

Multipl Sklerozda Görülen Psikiyatrik Bulgular ve Bozukluklar

Psychiatric Symptoms and Disorders in Multiple Sclerosis: Review

İpek SÖNMEZ,^a
Senem MUT,^b
Ali BOZKURT^a

^aRuh Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bNöroloji AD,
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Lefkoşa, KKTC

Geliş Tarihi/Received: 29.02.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 23.07.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Senem MUT
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Lefkoşa,
KKTC/TRNC
senemertugrul@yahoo.com

ÖZET Multipl skleroz (MS) sıklıkla genç erişkinlerde görülen, santral sinir sisteminin demiyelinizasyon ve akson kaybı ile sonuçlanan inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Hastalık sıklıkla nörolojik belirtilerle ortaya çıkmakla beraber, seyrinde veya başlangıcında psikiyatrik belirtiler de görülebilmektedir. Bipolar bozukluk, intihar girişimi, anksiyete ve depresyon MS'ye eşlik eden psikiyatrik bozukluklardır ve görülme sıklıkları normal popülasyona göre MS hastalarında artmıştır. Bu artışın nedeninin MS'de kompleks mekanizmalara bağlı olduğu düşünülse de, hastalığın seyrinin ilerleyici olması, ciddi işlev kayıpları ile sonuçlanması gibi psikososyal faktörlerle de ilişkili bulunmuştur. Psikososyal faktörler dışında hastalığın bilinen patofizyolojisinin sonucu olarak ve ayrıca hastalıkta uygulanan tedavilerin psikiyatrik bozukluklara zemin oluşturduğu düşünülmektedir. En sık görülen semptomlardan depresyonun etiolojisinde serebral lezyonlarla otoimmün etkenler de sorumlu tutulmuştur. Serebral lezyon yükü ve plak anatomik lokalizasyonları depresyon şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. İkinci sıklıkta gözlenen anksiyetenin sıklıkla psikososyal sorunlara reaktif olduğu saptanmıştır. MS hastalarında intihar düşüncesinde normal popülasyona göre ciddi artış olması öncelikle psikososyal nedenler gibi görünmektedir, fakat interferon tedavisinin etkisinin olduğu birtakım çalışmalarda gözlenmiştir. Bipolar bozukluğun multifaktöriyel olduğu gözlenmiş, fakat interferon tedavisi ile ilişkili vakalar bildirilmiştir. Psikotik bozuklukların da MS hastalarında interferon tedavisi ile ilişkisini gösteren vakalar vardır. MS hastalarında eş tanımlı anksiyete ve depresyon; artmış intihar düşüncesi, alkol kötüye kullanımı, artmış somatik yakınmalar daha fazla sosyal bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle MS'ye eşlik eden psikiyatrik bozuklukları tanımak ve tedavi etmek hastalığın seyrinde ve hastaların yaşam kalitesinde olumlu etkiler yaratacaktır. Bu çalışmada, MS'de görülen psikiyatrik bulgu ve bozukluklar, hastalığın etiopatogenezi ve tedavi yaklaşımları ile ilgili güncel bilgiler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz; depresyon; bipolar bozukluk; anksiyete bozuklukları; intihar, teşebbüs

ABSTRACT Multiple sclerosis (MS) mainly affecting young adults, is an inflammatory autoimmune disease resulting in demyelination and axonal loss of the central nervous system. The disease mostly presents with neurological symptoms yet psychiatric disorders can also accompany the disease as the first symptom or during the course of the disease. Affective disorders, anxiety, depression and suicide attempt are the psychiatric disorders encountered in MS patients and the incidence of these disorders is increased compared to normal population. The cause of this increase is complex yet it might be reactive to psychosocial factors such as the progressive disease course and severe functional loss. In addition the known pathophysiology of the disease and also the applied treatments play an important role in precipitating psychiatric disorders. Depression which is commonly encountered has been associated with cerebral lesions and autoimmune factors. A correlation has been found between the intensity of depression, plaque localisation and cerebral lesion weight. Secondly anxiety disorder is frequently encountered and has been linked with the reaction to the psychosocial factors. There is an increase at suicide attempt in MS patients which is thought to be related with psychosocial factors yet few studies have found a relationship with interferon treatment. Bipolar disorder has been found to be multifactorial but few cases have shown association with interferon treatment. Few case reports have shown association of psychotic disorders with the interferon treatment in MS patients. In MS patients anxiety and depression, suicide attempt, alcohol abuse, increased somatic complaints have been associated with social deterioration. As a result diagnosis and treatment of the psychiatric disorders in MS patients has a beneficial effect on the life quality and course of the disease. The present work reviews current knowledge, etiology and approach to the psychiatric disorders in MS.

Key Words: Multiple sclerosis; depression; bipolar disorder; anxiety disorders; suicide, attempted

doi: 10.5336/neuro.2016-51118

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Neur 2016;11(2):46-54

Multipl skleroz (MS) sıklıkla genç erişkinlerde görülen; santral sinir sistemi (SSS)'ni tutan, kronik nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif özellikte olan ilerleyici bir hastalıktır. MS'nin genetik olarak yatkın kişilerde çevresel etkenlerin tetiklemesi sonucu gelişen otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Kalıcı belirtiler demiyelinizasyon sonucu oluşan kronik plaklara bağlı görülmektedir.¹ MS'de SSS'deki nöronların miyelin kılıfı etkilenmekte ve bu patolojik değişikliğin de duygudurum değişikliklerine zemin oluşturduğu düşünülmektedir.² MS'de psikiyatrik semptomlarla çok sık karşılaşılmaktadır. Bu semptomlar; kognisyonla ilişkili bozukluklar ve duygudurumu, affekt ve davranışla ilişkili bozukluklar olarak iki gruba ayrılabilir. MS hastalarında bilişsel etkilenme, depresyon, anksiyete, bipolar bozukluklar, patolojik gülme ve ağlama, patolojik yorgunluk ve psikoz sık görülmektedir.³

MS hastalarında komorbiditedeki cinsiyet farklılıklarını araştıran 23.382 hasta ile yapılan bir çalışmada; hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, epilepsi, fibromiyalji, inflamatuvar barsak hastalıkları, depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk ve şizofreni prevalansı yaş, cinsiyet ve coğrafi bölgeye göre kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. MS hastalarında en sık eşlik eden hastalık depresyon (%19,1) olarak bulunmuştur. Erkek hastalarda diyabet, epilepsi, depresyon ve anksiyete kadınlara göre daha yüksek prevalansta saptanmıştır.⁴

Hastalığın patofizyolojisindeki inflamasyonun çalışmalarda psikiyatrik hastalıklara zemin oluşturduğu saptanmışsa da nörolojik açıdan engellilik ve hayat kalitesinin düşmesi, hastalarda özellikle depresyon ve anksiyetenin görülme sıklığını artırmaktadır.^{5,6} Bu çalışmada, MS'de görülen psikiyatrik bulgular ve bozukluklar, yaklaşım ve patofizyolojisi tartışılmıştır. MS'de görülen psikiyatrik semptomları derlemek için, elektronik veri tabanları Medline, PubMed, 1970 ve 2016 yıllarını kapsayacak şekilde taranmıştır. Taramada kullanılan sözcükler "multiple sclerosis", "psychiatry", "psychological", "depression", "bipolar disorder", "suicide", "psychosis", "anxiety" farklı şekillerde eşleştirilerek aranmıştır. Bulunan makale özetlerin-

den MS'de görülen psikiyatrik semptomlar için uygun veri içerenler kullanılmıştır.

MULTİPL SKLEROZ VE MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK

20. yüzyıl başlarında kendisi de MS hastası olan Barbellion, MS hastalığında depresyonun nörolojik belirtiler gözlenmeden önce görülebileceğini veya belirtilere eşlik edebileceğini gözlemlemiştir.⁷ O dönemden beri birçok araştırmacı, MS hastalarında depresyonun çok yaygın olduğunu ve nörolojik belirtiler görülmeden önce de görülebileceğini göstermiştir.⁸ Normal populasyonda majör depresif bozukluk (MDB) görülme olasılığı %6-8 iken, MS'de bu oranın %26,3-54 arasında olduğu bildirilmiştir.⁶ Depresyon, MS'de diğer kronik nörolojik hastalıklara göre daha sık görülmektedir.⁴ Johansson ve ark.nın, yakın zamanda yapmış oldukları çalışmada, MS hastalarında depresyonun görülme sıklığının arttığı sonucuna ulaşmışlardır.⁸ Bu sonucun nedenlerini de hastalığın inflamatuvar mekanizması ve ayrıca hastaların karşılaştığı fiziksel ve sosyal zorluklar olarak bildirmişlerdir.⁸ Carta ve ark.nın çalışmasında da MS hastalarında depresyonun kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü saptanmıştır.⁹ Whitlock ve Siskind, engellilikleri aynı oranda olan 30 MS ve 30 diğer kronik nörolojik hastalığı olan hastaları karşılaştırmış; MS hastalarında nörolojik belirtilerin öncesinde ve sonrasında daha sık depresyon dönemleri geliştiğini saptamışlardır.¹⁰ Sullivan ve ark., MS hastalarının %52'sinin MS belirtilerinin öncesinde depresif dönemler geçirdiklerini, kronik sırt ağrısı olan hastalarda ise bu oranın %17 olduğunu belirlemişlerdir.¹¹ Yapılan farklı bir çalışmada, MS atağı sırasında anksiyete ve depresyon belirtilerinin görülme sıklığında artış olduğu saptanmıştır. Bu depresif belirtilerdeki artışın özellikle engellilik ile ilişkisi olduğu ve bu belirtilerin hastanın eğitim seviyesinden, sosyal desteğinden ve baş etme yöntemlerinden etkilenmediği bildirilmiştir.¹²

Etiyolojik etkenler olarak hem biyolojik hem de psikososyal faktörlerin önemi vurgulanmıştır.¹³ Yapılan çalışmalarda, engelliliğin ve psikososyal stres varlığının psikiyatrik hastalıklara zemin yarattığı ve özellikle de depresyonla güçlü korelasyon

gösterdiği saptanmıştır. Bildirilen risk etkenleri; kadın olmak, 35 yaş altında olmak, ailede majör depresyon öyküsü olması ve ciddi psikososyal stres varlığıdır.^{14,15} MS'deki depresyonun etiyojisi konusunda olası 4 etken tanımlanmıştır. Bunlar; lezyonlarla ilgili etkenler, otoimmün, iyatrojenik ve psikososyal faktörlerdir.¹⁶

MULTİPL SKLEROZDA BEYİN LEZYONLARI VE DEPRESYON

Schiffer ve ark., 1983 yılındaki çalışmalarında 15'i serebral tutulum, diğer 15'i ise serebellar veya spinal kord tutulum ölçütlerini karşılayan 30 MS tanılı hastayı duygudurum ölçekleri ile karşılaştırmışlardır. Serebral tutulumu olan MS hastalarında daha sık depresif belirtiler saptanmıştır.¹⁷ Seksen yedi MS hastası ile yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde beyin tutulumu olan hastaların sadece spinal kord tutulumu olan hastalara göre daha sık depresif belirtiler gösterdiği saptanmıştır. Çalışmada ayrıca, öfori belirtileri olan hastaların prognozunun kötü, MS'nin "ilerleyen MS" tipi olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların, öforik olmayan hastalara göre bilişsel bozukluklarının daha ağır, görüntüleme serebral plaklarının daha yaygın ve ventriküllerdeki genişlemenin daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁸

Berg ve ark.'nın 78 MS hastası ile yaptığı çalışmada, depresyon saptanan hastaların depresyon saptanmayanlara göre daha fazla lezyon yükü olduğu ve bu lezyonların özellikle sağ pariyetal lobda lokalize olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, depresyon şiddeti ile temporal lob lezyon yükü arasında, patolojik yorgunluk ölçeği skorları ile de sağ temporal lob lezyon yükü arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır.¹⁹ Bakshi ve ark., 48 MS hastası ile yaptıkları çalışmada süperior frontal ve süperior pariyetal bölgelerdeki T1 lezyonları ile depresyon belirtilerini ilişkilendirmişlerdir. Bu çalışmada, depresyon şiddeti süperior frontal, süperior pariyetal, temporal lob lezyonları, 3. ve lateral ventrikül genişlemesi ve frontal atrofi ile ilişkili bulunmuştur.²⁰ Pujol ve ark., 2000 yılında sol arkuat fasikül demiyelinizan lezyonlar ile depresyon belirtileri arasındaki ilişkiyi daha kapsamlı ortaya koymak için bir çalışma yapmış ve demiyelinizan

lezyonların affektif belirtilerle (üzüntü, karamsarlık, intihar düşünceleri, iritabilite, sosyal çekilme), somatik yakınmalarla (uykusuzluk, kilo kaybı) anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.²¹ Farklı bir çalışmada, yine özgün beyin bölgelerinin tutulumu ile depresyon ve anksiyete ilişkisi incelenmiş; MS tanısı olan 95 hasta, kronik romatolojik hastalığı olan 97 hasta ve 110 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış; MS hastalarının %18'ine, romatolojik hastalığı olanların %16' sına, sağlıklı kontrol grubunun %4'üne majör depresyon tanısı konmuştur. MS tanısı olan hastaların kraniyal MRG'lerinde; depresyon ve depresif belirtilerin şiddeti sağ frontal lob lezyon yükü ve sağ temporal lob hacmi ile zayıf korele bulunmuş, depresyonun derecesi toplam temporal lob beyin hacmi, sağ hemisfer beyin hacmi ve engellilik ile de zayıf korele bulunmuştur. Anksiyete, bölgesel veya toplam lezyon yükü beyin hacmi ile korelasyon göstermemiştir. Araştırmacılar, anksiyete ve depresyonun MS hastalarında farklı etiyojisi olduğunu düşünmüş ve depresyonun MS'ye bağlı beyin hasarı sonucu, anksiyetenin ise psikososyal sorunlara bağlı reaktif olduğunu ileri sürmüşlerdir.²² Bu bulgularla çelişkili olarak, bazı çalışmalarda beyin lezyon yükü ile depresyon arasında bir ilişki saptanmamıştır. Sabatini ve ark., MS tanısı olan hastalarda depresyon tanısı olan ve olmayan iki grubu karşılaştırmış ve gruplar arasında lezyon yükü açısından anlamlı fark bulmamışlardır. Ancak, serebral kan akımı değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. Depresyonu olan MS hastalarında solda serebral kan akımı artmış olarak bulunurken, depresyonu olmayanlarda sağ tarafta kan akımı artmış olarak bulunmuştur.²³ Bu verilere ek olarak, depresyon tanısı konmuş hastaların limbik sisteminde akımın daha az olduğu ve bu akım azlığının depresyon testleri ile de korele olduğu belirlenmiştir. Fakat bu çalışmada, hasta sayısının az olduğu ve patolojik değişikliklerin gösterilmesi için daha duyarlı nörogörüntüleme çalışmalarının yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Akbar ve ark. özellikle Difüzyon tensor görüntülemenin MS hastalarında nöropatolojik değişiklikleri saptamada daha duyarlı olduğunu saptamışlardır.²⁴

MULTİPL SKLEROZDA OTOİMMÜN ETKENLER VE DEPRESYON

Birçok çalışmada, MS hastalarında immünolojik belirteçlerde değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Depresyonu olan hastalarda gösterilebilen immünolojik belirteçlerde artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin; kilo kaybı, uyku bozukluğu, psikomotor retardasyon ve isteksizlik belirtileri ile ilişkili olduğu saptanmıştır.²⁵ Thomas ve ark.nın çalışmasında, MDB tanısı olan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi öncesi C-reaktif protein (CRP) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF)- α gibi immünolojik parametrelerin depresyon grubunda yüksek olduğu ve tedavi sonrası bu değerlerin düştüğü bildirilmiştir. Sitokinlerin hipotalamus üzerine olan doğrudan etkisinden dolayı depresif belirtilerin ortaya çıktığı savunulmuştur.²⁶ MS, SSS'de inflamatuvar değişikliklerle karakterize olduğundan, MS'de görülen depresyon ve patolojik yorgunluğun inflamatuvar belirteçlerle ilgisi olabileceği düşünülmüştür.²⁶ Foley ve ark.nın yaptığı farklı bir çalışmada "birincil ilerleyen tip MS" tanılı hastalarda duygudurum ve immünite ilişkisi araştırıldığında, depresyon ve anksiyete ölçütlerini karşılayan hastalarda T4 yardımcı ve uyarıcı hücrelerin periferik kanda yüksek olduğu saptanmıştır.²⁷ Araştırmacılar farklı bir çalışmalarında ise 2 yıl boyunca takip edilen birincil ilerleyen tip MS tanılı hastalarda depresyon dönemi sırasında ölçülen CD8 pozitif hücrelerde düşüklük, CD4/CD8 oranında artış saptamışlardır. CD4 pozitif hücreler depresif dönemde sayı ve yüzde olarak fazla bulunmuş ve sonuç olarak psikojenik sıkıntı veya stres MS'de immün regülasyon bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur.²⁸ MS'nin patogeneğinde interferon-gama (IFN- γ)'nın da majör rol oynadığı ve hastalıkta kötüleşmeyi tetiklediği bilinmektedir. Bir çalışmada, "tekrarlayan ve düzelen tip MS" tanılı hastalarda depresyon döneminde ve depresyon tedavisi almakta iken periferik kanda mononükleer hücrelerden IFN- γ salınımı ilişkisi değerlendirilmiş ve sonuç olarak IFN- γ 'nın MS'deki depresif belirtilerle ilişkili olduğu ve depresyonun primer olarak tedavi edilmesinin MS'de hastalığı düzenleyici etkisi olacağı tespit

edilmiştir.²⁹ Özet olarak, depresyon ve immün işlev bozukluğu ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir, fakat çalışmalarda hasta sayılarının az olması ve bu alanda çalışmaların kısıtlı olması kesin bir sonuca ulaşılmasını zorlaştırmaktadır.

MULTİPL SKLEROZDA İMMÜNOMODÜLATÖR TEDAVİ VE DEPRESYON

Literatürde IFN tedavisinin kanser, hepatit C, MS ve deri hastalıklarında depresyona yol açabileceği gösterilmiştir.³⁰ Proinflamatuvar sitokinler ve TNF, serotonin metabolizmasını doğrudan veya dolaylı etkilemekte ve serotonin prekürsörü olan triptofanın seviyesinin düşmesine neden olmaktadır.³¹ Neilley ve ark.nın çalışmasında IFN- β tedavisi sonrası depresyon sıklığında %13,4'lük bir artış bildirilmiştir.³² Ancak daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarda bu ilişkinin varlığı teyit edilmemiştir.³³ IFN- α 'nın duygudurum üzerine etkisi bilindiğinden, aynı etkinin IFN- β tarafından ve benzer şekilde farklı immünomodülatör tedavilerde de oluşacağı düşünülmüş olmakla birlikte, bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu ilişki tam olarak gösterilememiştir.^{34,35} Sonuç olarak, MS hastalarında depresyonun ağırlıklı olarak farklı mekanizmalarla oluştuğu söylenebilir. Tam bir ilişki gösterilememiş olsa da IFN tedavisi alan MS hastalarında yine de pratik olarak bu ilişki göz ardı edilmemelidir.

MULTİPL SKLEROZDA PSİKOSOSYAL ETKENLER VE DEPRESYON

MS çoğunlukla işlev kaybı, iş kaybı ve sosyal rollerde değişikliklere neden olmaktadır. Hastalığın önceden kestirilemeyen seyri; umutsuzluk, kontrol kaybı ve sonuç olarak da depresyona yol açabilir. Birçok çalışmada, hastalığın şiddeti ile depresyon ve/veya anksiyete belirtileri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Mohr ve ark.nın 101 MS hastası ile yaptıkları çalışmada, nörolojik belirtilerde kötüleşme olmasıyla depresyon belirtilerinin görülme sıklığında artış bildirilmiştir.³⁶ Jones ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada, MS hastalarında engellilik oranı arttıkça anksiyete ve depresyon belirtilerinde de ciddi artış olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca bu etkinin hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık süreci ile de yakın ilişkili olduğu saptanmıştır.¹⁵ Vager-Kovacic ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada, 457 hastada “kontrol odağı” ile depresyon ve anksiyete arasındaki ilişki incelenmiştir. İçsel kontrol odağı olan hastalarda; yani hayatlarındaki her şeyi kontrol edebileceklerine inananlarda prognoz daha iyi olduğu ve bu hastalarda dışsal kontrol odağı olan hastalara kıyasla daha az oranda depresyon/anksiyete belirtileri görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca, hastalık ilerledikçe kontrol odağının içselden dışsala kaydığı tespit edilmiştir.³⁷

MS hastalarındaki depresyonun tedavi edilmesi; tedavi uyumunu, bilişsel bozukluğu, patolojik yorgunluğu, yaşam kalitesini etkileyerek ve sitokin üretimini azaltarak hastalığın gidişatını olumlu yönde etkilemektedir.³⁸ “Canadian Network for Mood and Anxiety Disorders (CANMAT)”ın son tedavi kılavuzuna göre MS hastalarında depresyon tanısında antidepresan kullanımı önerilmektedir. Aynı zamanda iç görüye yönelik terapilerden çok baş etme becerilerini güçlendiren terapiler önerilmektedir. Trisiklik anti-depresanlar (TSA) gibi belirgin sedatif veya antikolinergik yan etkileri olan ilaçlardan kaçınılmalıdır; çünkü patolojik yorgunluk, ortostatik hipotansiyon, denge sorunları, bilişsel işlevlerde bozulma ve mesane problemleri görülebilmektedir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri [selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)] ilk tercih olarak kullanılabilir. MS hastalarında bipolar bozukluk prevalansı yüksek olduğundan antidepresan tedavi altında iken hastalar manik veya hipomanik belirtiler açısından yakından izlenmelidir.³⁹ Dirençli hastalarda elektrokonvülsif tedavi (EKT)’yi öneren çalışmalar olduğu gibi, EKT’nin SSS’deki plak sayı ve boyutunu, ayrıca periplak ödemde değişiklikler yapabileceğini öne sürenler de vardır.^{40,41}

MULTİPL SKLEROZDA İNTİHAR

Yapılan çalışmalardaki verilere göre, MS hastalarında normal popülasyona nazaran intihar düşüncesinde ciddi artış olduğu bildirilmiştir.^{42,43} Erkek cinsiyet, genç yaş, majör depresyonun eşlik etmesi,

depresyonun ağır olması, sosyal izolasyon, hastalığın ilerleyici tipte olması, gelir düzeyinin düşük olması, engellilik oranının yüksek olması ve alkol kötüye kullanımı intihar için risk etkenleridir. En riskli grup genç erkek hastalar; en riskli zaman ise tanıdan sonraki ilk bir yıldır.⁴⁴

Bugüne kadar MS hastalarında intihar sıklığını araştıran çalışmalar olsa da intihar girişimlerini araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Toplam 29.617 MS hastasında intihar girişimlerini ve tamamlanmış intiharı araştıran bir çalışmada; MS hastalarının hem tamamlanmış intihar hem de intihar girişimi riski yüksek bulunmuştur. Kadınlar intihar girişimi açısından daha riskli iken, erkekler ise tamamlanmış intihar açısından riskli bulunmuştur.⁴⁵

İFN tedavisinin intihar riski ile ilişkisini araştıran az sayıdaki çalışmanın sonuçları çelişkilidir. İNF tedavisinin intihar riski üzerine etkisi net olmamakla beraber tedavi alan hastalarda göz ardı edilmemeli, depresyon ve intihar düşüncesi için risk faktörü olarak kabul edilmelidir.⁴⁶

MULTİPL SKLEROZDA BİPOLAR BOZUKLUK

Fajutrao ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada, normal popülasyonda bipolar bozukluk görülme sıklığı %1 olarak saptanmıştır.⁴⁷ Carta ve ark.nın çalışmasında ise MS hastalarında bipolar bozukluk görülme sıklığının %9,9 olduğu saptanmıştır.⁹ Bu eş tanının yüksek olmasının sebebi; MS’de kullanılan tedaviler, beyindeki demiyelinizan lezyonlar, genetik ve psikolojik sorunlar gibi etkenlere bağlı olarak multifaktöriyeldir. İFN tedavisi daha sıklıkla depresyonla ilişkilendirilse de psikotik veya manik davranışın eşlik ettiği vakalar da bildirilmiştir. MS’de kullanılıp hipomanik veya manik belirtilere neden olan ilaçlar; kortikosteroidler, baklofen, dantrolen ve tizanidindir.⁴⁸ Fazzito ve ark.nın hipotezine göre, MS hastalarındaki psikiyatrik bozukluklar temporal lobdaki demiyelinizan lezyonlara ikincil gelişmektedir. Ayrıca manik belirtilerin, sosyal davranışı düzenleyen orbitofrontal korteksin, beyaz cevher lezyonları nedeni ile subkortikal yapılarla bağlantısının bozulması sonucu oluştuğu düşünülmektedir.⁴⁹

Diğer bir hipotez ise MS ve bipolar bozukluk arasında genetik ilişki olduğudur. Ailevi bipolar bozukluk ve MS çalışmalarına dayanılarak HLA sistem genlerinde, özellikle Klas 2 (DR,DQ)'de benzerlikler saptanmıştır.⁵⁰ MS ve bipolar bozukluk birlikteliğinde tedavide sıklıkla lityum veya antikonvülsanların kullanımı önerilmektedir.⁴⁸

MULTİPL SKLEROZDA PSÖDOBULBER DUYGULANIM

Psödobulber duygulanım (PBD), duygudurum ve duygulanım arasında uyumsuzluğun izlendiği bir disinhibisyon sendromudur. Spontan, istemsiz, kontrol edilemeyen gülme veya ağlama patlamaları ile karakterizedir. Kontrolsüz ağlama, gülmeden daha sıktır. MS hastalarında PBD sıklığı %10 olarak bulunmuş, fakat yakın zamanda yapılan farklı bir çalışmada bu sıklık %7-52 olarak bildirilmiştir.⁵¹ PBD'nin patofizyolojisinde tanımlanan modelde korteks kontrol merkezi, bulber çekirdekler fizyolojik etkide bulunan alanlar, hipotalamus ise entegre edici rolde tanımlanmıştır. Uygunsuz gülme ve ağlama belirtilerinin üst beyin sapında kortikal inhibisyonun ortadan kalkmasıyla oluştuğu ve buna ek olarak uygun bilişsel ve sosyal yanıtın oluşmasında rol oynayan serebro-ponto-serebellar yollardaki lezyonların da bu belirtilere yol açabileceği görüşü desteklenmektedir. Fakat son yıllarda yapılan bir çalışmada Parvizi ve ark., PBD'ye neden olabilecek lezyonun tek başına "pons"ta lokalize olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Patofizyolojiye eşlik edebilecek diğer alanlar; prefrontal korteks, anterior singulat, internal kapsül, talamus, subtalamik çekirdek, serebral pedinküller ve serebellum olarak bildirilmiştir.⁵²

PBD tedavisinde birçok psikotrop ilaç önerilmiştir.⁵³ Amantadin ve levodopa, amitriptilin ve nortriptilin gibi TSA'lar; fluoksetin, sertralin ve sitalopram gibi SSRI'lar; duloksetin ve venlafaksin gibi serotonin, noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), reboksetin ve mirtazapin gibi diğer anti-depresanlar, lamotrijin gibi duygudurum dengeleyiciler tedavide kullanılabilir. Yakın zamanda dekstrometorfan PBD tedavisinde kullanılmak üzere ilk kez onay almıştır. Tedaviye yanıt sıklıkla 1-3 gün gibi hızlı bir sürede görülebilmektedir.⁵¹

MULTİPL SKLEROZDA PSİKOTİK BOZUKLUKLAR

Kanada'da yapılan geniş örneklemlili bir çalışmada, MS'de görülen psikotik bozukluk prevalansı %1,3 olarak saptanmıştır.⁵⁴ MS'de bugüne kadar şizofreni benzeri psikozla ilgili sadece olgu sunumları mevcuttur. Sharma ve ark., 31 yaşındaki MS ve paranoid şizofreni tanısı olan hastalarının klozapin, risperidon kombinasyonu ve IFN-β 1A ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir.⁵⁵ Ayrıca Sharma ve ark.nın hastasında tedavi sürecinde güvenli olduğu gösterilmişse de buna zıt olarak IFN tedavisinin psikoza kötüleştirdiğini ve tedavi sırasında dikkatli olunması gerektiğini belirten yayınlar da vardır.⁵⁶

Berna ve ark.nın çalışmasında, MS tanısı almadan önceki dönem veya ilk atak sırasında psikotik veya manik semptomları olan hastalar incelenmiştir. Başlangıçta psikotik veya manik atağı olan hastaların, ilk atağı nörolojik veya hem nörolojik hem psikiyatrik semptomlu hastalara göre tanılarının ortalama 7 yıl geç konduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada daha önce psikotik veya manik epizod öyküsünün olmasının ilk MS atağı olarak değerlendirilmesi gerektiği tartışılmıştır.⁵⁷

MULTİPL SKLEROZDA ANKSİYETE

Özgün beyin bölgelerinin anksiyete ve depresyonla ilişkisini araştıran bir çalışmada, anksiyetenin herhangi bir beyin bölgesi, toplam lezyon yükü, beyin hacmi veya klinik değişkenler ile korele olduğu saptanmamıştır. Araştırmacılar, MS hastalarında anksiyete ve depresyonun farklı etiyolojiler ile oluştuğu hipotezini savunmuş ve depresyonun MS'de görülen beyin hasarı ile ilişkili olabileceğini, anksiyetenin ise psikososyal sorunlara reaktif yanıt olarak oluşabileceğini öne sürmüşlerdir.²² MS hastalarında eş tanımlı anksiyete ve depresyon; artmış intihar düşüncesi, alkol kötüye kullanımı, artmış somatik yakınmalar ve daha fazla sosyal bozulma ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁸ Toplam 245 MS hastası ile yapılan bir çalışmada, hastaların %30'unda klinik olarak belirgin sosyal anksiyete belirtileri gözlenmiştir. Sosyal anksiyetenin nörolojik engellilikten

çok spesifik nörolojik belirtilerle (tremor, dizartri, barsak ve mesane disfonksiyonu) ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁵⁹ Yakın zamanda yapılmış farklı bir çalışmada ise anksiyete ve depresyon bulgularının engellilik oranı ile çok yakın ilişkili olduğu saptanmıştır.¹⁵

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) sıklığını araştıran bir çalışmada ise bu oran %16,1 olarak bulunmuş ve OKB'nin; hastalık süresi, fenotipik alt grup, kraniyal sinir tutulumu, serebellar, otomatik, duyuşsal ve motor sinir tutulumları ile belirgin şekilde korele olduğu saptanmıştır.⁶⁰ Farklı anksiyete bozukluğu alt tiplerinin MS hastalarında farklı mekanizmalarla oluştuğu sonucuna varılabilir.

MULTİPL SKLEROZDA PATOLOJİK YORGUNLUK

Patolojik yorgunluk, "fiziksel güçsüzlük olmadan kişinin günlük veya yapmak istediği aktiviteyi engelleyecek düzeyde aşırı yorgunluk, bitkinlik hâli hissetmesi" olarak tanımlanmıştır. MS hastalarının yaklaşık %75-95'inde yorgunluk şikâyetinin olduğu ve bunun engelliliğe en çok sebep olan belirti olduğu saptanmıştır.⁶¹ Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında MS hastalarında daha sık ve şiddetli yorgunluk semptomunun olduğu, ısı ve fiziksel aktivite ile kötüleştiği bildirilmiştir.⁶² Geçmiş yıllarda yapılmış olan çalışmalarda patolojik yorgunluğun depresyonla ilişkisi olmadığı veya zayıf ilişkisi olduğu gösterilmişken, yakın zamanda yapılmış çalışmalarda ise patolojik yorgunluk ve depresyon arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır.^{63,64} Toplam 949 MS hastası ile yapılan bir çalışmada, önceden depresyon öyküsünün olmasının patolojik yorgunluk semptomlarında kötüleşmeye yol açtığı bildirilmiştir.⁶⁵

Patolojik yorgunluğun fiziksel engellilikle de ilişkili olduğu yakın zamanda yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir. Azimian ve ark.nın çalışmasında, patolojik yorgunluk depresyonla ve fiziksel en-

gellilikle ilişkili bulunmuştur. Hastalıkla ilişkili patolojik yorgunluğun, depresyonla ilişkili yorgunlukla ayrımı yapılabilmektedir. Hastalıkla ilişkili yorgunluk genellikle saatler sürerken, depresyonla ilişkili yorgunlukta sürenin daha uzun olduğu saptanmıştır. MS ile ilişkili yorgunluk ısı ile kötüleşme göstermekte ve yorgunluğa üzüntü, anksiyete ve karamsarlık gibi belirtiler eşlik etmemektedir.⁶⁶ Günümüzde hâlen etkili bir tedavisi olmayan hastalıkla ilişkili patolojik yorgunluk, hastaların yaşam kalitesini ciddi düzeyde etkilemektedir. Fakat patolojik yorgunluk ile depresyon ilişkisi saptanmış olduğundan depresyonun tedavi edilmesi ile patolojik yorgunlukta belirgin düzelme gözlenebilmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

MS hastalarında normal populasyona göre psikiyatrik bozukluklar çok daha sık görülmektedir. Bu bozukluklar içerisinde en sık depresyon ve anksiyeteye rastlanmaktadır. Birçok çalışmada, özellikle depresyonun patofizyolojisinde SSS'deki inflamasyonun ve demiyelinizan plakların rol oynadığı saptanmıştır. Hastalığın patogenezinde önemli rolleri olan prositokinlerin de duygudurum değişikliklerine zemin oluşturduğu saptanmıştır. Ayrıca, psikososyal faktörler ve MS'de kullanılan tedaviler de psikiyatrik bozukluklara katkıda bulunmaktadır. MS'de kullanılan tedavilerin depresyonu, intihar eğilimini ve manik atak riskini artırdığı saptanmıştır. Psikososyal faktörlerin depresyonu tetiklediği ama özellikle anksiyete ile yakın ilişki gösterdiği gözlenmiştir.

MS genç erişkinlerde ciddi işlev kaybına ve engelliliğe neden olan kronik bir hastalıktır. Duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları hastanın işlev kaybını ve engellilik oranını daha da artıracağından, bu bozuklukların tanınması, kontrol altına alınması ve tedavi edilmesi, MS'ye yönelik tedavi uyumunu ve hastalığın seyrini etkilediğinden büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Renoux C. Natural history of multiple sclerosis: long-term prognostic factors. *Neurol Clin* 2011;29(2):293-308.
2. da Silva AM, Vilhena E, Lopes A, Santos E, Gonçalves MA, Pinto C, et al. Depression and anxiety in a Portuguese MS population: associations with physical disability and severity of disease. *J Neurol Sci* 2011;306(1-2):66-70.
3. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol* 2010;9(12):1182-99.
4. Marrie RA, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Svenson LW, et al; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: a population-based study. *Neurology* 2016. pii: 10.1212/WNL.0000000000002481. [Epub ahead of print]
5. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol* 2014;10(9):507-17.
6. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology* 2003;61(11):1524-7.
7. Barbellon WNP. *The Journal of a Disappointed Man*. 2nded. London, UK: Chatto and Windus; 1919. p.80-2.
8. Johansson V, Lundholm C, Hillert J, Masterman T, Lichtenstein P, Landén M, et al. Multiple sclerosis and psychiatric disorders: comorbidity and sibling risk in a nationwide Swedish cohort. *Mult Scler* 2014;20(14):1881-91.
9. Carta MG, Moro MF, Lorefine L, Trincas G, Cocco E, Del Giudice E, et al. The risk of bipolar disorders in multiple sclerosis. *J Affect Disord* 2014;155:255-60.
10. Whitlock FA, Siskind MM. Depression as a major symptom of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43(10):861-5.
11. Sullivan MJ, Weinshenker B, Mikail S, Edgley K. Depression before and after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 1995;1(2):104-8.
12. Moore P, Hirst C, Harding KE, Clarkson H, Pickersgill TP, Robertson NP. Multiple sclerosis relapses and depression. *J Psychosom Res* 2012;73(4):272-6.
13. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2011;17(11):1276-81.
14. Sarısoy G, Terzi M, Gümüş K, Pazvantoğlu O. Psychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35(2):134-40.
15. Jones KH, Jones PA, Middleton RM, Ford DV, Tuite-Dalton K, Lockhart-Jones H, et al. Physical disability, anxiety and depression in people with MS: an internet-based survey via the UK MS Register. *PLoS One* 2014;9(8):e104604.
16. Vattakatchery JJ, Rickards H, Cavanna AE. Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23(3):261-76.
17. Schiffer RB, Caine ED, Bamford KA, Levy S. Depressive episodes in patients with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1983;140(11):1498-500.
18. Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P, Pearson GD, Moberg P, Jubelt B, et al. Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain* 1986;109(Pt 4):585-97.
19. Berg D, Supprian T, Thomas J, Warmuth-Metz M, Horowski A, Zeiler B, et al. Lesion patterns in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2000;6(3):156-62.
20. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, Priore RL, Janardhan V, Kaliszky Z, et al. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport* 2000;11(6):1153-8.
21. 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(4):1105-10.
22. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Mucelli RP, Cazzato G, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001;248(5):416-21.
23. Sabatini U, Pozzilli C, Pantano P, Koudriavtseva T, Padovani A, Millefiorini E, et al. Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1996;39(11):970-5.
24. Akbar N, Lobaugh NJ, O'Connor P, Moradzadeh L, Scott CJ, Feinstein A. Diffusion tensor imaging abnormalities in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci* 2010;37(5):608-14.
25. Gold SM, Irwin MR. Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2006;24(3):507-19.
26. Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN, Woodward SA, Ballard C, Oakley A, et al. Elevation in late-life depression of intercellular adhesion molecule-1 expression in the dorsolateral prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2000;157(10):1682-4.
27. Foley FW, Miller AH, Traugott U, LaRocca NG, Scheinberg LC, Bedell JR, et al. Psychoimmunological dysregulation in multiple sclerosis. *Psychosomatics* 1988;29(4):398-403.
28. Foley FW, Traugott U, LaRocca NG, Smith CR, Perlman KR, Caruso LS, et al. A prospective study of depression and immune dysregulation in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49(3):238-44.
29. Mohr DC, Goodkin DE, Isler J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58(7):1081-6.
30. Loftis JM, Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord* 2004;82(2):175-90.
31. Myint AM, Schwarz MJ, Steinbusch HW, Leonard BE. Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab Brain Dis* 2009;24(1):55-68.
32. Neill LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL. Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial. *Neurology* 1996;46(2):552-4.
33. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998;352(9139):1491-7.
34. Borrás C, Río J, Porcel J, Barrios M, Tintoré M, Montalban X. Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon beta-1b. *Neurology* 1999;52(8):1636-9.
35. Feinstein A. Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Mult Scler* 2000;6(5):343-8.
36. Mohr DC, Goodkin DE, Gatto N, Van der Wende J. Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997;3(4):254-8.
37. Vuger-Kovacic D, Gregurek R, Kovacic D, Vuger T, Kalenić B. Relation between anxiety, depression and locus of control of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13(8):1065-7.
38. Skokou M, Soubasi E, Gourzis P. Depression in multiple sclerosis: a review of assessment and treatment approaches in adult and pediatric populations. *ISRN Neurol* 2012;2012:427102.
39. Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z, Sockalingham S, Li M, Patten S, et al; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24(1):91-109.

40. Rasmussen KG, Keegan BM. Electroconvulsive therapy in patients with multiple sclerosis. *J ECT* 2007;23(3):179-80.
41. Corruble E, Awad H, Chouinard G, Hardy P. ECT in delusional depression with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1715.
42. Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2002;59(5):674-8.
43. Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, Brønnum-Hansen H, Hyllested K, Jensen K, et al. Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(7):542-5.
44. Pompili M, Forte A, Palermo M, Stefani H, Lamis DA, Serafini G, et al. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *J Psychosom Res* 2012;73(6):411-7.
45. Brenner P, Burkil S, Jokinen J, Hillert J, Bahmanyar S, Montgomery S. Multiple sclerosis and risk of attempted and completed suicide-a cohort study. *Eur J Neurol* 2016;23(8):1329-36.
46. Fragoso YD, Frota ER, Lopes JS, Noal JS, Giacomo MC, Gomes S, et al. Severe depression, suicide attempts, and ideation during the use of interferon beta by patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010;33(6):312-6.
47. Fajutrao L, Locklear J, Priaux J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009;5:3.
48. Sidhom Y, Ben Djebara M, Hizem Y, Abdelkefi I, Kacem I, Gargouri A, et al. Bipolar disorder and multiple sclerosis: a case series. *Behav Neurol* 2014;2014:536503
49. Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(3A):664-7.
50. Bozikas VP, Anagnostouli MC, Petrikis P, Sit-zoglou C, Phokas C, Tsakanikas C, et al. Familial bipolar disorder and multiple sclerosis: a three-generation HLA family study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(5):835-9.
51. Strowd RE, Cartwright MS, Okun MS, Haq I, Siddiqui MS. Pseudobulbar affect: prevalence and quality of life impact in movement disorders. *J Neurol* 2010;257(8):1382-7.
52. Parvizi J, Coburn KL, Shillcutt SD, Coffey CE, Lauterbach EC, Mendez MF. Neuroanatomy of pathological laughing and crying: a report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21(1):75-87.
53. Piore EP, Brooks BR, Cummings J, Schiffer R, Thisted RA, Wynn D, et al; Safety, Tolerability, and Efficacy Results Trial of AVP-923 in PBA Investigators. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol* 2010;68(5):693-702.
54. Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. *Neurology* 2005;65(7):1123-5.
55. Sharma E, Rao NP, Venkatasubramanian G, Behere RV, Varambally S, Gangadhar BN. Successful treatment of co-morbid schizophrenia and multiple sclerosis. *Asian J Psychiatr* 2010;3(4):235-6.
56. Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garré JB. Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry* 2006;21(3):186-93.
57. Berna F, Blanc F, Lebrun C, Castelnovo G, Clerc C, Debouverie M, et al. Should a psychotic or manic episode be considered an early manifestation of Multiple Sclerosis? A multiple case study. *Mult Scler Relat Disord* 2016;6:93-6.
58. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007;13(1):67-72.
59. Poder K, Ghatavi K, Fisk JD, Campbell TL, Kisely S, Sarty I, et al. Social anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *Mult Scler* 2009;15(3):393-8.
60. Foroughipour M, Behdani F, Hebrani P, Marvast MN, Esmatinia F, Akhavanrezayat A. Frequency of obsessive-compulsive disorder in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional study. *J Res Med Sci* 2012;17(3):248-53.
61. Ghajarzadeh M, Jalilian R, Eskandari G, Sahraian MA, Azimi A, Mohammadifar M. Fatigue in multiple sclerosis: relationship with disease duration, physical disability, disease pattern, age and sex. *Acta Neurol Belg* 2013;113(4):411-4.
62. Harirchian MH, Nasergivechi S, Maddah M, Meysamie A, Amini H, Shandiz EE, et al. Evaluation of the Persian version of modified fatigue impact scale in Iranian patients with multiple sclerosis. *Iran J Neurol* 2013;12(1):32-4.
63. Chwastiak LA, Gibbons LE, Ehde DM, Sullivan M, Bowen JD, Bombardier CH, et al. Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 2005;59(5):291-8.
64. Penner IK, Bechtel N, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, et al. Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Mult Scler* 2007;13(9):1161-7.
65. Fiest KM, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, et al; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). Fatigue and comorbidities in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2016;18(2):96-104.
66. Azimian M, Shahvarughi-Farahani A, Rahgozar M, Etamadifar M, Nasr Z. Fatigue, depression, and physical impairment in multiple sclerosis. *Iran J Neurol* 2014;13(2):105-7.