizi sonucunda MS hastası olanlarda depresyon olasılığının 12 kat arttığı görülmüştür (p<0,05). Patent ve arkadaşlarının yaptığı MS'in hem sağlıklı bireylerle hem de diğer kronik durumlarla karşılaştırılarak yapılan çalışmasında MS'de yıllık majör depresyon insidansının arttığı görülmüştür (15). Çalışmalar diğer kronik hastalığı olan gruplarla karşılaştırıldığında da MS'de yüksek depresyon prevalansını tekrarlayıcı olarak rapor etmektedirler. Bu hastalarda depresyonun kronik bir hastalığa bağlı gelişen reaktif bir durum mu, yoksa santral sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak gelişen bir organik affektif bozukluk mu olduğuyla ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır (12,13,16). Her iki görüşü de destekleyen çalışmalar vardır. MS'li hastalarda beyin lezyonlarının lokalizasyonu, psikososyal faktörler, yorgunluk gibi semptomların sık olması, tedavi için kullanılan IFN'ler, hastanın özürlülük durumu gibi depresyonu etkileyen çok sayıda faktör vardır. MS'de depresyonun nedenini tam olarak açıklamak zor gibi gözükmektedir (17).

Hastanın yaşı ve atak sayısı ile MS'de depresyon riski arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür. Depresyon ile hastalık süresi arasında da bazı çalışmalarda öne sürüldüğünün aksine Mendes ve arkadaşları ile Iwasaki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda bir ilişki olmadığı görülmüştür (18,19,20). Matson ve Brooks'un öne sürdüğü "kronik hastalığa uyum" modeline göre hastalar başlangıçtan itibaren sırasıyla: 1. Yadsıma, 2. İnkar, 3. Kabullenme, 4. Uyum evrelerinden geçerler. Bu evrelerden yadsıma ve inkar sırasında depresyon ve anksiyete düzeyinin en yüksek olduğu ve her evrenin bir öncekinden psikolojik olarak daha sağlıklı olduğu, zira kabullenme ve uyumun depresif cevabı hafiflettiği öne sürülmüştür (21). Çalışmamızda süreye rağmen depresyon oranının artmamış olması, süre ilerledikçe hastalık ve sonuçları ile başa çıkma mekanizmalarının geliştirilmesine bağlanabilir.

Çalışmamızda özürlülük durumu (EDSS puanları) ile depresyon cevabı arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur (p<0,01). Özürlülük durumu ile depresif belirtilerin paralellik gösterdiği Whitlock ve Siskind'in ve Mendes ve arkadaşlarının çalışmaları da bizim çalışmamızı destekler nitelikte olmasına karşın Iwasaki ve arkadaşları ve Sanchez Lopez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise depresyon ve özürlülük arasında bir korelasyon saptanmamıştır (18,19,20,22).

Tedavi ile depresyon gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında, çalışmamızda MS hastalarından azotiopürin kullananların %100'ünde, IFN beta-1a s.c kullananların %88,8'inde, tedavi almayan grubun ise %78,5'inde depresyon tespit edilmiştir. Azatioprin ve MS ile ilgili çalışmalar, daha çok azotiopürinin gastrointestinal, kemik iliği ve karaciğer üzerine olan etkilerine ve azatiopürinin MS'in tedavisindeki etkinliği üzerine olmuştur (23,24,25). Azatioprinin MS'de depresyon üzerine olan etkisiyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Bunun sebebi azotiopürinin ciddi yan etkileri olması ve daha güncel bir tedavi olarak interferonların daha sık kullanılması nedeniyle daha az kullanılır duruma gelmiş olması olabilir. Çalışmamızda azotiopürin kullanan hasta sayısının az olması ve MS'de depresyonu etkileyen birçok faktör olması sebebiyle azotiopürinin depresyona yol açıcı etkisiyle ilgili daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır. Pandya ve arkadaşları, MS'de majör depresif bozukluk ve IFN beta-1a s.c tedavisi arasındaki bağlantıyı destekleyen bir çalışma yayımlamışlardır (25). Patten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise s.c IFN beta-1a'nın depresyonu artırmadığına ancak tedavinin erken döneminde hekimler tarafından depresyon olarak kabul edilecek bir semptomlar topluluğunu başlatabileceği, tedavi öncesi deprese duygudurumun daha sonraki depresif semptomların en iyi belirteci olduğuna karar vermişlerdir (26). Tedavi öncesi duygu durumun tedaviden sonra depresyon gelişmesi üzerine olan etkisi ile ilgili başka çalışmalar da yapılmıştır (27,28,29). Bizim çalışmamızda, s.c IFN beta-1a kullanan hasta sayısının az olması ve tedaviden önce depresif duygudurumun değerlendirilmemiş olması sebebiyle interferonların depresyon gelişimi üzerine etkisi üzerinde yorum yapabilmek güçtür. Tedavi almayan grupta da depresyonun yüksek oranda görülmesinin sebebi, bu grubun MS'in progresif klinik tiplerinden oluşması ve özürlülük durumlarının yüksek olması sebebiyle depresyona daha eğilimli olmalarıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda MS'li hastalarda cinsiyet, hastanın yaşı, hastalık süresi ve atak sayısı ile depresyon arasında bir ilişkinin olmadığı görülmüştür. MS hastalarında depresyon kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. Hastanın özürlülük durumu arttıkça (EDSS) depresyon oluşma riskinin arttığı gözlenmiştir. Azatioprin ve IFN beta-1a s.c kullananlarda ve tedavi almayan grupta yüksek depresyon oranları izlenmiştir. Depresyon MS'de relapsa sebep olabileceği, ayrıca hastanın tedaviye uyumunu zorlaştıracağı için nörologlar ve psikiyatristler tarafından tanınması ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. MS'deki psikiyatrik semptomlar da nörolojik semptomlar kadar önemlidir ve hastalığa bütüncül yaklaşmamızı gerektirmektedir.

Olgu sayısının görece az olması, başka bir kronik hastalıklı kontrol grubu içermemesi çalışmanın kısıtlılıklarıdır. MS'de uygulanan tedavinin de depresyona katkı yapabileceğinin belirlenebilmesine yönelik daha geniş örneklemde çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Schiffer RB. Disturbances of affect. In: Rao SM, editör. Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis. Newyork: Oxford University Press; 1990.
2. Uğuz F, Akpınar Z, Özkan I, Tokgöz S. Multipl Sklerozlu hastalarda majör depresyon ve yaşam kalitesi ilişkisi. Noropsikiyatri Arşivi 2008; 45:28-31.
3. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatique and depression. J Neurol Sci 2002; 205:51-58.
4. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klösch G, Kollegger H, Kristoferitsch W, Zeitlhofer J. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: Disability, depressive mood, fatique and sleep quality. Acta Neurol Scand 2004; 110:6-13.
5. Skegg K, Corwin PA, Skegg DC. How often is MS mistaken for a psychiatric disorder. Psychol Med 1988; 18:733-736.
6. Matthews B. Symptoms and signs of multiple sclerosis. McAlpine's Multiple Sclerosis, 3 ed. London: Churchill Livingstone 1998; 145-190.
7. Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast screen in multiple sclerosis. Mult Scler 2003; 9:393-396.
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33:1444-1452.
9. Aksel Siva ve Türk Multipl Skleroz Çalışma Grubu. Edirne şehir merkezinde MS prevelans çalışması. 39. Ulusal Nöroloji Kongresi program ve bildiri özet kitabı 2003 s: 248.
10. Barclay L, Lie D. International panel revises McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. Ann Neurol 2005; 58:840-846.
11. Azzimondi G, Stracciari A, Rinaldi R ,D'Alessandro R, Pazzaglia P. Multiple sclerosis with very late onset: report of six cases and review of the literature. Eur Neuro 1994; 134:332-336.
12. Azzimondi G, Stracciari A, Rinaldi R, D'Alessandro R, Pazzaglia P. Biological and psychological aspects of depression. Behav Ther 1991; 22:201-228.
13. 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; 62:586-590.
14. Öztürk O. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 2004; 10:295.
15. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. Neurology 2003; 61:1524-1527.
16. Pujol J, Bello J, Deus J, Martí-Vilalta JL, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. Neurology 1997; 49:1105-1110.
17. Feinstein A. Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. Mult Scler 2000; 6:343-348.
18. Whitlock FA, Siskind MM. Depression as a major symptom of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:861-865.
19. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Moreira MA, Barão-Cruz AM. Depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr 2003; 61:591-595.
20. Iwasaki Y, Iwamoto K, Igarashi O, Kiyozuka T, Aoyagi J, Hirano K, Sato R, Kawase Y, Iwasa Y, Ikeda K. Depression in multipl sclerosis. Acta Neurol Scand 2005; 111:209.
21. Walsh A, Walsh PA. Love, self-esteem and multiple sclerosis. Soc Sci Med 1989; 29:793-798.
22. Sánchez López MP, Olivares Pérez T, Nieto Barco A, Hernández Pérez MA, Barroso Ribal J. Multipl sclerosis and depression. Rev Neurol 2004; 38:524-529.
23. Craner MJ, Zajicek JP. Immunosuppressive treatments in MS side effects from azathioprine. J Neurol 2001; 248:625-626.
24. Silberberg DH. Azathioprine in MS: The cons. Neurology 1988; 38:24-27.
25. Fratiglioni L, Siracusa GF, Amato MP, Sità D, Amaducci L. Effectiveness of azathioprine treatment in MS. Ital J Neurol Sci 1988; 9:261-264.
26. Patten SB, Metz LM. Interferon b-1a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. Mult Scler 2001; 7:243-248.
27. Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression: a prospective investigation. J Neurol 2002; 249:815-820.
28. Mohr DC, Likosky W, Dwyer P, Van Der Wende J, Boudewyn AC, Goodkin DE. Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. Arch Neurol 1999; 56:1263-1265.
29. Patten SB, Francis G, Metz LM, Lopez-Bresnahan M, Chang P, Curtin F. The Relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2005; 11:175-181.