



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI VE GANGLİON HÜCRE İÇ
PLEKSİFORM TABAKASI ÖLÇÜMLERİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLER
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba Demir zen

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLolar	vi
ŞEKİL VE GRAFİKLER.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MULTİPL SKLERoz.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji	2
2.1.3. Risk Faktörleri	3
2.1.4. Multipl Skleroz İmmunopatogenezi	5
2.1.5. MS Patolojisi.....	7
2.1.6. Klinik Alt Tipleri	8
4-Progressif Relapsing MS (PRMS): Tam iyileşme olsun veya olmasın, akut ataklarla birlikte başlangıçtan itibaren progresyon gösterir. Nüksler arasındaki dönemler, devam eden progresyon ile karakterizedir. MS hastalarının sadece %5 kadarı PRMS'tir(15).	9
Şekil 1: MS'in doğal seyri. KIS: klinik izole sendrom; RMS: relapsing remitting MS (13)	9
2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular	10
2.1.8. Tanı	13
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	16
2.1.10. Tedavi	19
2.2.MULTİPL SKLERoz VE KOGNİSYON.....	23
2.2.1 MS Hastalarında Etkilenen Kognitif Alanlar.....	24
2.2.2. Multip Skleroz Hastalarında Kullanılan Kognitif Testler.....	26

2.3. MULTİPL SKLEROZ VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 HASTA SEÇİMİ VE KLİNİK DEĞERLENDİRME	33
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	33
3.1.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	34
3.2 KOGNİTİF DEĞERLENDİRME	34
3.3. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ	35
3.4 EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS).....	36
3.5 YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ (FSS)	37
3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	37
4. BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	50
6. SONUÇ.....	56
KAYNAKLAR	58
EKLER.....	64
EK-1: SDMT	64
EK-3: BVMT-R.....	66
EK-4: Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	67
EK-5: Yorgunluk Şiddeti Ölçeği (FSS).....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADEM: Akut Dissemine Ensefalomiyelit

BRB: Brief Repeatable Battery

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised

CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CVLT-II : California Verbal Learning Test-II

D-KEFS: Delis–Kaplan Executive Function System

EBV: Epstein – Barr Virüs

EDSS: Expanded Disability Status Scale

FSS: Fatigue Severity Scale

GHT: Ganglion hücre tabakası

GHIPT: Ganglion hücre iç pleksiform tabaka

INL: İç nükleer tabaka

JCV: John Cunningham virüsü

JLO: Judgment of Line Orientation

KBB: Kan Beyin Bariyeri

KIS: Klinik İzole Sendrom

MAG: Myelin Associated Protein

MAGFIMS: Minimal assesment of Cognitive Function of MS

MBP: Myelin Basic Protein

MHC: Major histocompatibility complex

MOG: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRSLT: Maküler retina sinir lifi tabakası

MS: Multipl Skleroz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NEDA: No Evidence of Disease Activity

NMO: Nöromiyelitis Optika

OKB: Oligoklonal Bant

OKT: Optik Koherens Tomografi

ON: Optik Nörit

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

PLP: Proteolipid protein

PML: Progresif Multifokal Lökoensefalopati

PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz

pRSLT: Peripapiller retina sinir lifi tabakası

pRSLT- NAS: Peripapiller retina sinir lifi tabakası-nazal

pRSLT-NI: Peripapiller retina sinir lifi tabakası-nasoinferior

pRSLT: Peripapiller retina sinir lifi tabakası-nasosüperior

pRSLT-TEM: Peripapiller retina sinir lifi tabakası-temporal

pRSLT-TI: Peripapiller retina sinir lifi tabakası-temporoinferior

pRSLT- TS: Peripapiller retina sinir lifi tabakası-temporosüperior

RRMS: Relapsing- Remiting Multipl Skleroz

RIS: Radyolojik İzole Sendrom

RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

S1P: sfingozin 1 reseptörü

SDMT: Symbol Digit Modalities Test

SRT: Selective Reminding Test

WLG: Word List Generation



TABLÖLAR

Tablo 1. MS Hastalarında Görülen Belirti ve Bulgular

Tablo 2. 2017 Revize Mc Donald Kriterleri

Tablo 3. MS Ayırıcı Tanısı

Tablo 4. MS Hastalarına Kullanılan Kognitif Bataryalar

Tablo 5. Multiple Skleroz hastaları ile kontrol grubunun demografik ve tanımlayıcı klinik özellikleri

Tablo 6. Multipl Skleroz hastalarının klinik tamamlayıcı özellikleri

Tablo 7. Multipl Skleroz hastaları ve kontrol grubunun OKT ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Multipl Skleroz hastaları ve kontrol grubunun kognitif test sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 9. Kognitif etkilenmesi olan ve olmayan MS hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Kognitif etkilenmesi olan ve olmayan MS hastalarının OKT bulgularının karşılaştırılması

Tablo 11. Kognitif etkilenmesi olan ve olmayan MS hastaları ile kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 12. Kognitif etkilenmesi olan ve olmayan MS hastaları ile kontrol gruplarının OKT ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 13. Kontrol grubunun kognitif testler ve OKT ölçümleri arasındaki korelasyon(Spearman)

Tablo 14. Hasta grubunun kognitif testler ve OKT ölçümleri arasındaki korelasyonu(Spearman)

Tablo 15: Hasta grubunda kognitif testler ve OCT ölçümlerinin cinsiyet, eğitim durumu ve yaşa göre düzeltilmiş korelasyonu(Parsiyel)

ŞEKİLVE GRAFİKLER

Şekil 1. MS'in Doğal Seyri

Şekil 2. Retina Tabakalarının OKT Görüntüsü

Şekil 3. RSLT kalınlığı ve MS patolojisi arasındaki varsayılan ilişkinin modeli

Grafik 1. MS hastalarında GHIPL ve pRSLT ölçümlerinin kognitif testlere göre dağılım grafikleri



ÖZET

Amaç: Multipl skleroz, demiyelinizasyon ve akson kaybı ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır. Her ne kadar demiyelinizan özellikleri ile ön plana çıkmış olsa da esas olarak fiziksel dizabilite ve kognitif hasarın gelişmesinde akson kaybının rolü daha belirgindir. Optik sinirin lamina cribrozadan önce miyelinsiz olması nedeni ile son yapılan çalışmalarda MS hastalarında aksonal hasarın değerlendirilmesinde optik koherens tomografi'nin (OKT) kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. MS hastalarının yaklaşık %40-65'inde kognitif etkilenme mevcuttur ve bu durum hastaların işlevselliğini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle çalışmamızda MS hastalarında aksonal hasarı yansıtabilecek OKT parametrelerinin kognitif hasar ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 45 RRMS hastası ile yaş, eğitim düzeyi, cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 37 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Kontrol grubu ile MS hastaları çeşitli nedenlerle göz polikliniğine başvurmuş, OKT çekilmiş ve herhangi bir göz patolojisi saptanmamış kişiler arasından seçilmiştir. Bu kişilere aydınlatılmış onam alınarak BICAMS kognitif bataryası uygulanmıştır. MS hastalarının ON geçirmiş olan gözü çalışmaya dahil edilmemiştir. BICAMS bataryasının en az iki testinden kontrol grubuna göre 1,5 SD altında performans gösteren MS hastalarında, kognitif etkilenme olduğu kabul edilmiştir. Her iki grubun peripapiller retina sinir lifi tabakası (pRSLT) ve maküler OKT segmentasyonu yapılarak ganglion hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (IPT), iç nükleer tabaka (INT) kalınlık ölçümleri yapılmıştır. Kognitif test sonuçları ile OKT parametreleri arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Bulgular: MS hastaları BICAMS bataryasının üç testinde de (SDMT, CVLT-II ve BVMT-R) kontrol grubuna göre düşük performans göstermiştir ve en büyük farklılık SDMT'de izlenmiştir (sırası ile $p < 0,001$, $0,005$ ve $0,040$). MS hastalarının GHIPT ve pRSLT ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede ince saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 45 MS hastasının 18'inde (%40) kognitif etkilenme olduğu gözlenmiştir. Kognitif etkilenme olan grupta GHIPT kalınlığı kognitif etkilenme olmayan gruba göre ince bulunmuş ($p=0,014$) ancak ortalama

pRSLT’nda fark saptanmamıştır (p=0,224). MS hastalarında BICAMS bataryası ile OKT parametrelerinin korelasyonu incelendiğinde GHIPT kalınlığı ile BVMT-R ve CVLT-II testleri arasında pozitif yönde orta düzeyde, SDMT ile pozitif yönde yüksek düzeyde korelasyon izlenmiştir. pRSLT kalınlığı ile SDMT ve CVLT-II testleri arasında pozitif yönde orta düzeyde, BVMT-R ile pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda ON öyküsü olmayan MS hastalarında kognitif etkilenme ile pRSLT ve GHIPL atrofisi arasındaki ilişki olduğu saptanmıştır. Bu veriler, klinik pratikte OKT'nin, MS hastalarında merkezi sinir sistemi nörodejenerasyonunu ve kognitif etkilenmeyi değerlendirmede yararlı olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Kognisyon, BICAMS, Optik Koherens Tomografi

ABSTRACT

Aim: Multiple sclerosis is a neurodegenerative disease characterized by demyelination and axon loss. Although it has come to the fore with its demyelinating properties, the role of axon loss is more obvious mainly in the development of physical disability and cognitive damage. It has been concluded that optical coherence tomography (OCT) can be used to evaluate axonal damage in MS patients in recent studies due to the fact that the optic nerve was myelinated before lamina cribrosa. Approximately 40-65% of MS patients have cognitive impairment, which negatively affects the functionality of the patients. Therefore, in our study, it was aimed to evaluate the relationship of OCT parameters that may reflect axonal damage with cognitive damage in MS patients.

Materials and Methods: 45 RRMS patients and 37 healthy controls with similar characteristics in terms of age, education level and gender were included in the study. The control group and the MS patients were selected from those who applied to the ophthalmology clinic for various reasons, had OCT performed and had no eye pathology. BICAMS cognitive battery was applied to these individuals after obtaining informed consent. The eye of MS patients with optic neuritis was not included in the study. It has been accepted that there is cognitive impairment in MS patients who performed below 1.5 SD compared to the control group from at least two tests of the BICAMS battery. The thickness measurements of the ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL) were performed by segmentation of macular OCT and the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) of both groups. The correlation between cognitive test results and OCT parameters was examined.

Results: MS patients performed poorly in all three tests of the BICAMS battery (SDMT, CVLT-II and BVMT-R) compared to the control group, and the biggest difference was observed in SDMT ($p < 0.001$, 0.005 and 0.040, respectively). GCIPL and pRNFL measurements of MS patients were found to be significantly thinner compared to the control group. It was observed that cognitive impairment was observed in 18 (40%) of the 45 MS patients included in the study. The GCIPL

thickness was found to be thinner in the group with cognitive impairment than in the group without cognitive impairment ($p=0.014$), but no difference was found in the mean pRNFL ($p=0.224$). When the correlation between BICAMS battery and OCT parameters in MS patients was examined, a moderate positive correlation was observed between GHIPT thickness and BVMT-R and CVLT-II tests, and a high positive correlation was observed with SDMT. There was a moderate positive correlation between pRSLT thickness and SDMT and CVLT-II tests, and a weak positive correlation with BVMT-R.

Conclusion: In our study, it was found that there is a relationship between cognitive impairment and pRNFL and GCIPL atrophy in MS patients who don't have a history of ON. These data suggest that in clinical practice, OCT will be useful in assessing central nervous system neurodegeneration and cognitive impairment in MS patients.

Keywords: Multiple Sclerosis, Cognition, BICAMS, Optical Coherence Tomography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif otoimmün bir hastalığı olup fiziksel, psikiyatrik ve bilişsel bozukluğa yol açabilmektedir. MS hastalarının yaklaşık %40-70'inde kognitif etkilenme olduğu bilinmektedir. Kognitif hasar hastalığın erken dönemlerinde dahi görülebilmektedir(1,2). MS hastaları rutin kontrollerde sıklıkla fiziksel engellilik açısından değerlendirilirken kognitif etkilenimi tanımak için düzenli nöropsikolojik değerlendirmelere ihtiyaç duyulmasına rağmen bu değerlendirmeler klinik takibe henüz rutin olarak entegre edilememiştir(3). Ancak bilişsel etkilenme; kişinin çalışma hayatını, psikososyal işlevin birçok yönünü etkileyerek yaşam kalitesini fiziksel engellilik kadar bozabilir. Bu nedenle MS'de bilişsel durumun nesnel değerlendirmesi büyük önem taşımaktadır(4). Bu amaçla çeşitli bataryalar oluşturulmuştur. Bu bataryalar içerisinde Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (Rao-BRNB) ve Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MAGFIMS) 45-90 dakika gibi uzun süreler içinde uygulanabilmektedir. Bu durum klinik pratikte kullanımı sınırlandırmaktadır. En son oluşturulan batarya olan Brief International Cognitive Assessment in MS (BICAMS) ise, MS hastalarında kognitif fonksiyonları daha kısa sürede ve güvenilir bir şekilde değerlendirebilme imkanı sağlamaktadır.

MS hastalarındaki bilişsel bozulmanın, nörodejenerasyonun önemli bir göstergesi olan beyin atrofisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum özellikle gri cevher patolojisi ile ilişkilidir(1). Ancak beyin atrofisini değerlendirmek için kullanılan konvansiyonel MRG özellikle erken evrelerde nöropsikolojik testler ile ilişkiyi yansıtmada konusunda oldukça kısıtlıdır(3). Son yıllarda, kraniyal MRG'yi tamamlayıcı olarak MS hastalarında retinadaki nörodejenerasyon derecesini ölçmek ve klinik izlem için retinal optik koherens tomografi (OKT) yöntemi kullanılmaya başlanmıştır.

OKT, retina yapılarının yüksek çözünürlüklü incelenmesini sağlayan invazif olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Retinadaki ganglion hücrelerinin aksonları optik siniri oluşturur. OKT; bu ganglion hücrelerinin ve RSLT'nın görüntülenebilmesini

sağlar. Merkezi sinir sistemindeki diğer aksonların çoğundan farklı olarak, bu aksonlar gözü terk edene kadar miyelinsizdir ve bu durum direkt olarak aksonal kaybın ve bununla ilişkili nörodejenerasyonun değerlendirilebilmesine olanak sağlar (5). Optik nörit (ON) öyküsü olan ve olmayan MS hastalarında ve hatta hastalığın çok erken evrelerinde bile OKT ile optik sinir aksonlarının ve retina ganglion hücrelerinin yavaş ilerleyici kaybı gösterilmiştir (5). MS hastalarının post-mortem analizleri, ON atağı geçirmeyen hastaların bile %94-99'unun optik sinir lezyonuna sahip olduğunun gösterilmesi bu düşüncayı destekler niteliktedir (6). OKT ile ölçülen retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLT), MS'te noninvaziv, maliyet etkin bir nörodejenerasyon belirteci olarak kabul edilmektedir (2,3). Bu nedenle bu çalışmada, MS hastalarında nörodejenerasyon ve atrofiye bağlı gelişen kognitif etkilenmenin OKT parametreleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

2.1.1. Tanım

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) genetik ve çevresel etmenlerin beraber rol aldığı kronik, inflamatuvar, demiyelinizan, nörodejeneratif otoimmün bir hastalıktır(7). Oligodendrosit kaybı ve astrogliozis ile birlikte multifokal demiyelinizasyon alanları ile karakterizedir. Aksonal hasar özellikle ileri evrelerde görülmekte ve irreversibl nörolojik hasara neden olmaktadır (8,9).

2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

Multipl skleroz, gençlerde travmatik olmayan yeti yitimine en sık neden olan hastalıktır. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde MS insidans ve prevalansı artış göstermektedir(10). Dünya çapında toplam 2,8 milyon kişinin MS hastası olduğu tahmin edilmektedir (11). 2020 küresel prevalansı 35.9/100.000,

insidansı 2,1/100.000 kişi/yıl olarak bildirilmiştir (12). Türkiye’de yapılmış resmi bir prevalans ve insidans çalışması bulunmamakla birlikte, Edirne ve İstanbul’da yapılan prevalans çalışmaları sırasıyla 31/100.000 ve 70/100.000 rakamlarını ortaya koymuştur(13).

Ekvatorun hem kuzeyi hem de güneyinde enlem artışıyla birlikte MS insidans ve prevalansının arttığını bildirmiştir. MS; Kuzey Avrupalılarda belirgin olmak üzere beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Ancak son zamanlarda siyah ırkta da sıklığı artmaktadır(14). Hastalık Afro-Amerikalılarda daha az yaygın olmasına rağmen, bu popülasyonda daha şiddetli bir seyir izleme eğilimindedir (15).

Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) tipik olarak 20-35 yaşları arasında, Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS) ise tipik olarak 40 yaş civarında başlar (13,15). Ortalama tanı yaşı 32’dir(12,16) MS vakalarının yaklaşık %10’u 18 yaşından önce başlar. MS insidansı 30’lu yaşlarda, prevalans 50’li yaşlarda zirve yapar(17).

Kadınlarda daha sık görülür, ancak bu her zaman böyle olmamıştır. 1900’lerin başlarındaki vaka serilerinde cinsiyet oranı neredeyse eşittir. O zamandan beri kadın /erkek cinsiyet oranı istikrarlı bir şekilde artmaktadır ve çoğu gelişmiş ülkede şu anda 3:1’e yakındır(18). MS riskini yaklaşık %50 oranında artırdığı bilinen sigara kullanımı kadınlarda artan MS insidansının %40’a kadarını açıklayabilir(14,19). Ayrıca geç gebelik, oral kontraseptif (OKS) kullanımının artması, daha az fiziksel aktivitenin de kadınlarda MS sıklığının artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir(20). Bununla birlikte, zaman içinde kadınlardaki MS oranındaki artış yalnızca RRMS formu için gözlenmiştir.

2.1.3. Risk Faktörleri

MS; heterojen, multifaktöryel, gen ve çevre etkileşiminin sebep olduğu immun geçişli nörolojik bir tablodur. MS’in nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, MS’in temel patofizyolojik mekanizmasının çevresel olaylar tarafından tetiklenen primer otoimmünite olduğunu düşünülmektedir (21).

2.1.3.a. Çevresel faktörler:

Epstein-Barr virüsü (EBV), MS ile en çok ilişkilendirilen çevresel faktörlerdendir. Epidemiyolojik çalışmalarda MS hastalarının neredeyse tamamında EBV'nin seropozitif olması dikkate değer bulunmuştur(22). Ayrıca MS'li bireylerin beyin omurilik sıvısında (BOS) EBV-reaktif T hücrelerinin artmış olduğu bildirilmiştir(23).

MS insidans veya prevalansında coğrafi enleme göre de farklılıklar bildirmiştir. Bu durum, kısmen farklı D vitamini seviyeleri ve güneşe maruz kalma süreleri ile açıklanmıştır(20). Daha yüksek enlemlerde MS insidansının daha yüksek olması, D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. MS hastalarında D vitamini yetersizliğinin düzeltilmesinin klinik ve MRG sonuçları üzerinde olumlu bir etkisi olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu etkilerin altında yatan mekanizmalar halen araştırılmaktadır, ancak IL-17'yi artırma ve reglatuvar T hücrelerinin indüksiyonu dahil olmak üzere D vitamininin immünomodülatör etkilerinin rolü üzerinde durulmaktadır(14).

Sigaraya maruz kalmak artan MS riski ile ilişkili bulunmuştur ve bu durum doz ile ilişkilendirilmiştir (16). Ayrıca sigara içmek MS'in klinik seyrini olumsuz etkilemektedir. Sigara içenlerde MS'in sekonder progresif faza geçiş riskinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir(10).

Bu sayılan etkenler dışında MS'in nedeni ya da alevlenmesinde rolü olduğu öne sürülen çok çeşitli başka faktörler olmuştur. Yüksek doymuş yağ içeren diyetler, civa içeren dental amalgam, stres, sosyoekonomik düzey, aşı, travma incelenen nedenlerden bazılarıdır. Ancak şimdiye kadar genel olarak bu nedenler ile kesin bir ilişki saptanamamıştır (21).

2.1.3.b. Genetik faktörler:

Multipl skleroz'da kalıtım poligeniktir. Tüm genom asosiyasyon çalışmalarında, 200'den fazla genetik risk varyantı ayırt edilmiştir. Her bir varyant hastalık riski üzerinde küçük bir etkiye sahiptir ve bu varyantların farklı

kombinasyonları farklı hastalarda genetik yatkınlığa katkıda bulunur. MS ile ilişkisi bilinen en güçlü genetik faktör insan lökosit antijen (HLA)-DRB1*15:01 haplotipidir(20,24). Major histocompatibility complex (MHC) sınıf II fenotipi, HLA-DR2 ve HLA-DR4 olan bireyler genetik olarak MS yatkınlığı ile ilişkili bulunmuştur (15). IL-2RA ve IL-7RA gibi T hücre aktivasyonu ve proliferasyonuna etkili doğal ve kazanılmış bağışıklığın diğer komponentlerinin de polimorfizmlerle birlikte hastalık tablosunda rolleri olduğu bildirilmiştir. MSS’de belirgin işlevleri olan *MANBA* ve *GALC* gibi bazı genlerdeki mutasyonlar MS riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir(22).

Ailesel MS’in prevalansı %5-20 arasında değişir. MS’li hastalarının kardeşlerine kıyasla monozigotik ikizlerde MS insidansı 10 kat artmıştır(15). Tek yumurta ikizlerinde hastalık riski %30 iken dizigotik ikizlerde diğer kardeşlere benzer bir oran vardır (25)

Bazı etnik gruplarda (örn. Kuzey Avrupa kökenli Kafkaslar) riskin artmış, bazılarında ise (örn. yerli Amerikalılar) azalmış olması, aynı coğrafi bölgede farklı etnik gruplar arasında prevalansın değişkenlik göstermesi MS’te genetik yatkınlık olduğunu gösteren diğer kanıtlardır(24).

2.1.4. Multipl Skleroz İmmunopatogenezi

Multipl skleroz tipik olarak öngörülemeyen aralıklarla tekrarlayan, akut ataklarla seyreden MSS’nin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Genellikle günler veya aylar süren bu inflamatuvar ataklar, aksonları çevreleyen miyelin kılıfa, oligodendrositlere ve daha az ölçüde sinir hücrelerine zarar verir. Özellikle akut ataklar sırasında, hastaların BOS’unda protein, mononükleer hücre ve IgG fraksiyonundaki artış inflamasyonu göstermektedir (21).

Merkezi sinir sistemi, immün sistem hücrelerine karşı oldukça korunaklıdır. İmmün cevabın oluşmasında kritik rol oynayan MHC-1 ve MHC-2 antijenleri MSS’nde düşük oranda eksprese edilir. MSS’nin antijen sunan hücreleri olan mikroglialar diğer antijen sunan hücreler (APC) ile karşılaştırıldığında aktivasyon için daha yüksek bir eşik değere sahiptir. Ayrıca serebral endotel hücreleri arasındaki

sıkı bağlantılar periferik dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin MSS'ne geçişini engelleyecek şekilde kan beyin bariyeri (KBB) oluşturmuşlardır(26).

Multipl sklerozda immün yanıtın primer tetikleyicisi bilinmemektedir. Enflamatuvar kaskadın erken döneminde, myelin basic protein (MBP), proteolipid protein (PLP), miyelin/oligodentrosit glikoproteini (MOG), myelin associated protein (MAG) ve gangliosidler gibi miyelin antijenlerine karşı bir yanıt tetiklenir (15). Hem doğal hem de edinilmiş bağışıklık hücreleri inflamatuvar süreçte rol oynamakla birlikte MS immunpatogenezinde otoreaktif CD4+T lenfositleri anahtar rol oynamaktadır. Naif CD4+T hücreleri; IL-12, INF- γ , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin varlığında Th-1'e, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin varlığında ise Th-2 hücrelerine dönüşür. Bu nedenle inflamasyonun modülasyonunda görev alır. CD4+T hücreleri dışında CD8+ T hücreleri, Th-17, Treg, NK hücreleri, dentritik hücreler, mikrogliya ve makrofajlar da MS patogenezinde rol oynar (7,15).

TGF- β , IL-6 ve IL-21 sitokinlerinin varlığında Th-17 hücresi yönünde farklılaşma izlenir ve Th-17 hücreleri TNF α , IL-6 ve IL-17 üreterek T-reg hücrelerle kan beyin bariyerinin hasarlanmasına neden olur (7).

Merkezi sinir sisteminde bulunan bağışıklık hücreleri, MSS'nde hasar meydana geldiğinde aktive olur; özellikle mikroglialar, hücre yüzeyindeki kostimulatör molekülleri yeniden düzenler ve T hücreleri, B hücreleri, monositler, makrofajlar ve dentritik hücrelerin MSS'ne girişine aracılık eder. Mikroglialar aynı zamanda proinflamatuvar sitokinler, nitrik oksit (NO) ve matriks metalloproteaz (MMP) salgılayarak miyelin kılıf hasarına neden olur.

Mikrogliya ve makrofajlar, MS lezyonlarında bulunan temel bağışıklık hücreleridir(7). Mikroglialar, nöronları patojen ve metabolik hasardan koruyan MSS'nin yerleşik makrofajları olmasına rağmen MS gibi otoimmün hastalıklarda otoantijenlerin T hücrelerine sunulması ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olarak bu süreci kolaylaştırır. Hasar görmüş olan miyelin ve oligodentrositlerin ortadan kaldırılmasında rol oynar(26).

MHC-1 molekülleri CD+4T lenfositlerine, MHC-2 molekülleri CD8+T lenfositlerine antijen sunarak bu hücreleri aktive ederler. Dolaşımdaki aktive olan T hücreleri yüzeylerindeki adezyon molekülleri ile kan beyin bariyeri endoteline bağlanır ve daha sonra parankime geçer(25). Miyelin kılıfın ana bileşenleri olan MOG, MBP, PLP ve MAG ile karşılaşan T hücreleri proinflamatuvar sitokinleri üreterek inflamasyona katkıda bulunurlar. B hücreleri ise sitokin üretimi ile bu sürecin regülasyonu üzerinde etkilidir(7,15). B hücresi aktivasyonu, MS hastalarında BOS OKB pozitifliği, artan BOS IgG seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir.

MS plağında demiyelinizasyonun yanında aksonal hasarlanma ve remiyelinizasyon da izlenir. Şiddetli ve uzun süredir devam eden demiyelinizasyon, akson kaybına katkıda bulunur. Remiyelinizasyon, hayatta kalan oligodendrositler tarafından değil, oligodendrosit progenitör hücreleri tarafından aktive edilir (25). Remiyelinizasyon ile oluşan yeni miyelinin yapısı normalden farklı olup inflamasyona daha duyarlıdır. Remiyelinizasyon özellikle erken dönemlerde yoğun olarak görülürken ileri dönemlerde nadirdir (7).

MS'in progresif döneminde aktif lezyonlar pek izlenmez, inflamasyondan ziyade nörodejenerasyon ve akson kaybı belirgindir. Ayrıca progresif MS'te remiyelinizasyon daha az etkili ve demiyelinizasyona daha duyarlıdır(7).

2.1.5. MS Patolojisi

Multipl skleroz plaklarının histopatolojisinde inflamasyon, demiyelinizasyon, astrogliozis, oligodendrosit hasarı, aksonal hasar, gliozis ve remiyelinizasyon bulunmaktadır. Ayrıca beyaz ve gri cevherde yaygın atrofi ve normal görülen beyaz cevher değişiklikleri izlenmektedir. Erken dönemde enflamasyon, progresif dönemde ise nörodejeneratif süreçler daha belirgindir. Progresif dönemde enflamasyonun çok belirgin olmaması nedeni ile tedavilerin etkinlikleri kısıtlıdır. MS'in erken dönemlerinde atakların sıklığı ve klinik olarak ağırlığı progresif döneme geçiş süresini etkilemektedir (7).

2.1.6. Klinik Alt Tipleri

Monosemptomatik veya polisemptomatik olarak ortaya çıkan ilk tablo klinik izole sendrom (KIS) olarak tanımlanır. KIS olgularının ortalama 5 yıl içinde %43'ünün, 10 yıl içinde %59'unun, 15 yıl içinde ise %70'inin klinik kesin MS'e dönüştüğü bildirilmektedir. KIS olarak adlandırılan ilk demiyelinizan olayda izole optik nörit (ON), inkomplet transvers miyelit, izole beyinsapı ve serebellar bulgular görülebilir (13).

KIS'un klinik özelliklerini taşımayan, klinik belirti olmadan değişik nedenlerle çekilen MRG'de MS ile uyumlu bulgular elde edildiğinde bu tabloya radyolojik izole sendrom (RIS) adı verilir.

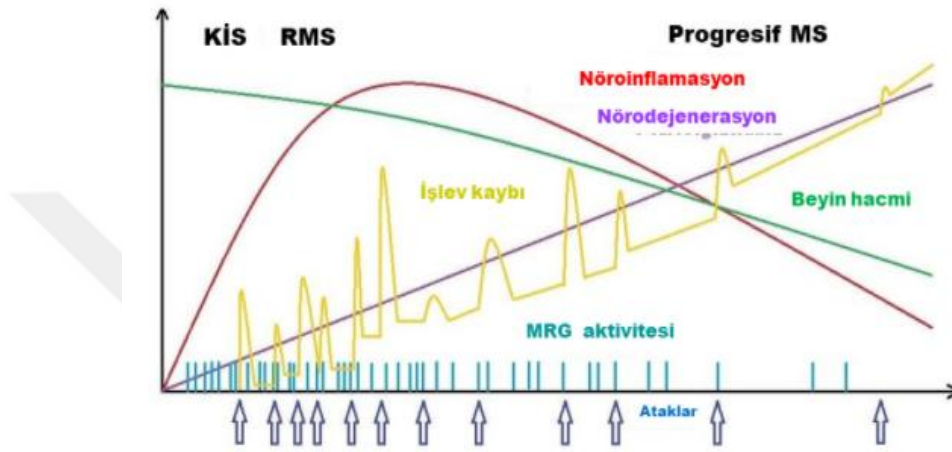
MS, klinik seyrine göre 4 farklı tipte sınıflandırılır (Şekil 1):

1-Relapsing Remitting MS (RRMS): Tam veya kısmi iyileşme ile giden ataklarla karakterizedir. Ataklar arasında klinik progresyon izlenmez. MS hastalarının %70-80 kadarını oluşturur. Birçok hastada atak belirtileri saatler günler içinde artarak ortaya çıkar ve yaklaşık 2-6 hafta kadar sürer. Hastalığın başlangıç dönemlerinde düzelme genellikle tam olur. Ancak %40 kadarında sekel bulguları meydana gelir (11).

2-Primer Progresif MS (PPMS): Ara sıra platolar ve geçici küçük iyileştirmelere izin verilen başlangıçtan itibaren hastalık ilerlemesi ile karakterize klinik fenotiptir. MS hastalarının yaklaşık %15-20'si PPMS'tir.

3-Sekonder Progresif MS (SPMS): Başlangıçta tam veya kısmi düzelen ataklar ile başlar, ardından ara sıra nüks, remisyon ve platolar olsun veya olmasın progresyon görülür. RRMS ile başlayan birçok hasta, ortalama 10 yıl içinde herhangi bir akut atakla ilişkili olmayan, sinsli bir kötüleşme ile giden SPMS'e dönüşür. Kanada'da büyük bir MS hasta grubunda, ortalama takip süresi 20 yıl olan RRMS hastalarının %66'sı, ortalama 15 yıllık bir sürede SPMS'e dönüşüm göstermiştir. British Columbia kohortunda ise, RRMS hastalarının %58'inde ortalama 19,1 yıllık bir süreden sonra SPMS gelişmiştir (27).

4-Progresif Relapsing MS (PRMS): Tam iyileşme olsun veya olmasın, akut ataklarla birlikte başlangıçtan itibaren progresyon gösterir. Nüksler arasındaki dönemler, devam eden progresyon ile karakterizedir. MS hastalarının sadece %5 kadarı PRMS'tir(15).



Şekil 1: MS'in doğal seyri. KIS: klinik izole sendrom; RMS: relapsing remitting MS (13)

Kötü prognozu, daha hızlı hastalık progresyonunu veya KIS'dan MS'e dönüşümü öngören bazı prognostik faktörler bildirilmiştir. Bunlar, 40 yaşın üzerinde başlangıç, erkek cinsiyet, ilk başvuruda multipl klinik bulguların olması, ilk atağın sekel ile iyileşmesi, hastalığın ilk yıllarında sık atak geçiriyor olma, ilk 2 atak arasında kısa süre olması, ilk yıllarda hızlı dizabilite progresyonu, başlangıçtan itibaren ilerleyici hastalık, hastalık başlangıcında bilişsel bozulma, BOS'ta oligoklonal bant (OKB) varlığı, ve ilk MRG'de yüksek hastalık aktivitesidir.

2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Multipl skleroza bağılı inflamasyon beyin, spinal kord ve optik sinirin herhangi bir yerinde meydana gelebilir. Bu nedenle MS santral sinir sistemi ile ilişkili her semptomu yol açabilir(28). Parezi, duysal semptomlar, ataksi, yorgunluk, diplopi, monoküler görme kaybı, kognitif yakınmalar, mesane problemleri sık görülürken kortikal belirtiler, işitme kaybı, hareket bozuklukları, epileptik nöbetler, baş ağrısı daha nadir görülen semptomlardır (8)

Tablo 1: MS hastalarında görülen belirti ve bulgular

Belirti ve Bulgular	Başlangıç Belirti /Bulguları (%)	MS Seyrinde Belirti/Bulgular (%)
Görsel (optik nöropati)	23	90
Beyinsapı	40	70
Motor	42	89
Duysal	34	87
Serebellar	13	50
Genitoüriner/bağırsak	10	78
Paroksizmal semptomlar	5	20

Optik Nörit: Akut demiyelinizan optik nörit, MS hastalarının yaklaşık %20'sinde ortaya çıkan ilk semptomdur ve hastalık seyrinin bir noktasında MS hastalarının yaklaşık yarısını etkiler. Optik nörit, saatler veya günler içinde gelişen, tipik olarak göz ağrısının eşlik ettiği, subakut görme bulanıklığı olan hastalarda klinik olarak saptanır. Renkli görme, özellikle kırmızı desatürasyonu ve düşük kontrastlı görme belirgin şekilde etkilenir.

Akut optik nörit atağından sonra, çoğu hastada fundoskopide optik disk solukluğu olsun veya olmasın, bir dereceye kadar retina sinir lifi tabakası (RSLT) kaybı izlenir(27).

Optik sinir demiyelinizasyonunda Pulfrich etkisi görülebilir. Optik sinirde yavaş iletim olmasına bağılı olarak düz çizgide ilerleyen cisimler eliptik olarak hareket ediyor gibi algılanır (28).

Miyelit: Transvers miyelit, spinal kordda motor, duysal ve bağırsak veya mesane yollarının inflamatuvar aracılı hasarı olarak tanımlanır. Parsiyel miyelit ise, bu fonksiyonel spinal yolların bir veya daha fazlasının tutulumu ile meydana gelir.

Göğüs veya karın çevresinde bant benzeri bir sıkışma hissi "MS hug" miyelitin tipik bir belirtisidir ve omuriliğin arka kordon tutulumunu düşündürür. Genellikle yatay bir duyu seviyesi eşlik eder. MS'de ortaya çıkan miyelit tipik olarak parsiyeldir ve genellikle subakut olarak ortaya çıkar. Buna karşılık, özellikle belirgin radiküler ağrının eşlik ettiği hiperakut başlangıç, spinal kordda üç veya daha fazla vertebral segmenti içeren uzun T2 hiperintens lezyon veya refleks kaybı durumlarından birisi mevcutsa diğer potansiyel nedenler açısından değerlendirilmelidir.

Beyin Sapi Sendromları: MS'de beyin sapi sıklıkla etkilenir. Diplopi, internükleer oftalmopleji (INO), fasyal paralizi, vertigo, disfaji, dizartri ve lingual zayıflık gibi bulber semptomlara neden olabilir. Beyin sapi bağlantılı serebellar ağların tutulumu tek taraflı ataksi, asimetri veya disdiadokokineziye yol açabilir. MS'de edinilmiş pandüler nistagmusun, serebellopontin ağlarının bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (27).

Motor Bulgular: Kas güçsüzlüğü, MS hastalarının %89'unu hastalık seyrinin bir noktasında etkiler. MS'deki fokal zayıflık genellikle kortikospinal yolun tutulumundan kaynaklanır ve bu nedenle sıklıkla hiperrefleksi, spastisite ve Babinski pozitifliği gibi üst motor nöron tutulumun diğer belirtileri eşlik eder.

Spastisite, kramplar ve yürüme bozukluğu ile ilişkilidir ve kas güçsüzlüğü olmaksızın ortaya çıkabilir(27).

Duysal Semptomlar: Uyuşukluk ve parestezi, MS hastalarının yaşadığı yaygın semptomlardır. Duyusal şikayetler MS hastalarının %87'sini hastalık seyrinin bir noktasında etkiler ve %34'ünde ilk semptomdur. MS'de ağrı genellikle yanma, elektriksel veya keskin duyumlar gibi nöropatik özelliklere sahiptir. MS hastalarının çoğunda vibrasyon duyusu kaybı saptanırken, eklem pozisyon duyusu genellikle korunur (28). Kullanışsız el sendromu, MS hastalarında görülen bir bulgu olup üst ekstremitelerde seçici olarak proprioseptif duyu kaybına bağlı gelişir. Muayenede psödoatetoz görülebilir (28).

Lhermitte bulgusu, boyun fleksiyonu ile omurgadan aşağı doğru elektrik şoku benzeri bir his olarak tanımlanır ve MS hastalarının üçte birinde görülür. Nöroanatomik lokalizasyonu servikal veya üst torasik spinal kordun arka kolonudur (27).

Dengesizlik: Dengesizlik tanımlayan MS hastaları sorunu lokalize etmek için dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Çünkü semptomlar serebellar disfonksiyon, duyuusal bozukluk, vestibüler disfonksiyon, spastisite, veya pareziye sekonder olabilir(27).

Kognitif Hasar: MS hastalarının %40-70 kadarını etkiler. MS'de en yaygın etkilenen alanlar, bilgi işleme hızında yavaşlama, yürütücü işlev bozukluğu ve uzun süreli sözel ve görsel belleğin bozulmasıdır. MS'deki bilişsel bozulma, beyaz cevher tutulumu ve beyin atrofisinin yanı sıra konvansiyonel MRG sekanslarıyla saptanması zor olan kortikal demiyelinizan plaklarla ilişkilidir (27). Kognitif hasarın dizabilite durumu ile korelasyonu ise zayıftır (28).

Depresyon: Majör depresyon, MS hastalarının yaklaşık %30-45'ini etkiler. Nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır ancak bazı hastalarda MS kaynaklı frontotemporal ağların hasarı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Yorgunluk: Yorgunluk, MS'deki en zayıflatıcı semptomlardan biridir ve geniş bir ankette hastaların %83'ünde mevcut bir semptom olarak bildirilmiştir. Yorgunluk, MS'in belirgin bir özelliğidir ve muhtemelen kronik CNS inflamasyonu ile ilişkilidir. Bununla birlikte, özellikle depresyon, hipotiroidizm, adrenal yetmezlik, anemi, uyku bozuklukları gibi alternatif nedenleri dışlamak gerekir.

Mesane-Barsak Disfonksiyonu: Nörojenik mesane ve alt üriner sistem bozukluğu MS'de önemli bir sakatlık nedenidir. MS'de nörojenik mesanenin en yaygın belirtilerinden biri, MS hastalarının yaklaşık 2/3'ünde bulunan detrusor hiperrefleksisi "aşırı aktif" mesanedir. Normalde, üretral sfinkter kasılırken detrusör kasının gevşemesi gerekir. Detrusör refleksi, korteksten köken alan ve omurilikte ilerleyen yollar aracılığıyla inhibe edilir. Bu inhibisyonun kaybı, refleksin aşırı aktivasyonuna ve otomatik boşalmaya yol açarak acil idrara çıkma, sık idrar çıkma ve inkontinans semptomlarına yol açar.

Multipl sklerozda barsak disfonksiyonu mesane tutulumundan daha az görülür ve kabızlık en sık şikayettir.

2.1.8. Tanı

Multipl skleroz ilk olarak 1868'de Jean Martin Charcot tarafından “*La sclerose en plaques*” olarak tanımlanmış daha sonra tanımı zaman içerisinde sürekli değişmiştir. Tanı kriterlerinin her revizyonu, MS'in daha erken ve doğru bir şekilde teşhis edilmesini sağlamıştır(29). Klinik tanı kriterlerinden en bilinenleri 1965 Schumacher, 1983 Poser, 2001-2005-2010 Mc Donald kriteridir. Günümüzde MS tanısı için 2017 Revize McDonald kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2) (28,30).

Multipl skleroz tanısı; klinik bulgular, MRG ve diğer paraklinik yöntemlerin değerlendirilmesi ve MS'i taklit edebilecek alternatif nedenlerin dışlanması esasına dayanır(31).

Multipl skleroz tanısı için hem zaman hem de mekanda yayılım gösteren inflamatuvar demiyelinizan hasarın kanıtlarının olması gerekmektedir(27). 2017 kriterlerine göre mekanda yayılımın gösterilebilmesi için; periventriküler, kortikal /junktakortikal, infratentorial ve spinal kord bölgelerinden en az 2 tanesinde bir veya daha fazla T2 hiperintens lezyon varlığının olması gerekmektedir. Yeni kriterlerde mekanda yayılım kriterlerini karşılamak için junktakortikal lezyonlara ek olarak kortikal lezyonların da kullanılabileceğini belirtilmiştir. Zamanda yayılım için ise; herhangi bir anda yapılan MRG incelemesinde bazal görüntülemeye kıyasla yeni T2 hiperintens lezyon veya kontrast tutan lezyon varlığı gösterilmelidir(32). BOS incelenmesi, uyarılmış potansiyellerin kaydı ve optik koherens tomografi (OKT) dahil olmak üzere paraklinik testler de tanı koymada yardımcı olur (27).

Tablo 2: 2017 Revize McDonald Kriterleri(8)

Atak	Objektif Klinik Bulgulu Lezyon Sayısı	MS Tanısı İçin Gerekli Ek Veri
≥2 atak	≥2 atak	Yok
≥2 atak	1+öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak	Yok
≥2 atak	1	MSS'nde farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS'ta OKB varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	MSS'nde farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
Primer Progresif MS	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin ≥2'si • MS tipik alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS'ta OKB varlığı

2017 Revize Mc Donald kriterlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. BOS'ta OKB varlığına 2010 Mc Donald kriterlerinde az vurgu yapılmış olsa da 2017 revizyonu ile BOS OKB pozitifliğinin zamanda yayılım kriteri yerine kullanılabileceği vurgulanmıştır (30).

Bir dizi çalışma, KIS'lu erişkinlerde, BOS OKB pozitifliğinin ikinci bir atağın bağımsız bir göstergesi olduğuna dair yeterli kanıt göstermektedir(29). 1980 sonrası yayınlanmış makalelerin derlemesinde 12.253 MS hastasının %87,7'sinde, 2685 KIS hastasının %68,6'sinde OKB pozitif saptanmış ve KIS'lu hastalarda, OKB'lerin varlığı, MS'e dönüşme riskinde belirgin bir artış ile ilişkilendirilmiştir.

112 KIS tanısı olan hastayı ortalama 31 ay boyunca takip eden prospektif bir İspanyol çalışmasında bu kişilerin %23'ünde klinik kesin MS' e dönüşüm izlenmiş ve bu grupta %62,5 gibi yüksek oranda BOS OKB pozitifliği saptanmıştır. BOS OKB'lerinin varlığı Barkhof kriterlerini karşılayan MRG kriterleri ile birleştirildiğinde sonuçlar daha anlamlı bulunmuştur (33).

Zamanda ve mekanda yayılım kriterleri için daha önceden semptomatik lezyonlar kabul edilmez iken, kabul edilmesinin özgüllükte azalma olmaksızın tanısal duyarlılığı arttırdığı gösterilmiş bu nedenle semptomatik/asemptomatik lezyon ayrımı kaldırılmıştır (30).

2001 ve 2005 McDonald kriterleri, mekanda yayılım MRG kriterlerini karşılayabilecek anatomik lokasyonlardan biri olarak üç veya daha fazla periventriküler lezyon gerektirmekteydi. 2010 McDonald kriterlerinde, bu gereklilik dört anatomik lokasyondan biri olarak bir veya daha fazla periventriküler lezyon olarak değiştirilmiştir. Ancak farklı nedenlere bağlı tek bir nonspesifik lezyon görülme ihtimalinin yüksek olması sebebiyle 2016 MAGNIMS kriterleri, tek bir lezyonun yeterince spesifik olmayabileceğini ve üç periventriküler lezyona gereksinim olması gerektiğini önermiştir. Bu öneriye rağmen, farklı anatomik bölgelerde farklı sayıda lezyon gereksinimin ek karmaşıklığa neden olması ve özgüllükte belirgin bir iyileşme yapmamış olması nedeni ile 2017 McDonald kriterleri bir periventriküler lezyon gereksinimini korumaktadır. Ancak yaşlı ve vasküler risk faktörleri olan bireylerde klinisyenin daha fazla sayıda periventriküler lezyon aramasının daha güvenli olacağını belirtmiştir (30).

2017 revize Mc Donald kriterlerinde PPMS için, semptomatik ve asemptomatik MRG lezyonları arasındaki ayrımın kaldırılması ve kortikal lezyonların kullanımı dışında ek bir değişiklik yapılmamıştır(30).

2017 McDonald revize kriterleri, ilk demiyelinizan olaydan sonra MS'in daha erken teşhis edilebilmesini, MS hastalarında daha erken hastalık modifiye edici tedavinin başlanabilmesini ve daha iyi uzun vadeli sonuçların elde edilebilmesini sağlamaktadır.

2.1.9. Ayırıcı Tanı

MS tanısının kritik bir bileşeni, alternatif tanıların dışlanmasıdır. Klinik veya radyolojik olarak MS'i taklit edebilen durumların sayısı oldukça fazladır (Tablo 3).

Tablo 3: Multipl Skleroz Ayırıcı Tanısı(8)

Enfeksiyöz Hastalıklar
Ensefalitler
Lyme hastalığı
İntraserebral abseler
Genetik hastalıklar
Lökodistrofiler
Leber'in hereditör optik nöropatisi
Fabry hastalığı
Metabolik hastalıklar
B12 vitamini eksikliği
Bakır eksikliği
Vasküler bozukluklar
Serebral küçük damar hastalıkları
Serebral otozomal dominant arteriopati ile subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL)
Susac sendromu
MSS primer anjitisi
Sistemik immun-geçişli hastalıklar
Sistemik lupus eritematozus
Behçet hastalığı
Sarkoidoz
Sjögren sendromu
Non-MS inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar
NMOSD
MOG ensefalomyeliti
ADEM
CLIPPERS
Multipl skleroz varyantları
Balo'nun konsantrik sklerozu
Schilder hastalığı
Marburg MS
Baş ağrısı
Migren

NMO: NMO, uzun segment yaygın miyelit, tekrarlayan ve sıklıkla şiddetli optik nörit hasarı ile karakterize bir MSS inflamatuvar hastalığıdır. Astrositlerin hücre yüzeyinde eksprese edilen aquaporin-4'e karşı antikolar, NMO'lu hastaların yaklaşık %80'inde bulunur ve tanı için oldukça spesifiktir.

2015 yılında yayınlanan kriterlerde NMO terimi kaldırılarak NMOSD kullanılmaya başlanmıştır. Yeni sınıflamada NMOSD için 6 ana klinik bulgu tanımlanmıştır Bunlar; ON, akut miyelit, başka şekilde açıklanamayan hıçkırık veya bulantı kusmanın olduğu area postrema sendromu, akut beyin sapı sendromu, semptomatik narkolepsi veya diensefalik sendrom, semptomatik serebral sendromdur. AQP4 antikoru pozitif olan grupta bir tek temel klinik tablonun olması tanı için yeterli iken AQP4 antikoru negatif ya da belirsiz olan grup için en az iki temel klinik tablonun olması gerekmektedir (8).

ADEM: Genellikle çocukları etkileyen ve multifokal, polisemptomatik MSS inflamasyonuna neden olan inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır ve hemen her zaman monofaziktir. Genellikle 10'lu yaşlarının sonları, 20'li yaşların başında görülür. Erişkin başlangıçlı ADEM çok nadirdir. ADEM olan çocukların yaklaşık %50-75'inde yakın zamanlı geçirilmiş enfeksiyon veya ateşli hastalık öyküsü vardır. Vakaların küçük bir kısmında ise hastalık öncesi aşılama öyküsü bulunur. ADEM tipik olarak ensefalopati ve ateş ile karakterizedir. Beyin ve spinal kord MRG'de multifokal, yaygın beyaz cevher, bazal gangliyon, talamus tutulumu izlenir.

Antifosfolipid Antikor Sendromu: Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), antifosfolipid otoantikoları ile birlikte tekrarlayan arteriyel ve venöz tromboz ile karakterize hiperkoagülabilitenin olduğu bir hastalıktır. Geçici iskemik ataklar ve inme kardinal nörolojik belirtilerdir ve klinik olarak MS'i taklit eden zaman ve mekanda yayılım gösteren nörolojik semptomlara yol açabilir. Beyin MRG'sindeki beyaz cevher anormallikleri AFAS'nda yaygındır ve MS'deki beyaz cevher hastalığı paternine çok benzer görünebilir, AFAS olan kadınlarda sıklıkla tekrarlayan düşük, fetal kayıp veya preeklampsi öyküsü vardır. Trombositopeni yaygın olarak görülür. Antikardiyolipin IgG ve IgM antikoları, anti-β2-glikoprotein IgM ve IgG antikoları ve lupus antikoagülan testleri değerlendirilmelidir.

SLE: Multisistemik otoimmün inflamatuvar bağ dokusu hasalıdır. SLE'de MSS tutulumu yaygındır ve MSS belirtileri, SLE tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilir.

Behçet Hastalığı: Tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit, retinal vaskülit, papülopüstüler lezyonlar veya eritema nodosum gibi deri lezyonları, artrit, gastrointestinal ve sinir sistemi tutulumu ile karakterize, multisistemik tutulum gösteren inflamatuvar bir hastalıktır. HLA-B51 aleli, Behçet için genetik bir risk faktörü gibi görünmekte, ancak yeterince spesifik olarak kabul edilmemektedir. Çoğu hastada paterji testi pozitifdir. Behçet'in başlıca MSS belirtileri, meningoensefalit ve derin venöz veya arteriyel trombozdur.

Sarkoidoz: Histolojik olarak non-kazeifiye granümatöz inflamasyon ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Sinir sisteminin doğrudan tutulumu olan nörosarkoidoz, sarkoidoz hastalarının yaklaşık %5-15'inde görülür. MSS sarkoidozu olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde nörolojik belirtiler sırasında sinir sistemi dışında, en yaygın olarak akciğerlerde ve derin lenf bezlerinde sarkoidoz bulgusu vardır. Bununla birlikte, MSS sarkoidozu olan hastaların üçte birinde ise ektranörolojik sarkoidoz yoktur ve "izole" nörosarkoidoz olarak adlandırılır.

MSS sarkoidozu vakalarının çoğu aktif meningeal nodüler kontrastlanma içerir. Fasiyal sinir felci sıklıkla sarkoidozun en yaygın nörolojik belirtisidir. Nörosarkoidoz için güçlü kanıtlar olduğunda kontrastlı toraks BT çekilmesi ayırıcı tanı açısından önemlidir. Serum ACE düzeyi aktif pulmoner sarkoidozlu hastaların %60'ında yüksek saptanmakla birlikte nörosarkoidozlu hastaların sadece 1/3'ünden azında anormaldir. Serum ACE seviyelerinin yükselmesi de spesifik değildir ve ACE genindeki polimorfizmlerden etkilenebilir. Bu nedenlerle serum ACE, nörosarkoidoz için zayıf bir tarama testidir. Nörosarkoidozda BOS pleositozu ve protein artışı da sık görülür. Nörosarkoidozlu hastaların %20-40'ında oligoklonal bant gözlenir ve IgG indeksi benzer oranda yükselir. Kesin nörosarkoidoz tanısı, MSS'nden kazeifiye olmayan granümatöz inflamasyonun biyopsi ile doğrulanmasıyla konulabilir. Olası nörosarkoidoz tanısı ise nörolojik tutulumu ek olarak vücudun başka yerlerinde sarkoidoz gösterilmesi ve diğer nedenlerin dışlanmasıyla konur.

MSS Lenfoması: Primer MSS lenfoması (PMSSL), non-Hodgkin lenfomanın nadir görülen bir formudur. İmmüsupresyon durumlarında Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu ile ilişkilidir. PMSSL patolojisi tipik olarak yaygın büyük B-hücreli alt tipindedir. MSS lenfoması, sistemik bir lenfomanın santral sinir sistemi tutulumunu da yansıtabilir. Vakaların 1/3'ünde BOS'ta akım sitometri değerlendirmesi ile tanı koyulabilir, ancak kesin tanı için genellikle biyopsi gereklidir. MS için atipik klinik sendromu olan bir hastada, MRG lezyonları uzun süredir sebat ediyorsa, hasta ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi belirgin B semptomları yaşıyorsa MSS lenfoması akla gelmelidir.

Susac sendromu: Mikrovasküler sistemi etkileyen ve baş ağrısı, ensefalopati, korpus kallosumda belirgin enfarktlar, retinal arter dal tıkanıklığına bağlı görme kaybı ve koklear enfarkta bağlı işitme kaybı ile karakterize bir endotelyopatidir. Susac sendromu vakalarının yaklaşık 1/3'ünde leptomeningeal kontrastlanma gözlenir. MRG görünümü tipik olarak, korpus kallosumda çok sayıda mikro enfarkt içerir. En çok 20-40 yaş arası kadınlar etkilenir(27).

CADASIL: NOTCH3 genindeki bir mutasyonun neden olduğu otozomal dominant genetik bir hastalıktır. CADASIL, auralı migren, serebrovasküler hastalık, yürütücü işlev bozukluğu, depresyon, apati ve kraniyal MRG'de beyaz cevher anormallikleri ile karakterizedir. Görüntüleme MS'i taklit edebilir, ancak klinik seyir genellikle oldukça farklıdır. Ön temporal lobun tutulumu CADASIL'de erken dönemde ortaya çıkar ve karakteristiktir. MS'te de görülebilmekle birlikte CADASIL'deki kadar belirgin değildir.

2.1.10. Tedavi

Multipl skleroz tedavisinde atakları kontrol altına almak, progresyonu azaltmak ve hastalık ilişkili tüm semptomları yönetebilmek için çok yönlü bir yaklaşım gerekmektedir. Tüm MS formlarının tedavisinde birçok gelişme yaşanmış ve hastaları uzun vadede olumlu yönde etkilemiştir (34).

Günümüzdeki MS tedavilerinin ana hedefi MSS'ndeki inflamasyonu ve onunla ilişkili nörodejenerasyonu azaltmak ve durdurmaktır. Mevcut tedaviler,

inflamasyon üzerinde büyük ölçüde etkili görünmekle birlikte, nörodejenerasyona etkili tedaviler için daha ileri moleküler ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır(13). Daha az sıklıkta uygulama gerektiren daha yüksek etkili ilaçların ortaya çıkması, tolere edilebilirlik ve tedaviye uyum açısından belirgin kolaylık sağlamıştır (34).

Merkezi sinir sisteminin yaygın bir otoimmün demiyelinizan hastalığı olan MS; enflamasyon ve nörodejenerasyondan oluşan iki ana bileşene sahiptir: Enflamasyon tipik olarak relapslarla, nörodejenerasyon ise progresyon ile ilişkili olsa da, her iki patolojinin de tüm hastalık seyri boyunca tüm hastalarda mevcut olduğu kabul edilmektedir.

Hastalık modifiye edici tedaviler, immun sistemin baskılanması veya modülasyonu yoluyla MS seyrini değiştirir. İlk onaylanmış tedaviler, interferonlar ve glatiramer asetattır. MS patogeneğinde B hücrelerinin aktif rolü olduğunun keşfedilmesi ile yeni tedavi hedefleri belirlenmiştir(11). Anti-CD20 aracılı B hücrelerini hedef alan tedaviler, RRMS'de yeni nökslerin ve sessiz progresyonun sınırlandırılmasında ve PPMS'te dizabilite ilerleyişinin azaltılmasında yüksek düzeyde başarı göstermiştir. Bu nedenle, son on yılda, MS'in T hücre aracılı bir otoimmün bozukluk olduğu düşüncesinden, B hücrelerinin merkezi bir rolü olduğunu düşüncesine yönelim olmuştur(34).

IFN- β , proinflatuar sitokinleri azaltıp anti-enflatuar sitokinleri arttırarak, T hücre proliferasyonunu inhibe ederek, enflatuar hücrelerin MSS'ne geçişini bloke ederek etki gösterir. Yaygın yan etkiler arasında, grip benzeri semptomlar, rutin laboratuvar testlerinde ılımlı anormallikler ve subkutan uygulama ile enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bulunur.

Glatiramer asetat, 4 amino asitten oluşan bir asetat tuzudur. Etki mekanizması, proinflatuar ve regülatuar sitokinler arasındaki dengeyi olumlu yönde değiştirmek şeklindedir. Yaygın advers olaylar arasında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, dispne, çarpıntı, nadiren de lipoatrofi bulunur(34)

Dimetil fumarat, nükleer faktör yolağı ve Nf-2'den bağımsız yolların aktivasyonu yoluyla anti-inflatuar ve sitoprotektif etki sağlar. Genellikle iyi tolere edilir, ancak tedavi bazı PML riski ile ilişkilendirilmiştir. PML gelişen vakalar

çoğunlukla lenfopeniktir bu nedenle her 6-12 ayda bir lenfopeni açısından izlem önerilir (34).

Teriflunomid, romatoidde kullanılan bir immün baskılayıcı ilaç olan leflunomidin aktif metabolitidir. Teriflunomid, pirimidin sentezinde rol oynayan bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı ve aktive otoreaktif lenfositlerin proliferasyonunu inhibe eder. Hepatotoksisite ve teratojenite riski mevcuttur. Baş ağrısı, ishal, bulantı, alopesi ve karaciğer enzimlerinde artış sık görülen yan etkilere sahiptir. Gerekliğinde, kolestramin ile hızla elimine edilebilir.

Fingolimod, RRMS için onaylanan ilk oral tedavidir. Lenfositlerin sekonder lenfoid organlardan çıkışını önleyen, otoreaktif lenfositlerin MSS'ne infiltrasyonunu bloke eden bir sfingozin 1 (S1P) inhibitörüdür. Fingolimod iyi tolere edilir, ancak yüksek karaciğer fonksiyon testleri veya lenfopeni gibi advers olaylar için rutin laboratuvar değerlendirmesi önerilir. Tedaviye başlandığında ileti bloğu ve bradikardi oluşabilir, bu nedenle ilk dozları alan tüm hastalar için 6 saatlik bir monitorize gözlem süresi gereklidir. Diğer yan etkiler arasında maküler ödem ve nadiren yaygın VZV, kriptokok enfeksiyonları ve PML bulunur. Yakın zamanda onaylanmış bir seçici S1P reseptör modülatörü olan ozanimod'un da uygun güvenlik ve tolere edilebilirlik ile RRMS'te de etkili olduğu gösterilmiştir(35). Ozanimod, erişkin tip RRMS ve aktif SPMS hastalarında kullanım onayına sahiptir.

Humanize bir monoklonal antikor olan Natalizumab, lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilen ve MSS'ne göç etmede rol oynayan bir adezyon molekülü olan $\alpha 4\beta 1$ integrinin inhibitörüdür.

Natalizumab genellikle iyi tolere edilir; ancak, uzun süreli tedavi, PML riski taşımaktadır. PML insidansı natalizumab maruziyeti ile artar ve bu risk serumdaki JC virüs antikor seviyelerine göre değişmektedir. Antikor negatif hastalarda PML riski $<1:10.000$ oranındadır. Tersine, antikor pozitif hastalarda yıllık risk $\geq \%1,1$ gibi yüksek olabilir. Bu nedenle, natalizumab genellikle antikor negatif hastalarda kullanılır. Ayrıca natalizumab kesilmesi ile olabilecek rebound hastalık aktivitesi bir diğer önemli durumdur.

Alemtuzumab, humanize monoklonal T ve B lenfositlerinde yüksek oranda eksprese edilen bir hücre yüzey proteini olan CD52'ye bağlanarak; bu hücrelerin sitoliz ve apoptozuna neden olur. Alemtuzumab tedavisinde, tedaviden aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkan, özellikle tiroid hastalığı, immun trombositopeni gibi sekonder otoimmün hastalıklar gibi ciddi yan etkiler görülebilir. Alemtuzumab ile tedavide, tam kan sayımı ve tiroid fonksiyon testlerinin yakın izlemi gerekmektedir (13).

Okrelizumab, matür B hücre yüzeyindeki CD20 molekülüne karşı humanize monoklonal antikordur. PPMS tedavisinde onaylı tek ilaçtır. Hem RRMS hem PPMS hem de ataklarla giden SPMS hastalarında kullanılmaktadır. Ocrelizumab, RRMS'te relaps ve sessiz progresyona karşı oldukça etkilidir ve yeni beyaz cevher oluşumunu engellemede faydası belirgindir. Ocrelizumab, önceden var olan humoral bağışıklığı ve B hücresi rekonstrüksiyon kapasitesini koruyarak CD20 eksprese eden B hücrelerini seçici olarak deplese eder. B hücresinin etkilenmesi, periferden MSS'ne B hücresi geçişinde azalması, T hücrelerine B hücresi antijen sunumunun azalması, B hücreleri tarafından proinflamatuvar sitokin sekresyonunun modülasyonu ve immünglobulin salgılayan plazmablastlara farklılaşmanın azalması ile ilişkilidir. Artmış malignite riski ve herpes enfeksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır.

Ofatumumab, aylık subkutan enjeksiyonla uygulanan tamamen insan anti-CD20 monoklonal antikordur ve ocrelizumab'a benzer bir etkinlik profiline sahiptir. Okrelizumabtan tek farkı uygulama yoludur (36).

Kladribin, RRMS ve aktif SPMS için onaylı bir tedavidir. Genel olarak, diğer MS tedavilerine yetersiz yanıt veren ya da tolere edemeyenlerde kullanılır. Geçici olarak, bağışıklık sisteminin sürekli supresyonu olmaksızın hem T hem de B hücrelerinin sayısını azaltır. Kladribin 12 ay ara ile, ağız yolundan iki tedavi kürü olarak kullanılır. KIS'lu, kanser tanısı almış, gebe ve gebelik planı olan, HIV pozitif olan kişilere, tüberküloz ve hepatit gibi aktif enfeksiyonu olanlara, emziren bireylere tavsiye edilmez. Kadınlar ve erkekler, doğumdan en az 6 önce ve sonra doğum kontrolü uygulamalıdır (13).

Siponimod, erişkin RRMS ve aktif SPMS'te kullanılmak üzere onaylanmış seçici bir sfingozin 1-fosfat (S1P) reseptör modülatörüdür (37). Tedaviye başlamadan

önce hastaların, kardiyoloji, oftalmoloji ve VZV infeksiyonu açısından araştırılması önerilir. İnfeksiyon riskini arttırabileceği bildirilir. Kan sayımının ve karaciğer enzim düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası, oftalmolojik muayene ile birlikte izlenmesi tavsiye edilir. Kan basıncını yükseltebileceğinden takibi önerilmektedir(13).

Son olarak, giderek artan sayıda kanıt, otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonunun birçok RRMS hastasında uzun süreli remisyona neden olabileceğini göstermektedir. Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu sadece diğer tüm nedensel tedavi seçeneklerini tüketen RRMS hastaları için önerilmekle birlikte tedaviye rağmen sıklıkla progresyonun devam etmesi nedeni ile progsif MS hastalarında önerilmemektedir(38).

Hastalık aktivitesine ait bulgu olmaması MS tedavisindeki ana hedeftir. Bu nedenle bir tedavi başlandıktan sonra, klinik, MRG ve paraklinik bulgular birleştirilerek hastalık aktivitesinin monitörizasyonu yapılır ve NEDA (no evidence of disease activity) hedefine ulaşılmaya çalışılır. NEDA-3, özürlülük progresyonu, yıllık atak sayısı ve MRG lezyon aktivasyonunu içermektedir. NEDA-4'te bunlara ek olarak beyin atrofisi, NEDA-5'te ise kognitif bozulma kavramlarının da hastalık aktivitesini belirlemede değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (8,13).

2.2.MULTİPL SKLEROZ VE KOGNİSYON

Multipl skleroz hastalarındaki bilişsel yavaşlama ilk olarak 1877'de Charcot tarafından farkedilmiş ancak bilişsel işlevler korteks ile ilişkilendirildiğinden ve MS hastalarında kortikal etkilenim olmadığından hastalardaki dikkat eksikliği, unutkanlık gibi yakınmalar daha çok yorgunluk, depresyon gibi semptomlarla ilişkilendirilmiştir(39). 1950'li yıllarda bilişsel fonksiyonlar üzerinde subkortikal yapıların da işlevi olduğunun farkedilmesi ile MS hastalarındaki kognitif etkilenme ile ilişkili çalışmalar yapılmaya başlanmış ve 1991'de S. Rao tarafından MS hastalarında bilişsel bozulmaya yeniden dikkat çekmiştir (40,41).

MS, subkortikal demans sendromuna benzeyen kognitif etkilenmeye neden olan ve serebral beyaz cevheri olduğu kadar korteksi de etkileyen bir hastalık olarak bilinmektedir. Tüm çalışmalar, MS hastalarının beyin hacminin aynı yaştaki

kontrollere göre daha atrofik olduğunu ve kraniyal MRG’da lezyon sayısı fazla olan hastaların, daha fazla bilişsel işlev bozukluğuna sahip olduğunu göstermiştir(42).

Yaklaşık otuz yıl önce, S. Rao ve ark. tarafından yapılan toplum temelli bir çalışmada, MS hastalarında %45 oranında kognitif bozukluk saptanmıştır(43). Kognitif etkilenme, tanı anında görülebileceği gibi hastalık süresince prevelans ve şiddeti giderek artar (44).

Multipl skleroz, genellikle bir hastanın en üretken döneminde teşhis edilir. Kognitif etkilenme, MS hastalarının günlük yaşam aktivitelerini, sosyal ilişkileri ve istihdam düzeylerini etkileyen önemli bir faktördür. Dokuz Avrupa ülkesinde yürütülen geniş bir kesitsel çalışma, MS hastalarının yalnızca %35,8’inin istihdam edildiğini göstermiştir. Yüksek işsizlik oranlarından genellikle çalışma belleğindeki etkilenim sorumlu tutulmuştur(45). Kognitif bozukluğu olan MS’lilerde, kognitif bozukluğu olmayan MS’lilere oranlara işsizlik ve boşanma sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir(46). Yapılan sosyoepidemik çalışmalar hastalığın ilk 10 yılda %50-80 oranında işsizliğe neden olduğunu göstermektedir(40). Bilişsel bozulma sadece hastaları etkilemekle kalmaz, aynı zamanda aileleri ve bakım verenler için de yük oluşturmaktadır(45).

2.2.1 MS Hastalarında Etkilenen Kognitif Alanlar

MS ile ilişkili bilişsel işlev bozukluğu “subkortikal demans” olarak değerlendirilmektedir(47). MS’de tüm bilişsel alanlar etkilenebilir, ancak en çok etkilenenler epizodik bellek ve bilgi işleme hızıdır(39). Derin sosyal etkileşimler geliştirme yeteneği ile ilgili bir alan olan sosyal biliş, MS’de hastalığın erken evrelerinden beri var olan geleneksel olmayan bir bilişsel alan olarak önem kazanmıştır. Son çalışmalarda hastalar arasında sosyal biliş bozukluğunun %20 oranında olduğu gösterilmiştir. Sosyal biliş bozukluğu çalışma belleği, bilgi işleme hızı, yürütücü işlevler gibi diğer bilişsel alanlardaki performans ile anlamlı bir ilişki göstermekte ve bu alanlardaki performansı da etkilemektedir (48,49).

MS hastalarında en çok bellek fonksiyonları üzerinde durulmuş, özellikle de kısa süreli bellekteki etkilenmenin sık olduğu görülmüştür(50). MS hastalarında diğer

subkortikal demanslarda olduğu gibi kayıt fonksiyonlarının korunmasına karşın saklanan bilgiye ulaşma ve geri çağırmadaki bozukluğu gözleendiği sekonder bellek bozukluğu görölmektedir(51). Epizodik bellek ve çalışma belleğindeki bozulma sık gözlenir; semantik bellek, örtük bellek ve primer kısa dönem bellek korunmuştur. MS hastalarında dikkat en erken etkilendiği bildirilen bilişsel işlev bozukluklarındanır. MS hastalarında görsel ve mekansal işlev bozuklukları sık görölmesine karşın, bellek, dikkat ve soyut düşünme bozukluklarından daha az rastlanmaktadır(49). Yürütücü işlevler; planlama, karar verme, çalışma belleği, geri bildirim yanıt verme, inhibisyon ve esneklik dahil olmak üzere bireylerin hedefe yönelik uygun davranışı oluşturmasını sağlayan karmaşık bir alandır ve MS hastalarının %20 kadarında etkilenir(45). Yürütücü işlev bozuklukları, fiziksel engelliliği doğrudan etkileyen nedenler arasında sayılmaktadır(40).

Dil alanı, nesne adlandırma, kelime bulma, akıcılık, dilbilgisi ve sözdizimi ve alıcı dil gibi görevleri içerir. Bazı çalışmalar işlevsellikte bozulma olmadığını gösterirken, daha yeni çalışmalar RRMS veya SPMS'de sırasıyla %20 ve %58 arasında etkilenme olduğunu göstermiştir(52). Bu durumun çoğunlukla yürütücü işlevlerdeki bozukluk ile ilişkili olduğu düşünölmektedir.

Bilişsel etkilenim genellikle hastalığın erken döneminde ortaya çıkar ve progresif MS hastalarında daha sık ve daha ağır olarak bildirilmiştir(39). Huijbregts, SPMS hastalarının PPMS olgularına göre çok daha sık ve ağır derecede etkilendiklerini, bu iki grubun bilişsel işlev bozukluklarının RRMS olgularından daha fazla olduğunu göstermiştir(53,54). Progresif hastalık seyri dışında, ileri yaş, fiziksel dizabilitenin fazla olması, yorgunluk ve depresyon, kognitif hasar ile ilişkili olma eğiliminde olan diğer özelliklerdir (44). Ayrıca MS hastalarında T2 hiperintens lezyonların, kortikal lezyonların ve kortikal atrofinin de bilişsel işlevlerdeki bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(39,55).

Yapılan çalışmaların tümünde MS hastalarında bilişsel işlevlerdeki bozulmanın ortaya çıktığında ilerleyici olduğu belirtilmektedir. Duque ve ark. MS hastalarını üç aylık sürelerle iki yıl boyunca kognitif testlerle değerlendirmiştir. Başlangıçta %31 olguda etkilenme saptamışken, iki yılın sonunda bu oranın %41 e

yükseldiğini bildirmişlerdir. En belirgin etkilenme sözel bellek ve bilgi işlem hızında saptanmıştır(56).

2.2.2. Multip Skleroz Hastalarında Kullanılan Kognitif Testler

Son 30 yılda, MS hastalarında kognisyonu değerlendirmek için çeşitli bataryalar geliştirilmiştir. Rao ve meslektaşlarının çalışması ile sözel belleği değerlendirmek için SRT (Selective Reminding Test), bilgi işleme hızını değerlendirmek SDMT (Symbol Digit Modalities Test) ve PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), yürütücü işlevleri değerlendirmek için WLG (Word List Generation) ve görsel belleği değerlendirmek için 10/36 Uzamsal Geri Çağırma Testi testlerini içeren ve yaklaşık 45 dakika süren Brief Repeatable Battery (BRB) bataryası oluşturulmuştur. BRB bataryası, MS hastalarında kognisyonu değerlendirmek için en yaygın kullanılan bataryalardan biridir. BRB'den sonra daha kapsamlı değerlendirme amacıyla, 7 ölçekten oluşan ve uygulaması yaklaşık 90 dk süren Minimal Assessment of Cognitive Function of MS (MACFIMS) bataryası geliştirilmiştir(4). MACFIMS 'te, görsel bellek için 10/36 Uzamsal Geri çağırma Testi ,Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R) ile, sözel bellek için SRT, California Verbal Learning Test (CVLT-II) ile ve yürütücü fonksiyonlar için WLG, Delis–Kaplan Executive Function System (D-KEFS) ile değiştirilmiştir. Uzaysal beceriler için Judgment of Line Orientation (JLO) ve dil fonksiyonlarını değerlendirmek için COWAT (Controlled Oral Association Test) testleri eklenmiştir(57).

BRB-N ve MAGFIMS en popüler bataryalar olmakla beraber uygulanmasının uzun süre alması ve bu konuyla ilgilenen nöropsikologlara ihtiyaç olması günlük pratikte kullanımını kısıtlamaktadır(58). MS hastalarında bilişsel etkilenmenin varlığını değerlendirmek için basit, kısa süreli ve etkilenmeyi gösterebilen testlere ihtiyaç duyulması nedeni ile 2011 yılında Langdon ve ark.ları tarafından BICAMS bataryası geliştirilmiştir (59).

Bu bataryada bilgi işlem hızını değerlendirmek için SDMT kullanılmaktadır. SDMT, ilk olarak 1982 de yayınlanmış ve hemen hemen her MS bilişsel değerlendirme bataryasında kullanılmıştır. Bilgi işleme hızını değerlendirmek için son

derece güvenilir ve hassas bulunmuştur. SDMT'nin MS hastalarında kognitif hasarı değerlendirilmede %82 duyarlılık, %60 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (60,61).

BICAMS bataryasında kullanılan CVLT-II ile epizodik sözel bellek, BVMT-R ise epizodik görsel bellek değerlendirilmektedir.

Tablo 4: MS Hastalarında Kullanılan Kognitif Bataryalar

KOĞNİTİF ALAN	BRB-N	MACFIMS	BICAMS
Sözel Bilgi İşleme Hızı	PASAT	PASAT	-
Görsel Bilgi İşleme Hızı	SDMT	SDMT	SDMT
Sözel Bellek	SRT	CVLT- II	CVLT- II
Görsel Bellek	10/36 Uzamsal Geri Çağırma Testi	BVMT-R	BVMT-R
Dil	-	COWAT	-
Uzaysal İşlem Belleği	-	JLO	-
Yürütücü İşlevler	WLG	D-KEFS	-

2.2.3. Kognitif Etkilenmesi Olan MS Hastalarında Tedavi

MS hastalarında bilişsel etkilenme nöroinflamasyonun bir parçasıdır. Bu nedenle hastalık aktivitesinin kontrolü çok önemlidir. MS’de ortaya çıkan kognitif bozuklukların kesin tedavisi ancak MS’in tedavi edilebilmesiyle mümkündür. Kognitif yakınmaları olan hastalar yorgunluk, depresyon, uyku bozuklukları, anemi, tiroid disfonksiyonu ve enfeksiyon gibi eşlik edebilecek durumlar açısından değerlendirilmelidir. MS hastalarının yaklaşık %50’sinde hayatının bir döneminde depresyon izlenmektedir. Depresyonun yürütücü işlevleri negatif etkileyerek kognitif kapasiteyi azaltabileceği ve depresyona yönelik tedavilerle kognitif fonksiyonlarda iyileşme gözlenebileceğini düşünülmektedir. MS hastaları fiziksel rehabilitasyona sıkça yönlendirilmekte iken kognitif etkilenmeye yönelik rehabilitasyon seçenekleri

yeterince kullanılmamaktadır. Kognitif rehabilitasyon, uygun hasta grubunda fayda sağlayabilir (46).

Multipl skleroz hastalarında, Alzheimer Hastalığı'ndaki gibi kolinerjik nöronlarda spesifik bir kayıp saptanmadığından asetilkolinesteraz inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalar başarısızlık ile sonuçlanmıştır (13).

2.3. MULTİPL SKLEROZ VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

Optik koherens tomografi (OKT), ilk olarak 1991 yılında Huang ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. İlk üretilen cihazlarda time-domain OKT teknolojisi kullanılırken 2000'li yılların başında spektral domain OKT teknolojisi kullanıma girmiştir(62).

OKT, temel olarak dokunun farklı katmanlarından yansıyan ışıktaki gecikmeyi hesaplar. Çekim sırasında göze ve referans olarak kabul edilen cihazdaki aynaya ışık gönderilir ve zamansal fark referans aynası verilerine göre ölçülür. Time domain OKT'lerde referans aynası hareketlidir. Hareketli ayna sisteminde görüntü elde etme hızı düşük olduğu için göz hareketleri nedeniyle görüntüde artefaktlar oluşabilmektedir. Bu nedenle üç boyutlu kaliteli görüntü elde edilememektedir. Spectral domain OKT de ise ayna sabittir ve üç boyutlu görüntü elde edilebilir. Üç boyutlu görüntüler ile fundus görüntüsü elde edilebilir, retina sinir lifi tabakası ve ganglion hücre tabakası gibi sadece seçilen katmanların kalınlık haritası çıkarılabilir.

Aksiyel çözünürlüğü 3 mikron gibi oldukça düşük değerlere ulaşan OKT ile mikroskop altındaki görüntüye benzer görüntüler elde edilebilmektedir. Görüntüleme cihazlarıyla elde edilen RSLT kalınlık değerlerini insan gözünde histolojik olarak elde edilen ölçümlerle karşılaştıran bir çalışma, verilerin niteliksel olarak benzer olduğunu göstermiştir(63). Bu nedenle OKT, invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanabilir (62).

Nöral retina, ışığı algılayan, kısmi olarak işleyen ve optik sinir yoluyla görme merkezlerine iletilmesini sağlayan birçok hücre tabakasından oluşmuştur. Bu tabakalar içten dışa şu şekildedir (Şekil 2):

1.İç limitan membran: Retinanın iç yüzeyinde müller hücrelerinin hyaloid membrana bağlantısı ile oluşan dayanıklı bir membrandır.

2.Sinir lifi tabakası: Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşur. Kalınlığı bölgesel olarak farklılık gösterir. Santral retinal arter ve venin ana dalları sinir lifi tabakası içinde seyreder.

3.Ganglion hücre tabakası: Nöroglial hücrelerin aralarına dağılmış değişik ganglion hücrelerinden oluşur. Ganglion hücrelerinin dentritleri amakrin ve bipolar hücrelerle sinaps yapar.

4.İç pleksiform tabaka: Bipolar hücreler ile amakrin hücrelerin sinaps yaptığı bölgedir.

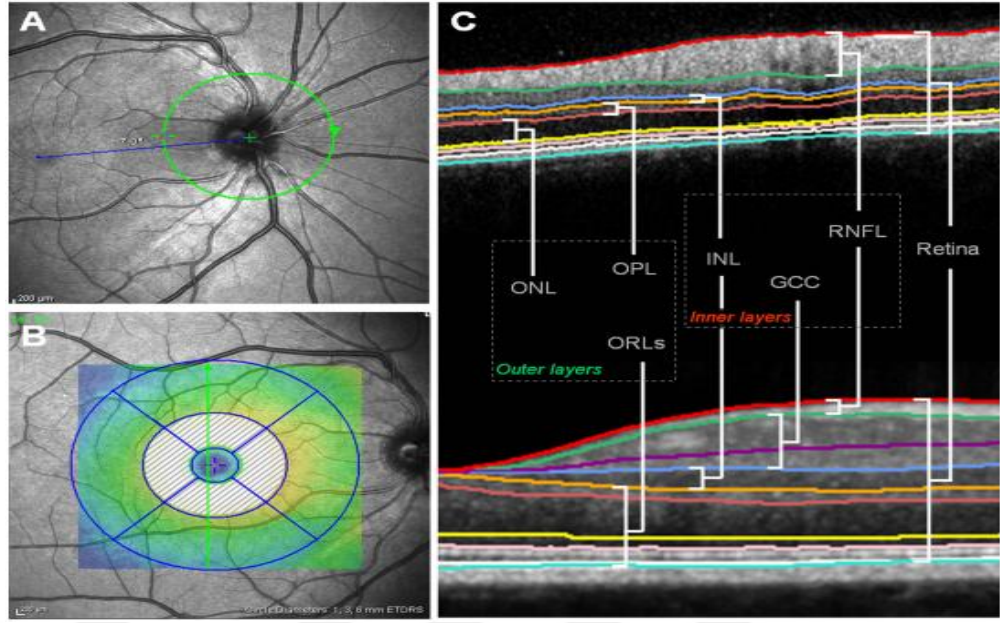
5.İç nükleer tabaka: Bipolar, horizontal, amakrin hücrelerin nükleuslarını ve Müller liflerinin oval nükleuslarını içerir.

6.Dış pleksiform tabaka: Birinci ve ikinci sıra nöronların bileşkesini oluşturan gevşek düzenlenmiş lifleri içerir.

7.Dış nükleer tabaka: Fotoreseptörlerin nükleuslarından oluşur.

8.Dış limitan membran: birbirine komşu fotoreseptör ve müller hücrelerinin bağlantı bölgelerinden oluşan bir tabakadır.

9.Fotoreseptör hücre tabakası: Rod ve kon hücrelerin yer aldığı tabakadır.



Şekil 2: Retinal OKT segmentasyon görüntüsü (A) Sağ gözün peripapiller halka taraması (B) Sağ gözün makula hacim taraması. 1 mm, 3 mm ve 6 mm EDTRS haritası. (C) Retina segmentasyon haritası. ONL: dış nükleer katman; OPL: dış pleksiform katman; ORLs: dış retina katmanları (=retina-(GCC+INL+RNFL)); INL: iç nükleer katman; GCC: ganglion hücre kompleksi (=ganglion hücre katmanı+IPL); IPL, iç pleksiform tabaka; RSLT, retina sinir lifi tabakası (64)

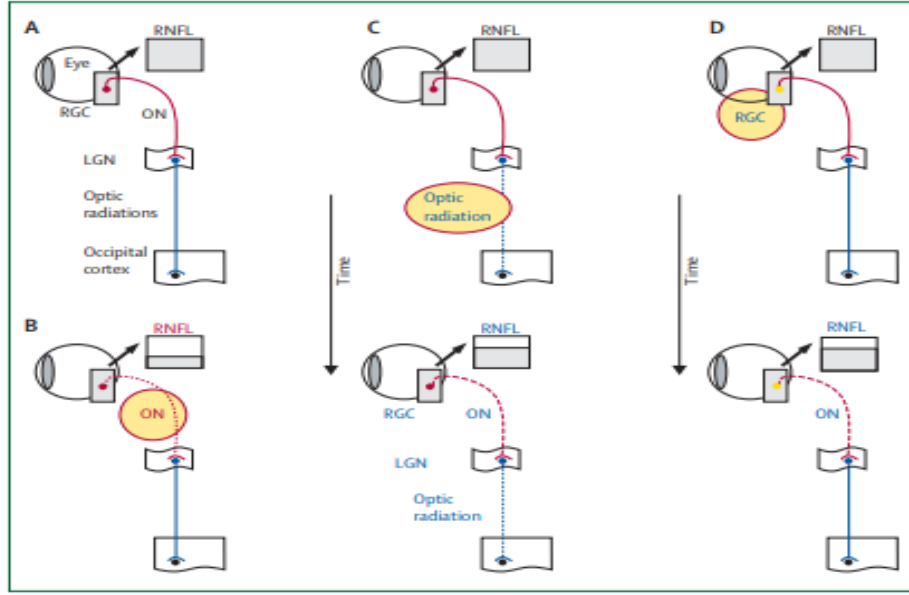
Retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücrelerinden gelen miyelinsiz aksonlardan oluşur ve miyelin içermediğinden direk olarak aksonal hasarı değerlendirme imkanı sağlar. Maküler ganglion hücre tabakası (GHT) kalınlık ölçümünün MS'de nörodejenerasyonu değerlendirmek için RSLT ölçümünden daha spesifik olduğu kabul edilmektedir. Bu durum, optik nörit sırasında ganglion hücre iç pleksiform tabaka (GHIPT) ölçümlerinin etkilenmemesi ve ölçümlerin daha iyi tekrarlanabilir olması ile açıklanmaktadır (65,66).

Retinadan başlayıp primer vizüel kortekse kadar uzanan aferent görsel yol MS hastalarında %94-99 gibi yüksek oranlarda etkilenir (67). Retinal aksonlar, optik sinir aracılığı ile lateral genikülat cisime ulaşır. %90 kadarı burada sinaps yaparak optik radiatio aracılığı ile oksipital kortekse ulaşır. %10 kadarı ise beyin sapındaki pretektal bölgeye projekte olur. ON geçiren hastalardaki RSLT'ndaki incelme doğrudan gelişir.

ON olmayan MS hastalarında RSLT'ndaki incelme iki hipotez ile açıklanmaktadır. Bunlardan birincisi vizüel yolak üzerindeki MS lezyonlarına bağlı olarak retrograd trans-sinaptik yolla retina ganglion hücresi (RGC) dejenerasyonu, ikincisi ise optik sinirlerde veya ön görme yollarındaki kronik değişikliklerin bir sonucu olarak MS hastalarında progresif RGC kaybının meydana gelmesidir (68).

Genç erişkinlerde ortalama RSLT 110-120 μm 'dir. Sağlıklı bireylerde normal koşullarda yıllık %0.017 kayıp beklenir ve 10-20 μm 'lik bir azalma sadece 60'lı yaşlarda izlenir. Ancak MS hastalarında tahmini RSLT incelmesi, normal yaşlanmada beklenenden daha fazladır (69).

Petzold ve ark. ları tarafından yapılan bir meta analizde MS hastalarının 2063 ON geçiren gözünde RSLT kalınlığının sağlıklı kontrol grubuna göre 20,38 μm , 3154 ON öyküsü olmayan gözde ise ortalama 7.08 μm daha ince olduğu saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (68). Her iki hasta grubunda da incelme, yılda beklenen yaklaşık %0.17 oranından daha fazla saptanmıştır. Bu sonuçlar, MS hastalarında RSLT'ndaki incelmenin ON öyküsünden bağımsız olarak var olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 3: RSLT kalınlığı ve MS patolojisi arasındaki varsayılan ilişkinin bir modeli (A) İnsan görme yolunun basitleştirilmiş bir taslağı. (B) MS'de optik nörit doğrudan akut aksonal kayba neden olarak RSLT (küçük gri kutu)'nda incelmeye yol açar. (C) Optik radyasyonlar içindeki MS lezyonları (mavi noktalı çizgi) hemen RSLT incelmesine neden olmaz. Zamanla, LGN yoluyla trans-sinaptik aksonal dejenerasyon, optik nöritte görülenden daha az miktarda aksonal kayba neden olur. (D) İlerleyen RGC kaybı (sarı nokta), MS'de ön görme yollarındaki kronik değişikliklerin olası bir sonucudur ve az miktarda RSLT kaybına neden olur. RSLT=retinal sinir lifi tabakası. MS=multipl skleroz. RGC=retinal ganglion hücresi. ON= optik sinir. LGN=lateral genikulat çekirdek (68)

Multipl skleroz hastalarında OKT kullanımı ile ilgili ilk çalışma 1999 yılında Parisi tarafından yapılmış ve MS öyküsü olan hastalarda RSLT'nin sağlıklı kontrollere göre daha ince olduğu, optik nörit öyküsü olan MS hastalarında bu incelmenin daha belirgin olduğunu gösterilmiştir.(70)

Multipl skleroz; demiyelinizasyon, gliosis, aksonal hasar ve nörodejenerasyon ile karakterizedir ve hastalığın erken evrelerinde bile nörodejenerasyona neden olduğu bilinmektedir (65). Akson kaybı, MS hastalarında kalıcı sakatlık için en

önemli patofizyolojik nedenlerden biridir ve akson kaybının değerlendirilmesi progresyonu değerlendirebilmek açısından önemlidir.

Multipl skleroz hastalarında RSLT ve GHIPT'nin etkilendiği ve bunun MRG'de atrofi, fiziksel engellilik ve kognitif hasar ile ilişkili olduğu çalışmalarla desteklenmektedir. Nörodejenerasyonun MS patofizyolojisindeki rolü göz önüne alındığında, OKT ile ölçülen retinadaki değişikliklerin genel aksonal kayıp ve nörodejenerasyon biyobelirteci olarak kullanımının, hasta takibi açısından yararlı olacağı düşünülmektedir (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.09.2021 tarih ve 2021/09-01 sayılı kararı doğrultusunda etik açıdan uygun bulunarak gerçekleştirilmiştir (EK-1).

3.1 HASTA SEÇİMİ VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği MS polikliniğinde takip edilen 2017 revize McDonald kriterlerine göre RRMS tanısı almış 45 hasta ile 37 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 2017 revize McDonald kriterlerine göre RRMS tanısı almış olma
- OKT çekilmiş olması
- 18-60 yaş aralığında olma
- En az ilköğretim mezunu olma

3.1.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Oküler cerrahi, glokom veya +/-6.0 dioptri refraktif kusurun olması
- Bilateral optik nörit öyküsünün varlığı
- Son 3 ay içinde MS atak öyküsünün olması
- Kognisyonu etkileyebilecek metabolik ve sistemik hastalık varlığı

Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı gönüllülere çalışmanın amacı ve yöntemi tüm ayrıntılarıyla anlatılmış ve yazılı onamları alınmıştır. Ekim 2021- Şubat 2022 tarihleri arasında MS polikliniğine başvurmuş olan uygun kriterleri karşılayan hastalara kognitif değerlendirme amacıyla BICAMS bataryası uygulanmış ve hastaların başvuru sırasındaki EDSS skorları hesaplanmıştır. Ek olarak MS hastalarına Fatigue Severity Scale (FSS) yorgunluk ölçeği uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen MS hastaları ile benzer yaş, öğrenim düzeyine sahip 35 sağlıklı gönüllüye benzer şekilde BICAMS bataryası uygulanmıştır. Sağlıklı gönüllüler, Göz Polikliniği'ne başvurmuş ve OKT çekilmiş, herhangi bir göz patolojisi saptanmamış olan kişiler arasından seçilmiştir.

3.2 KOGNİTİF DEĞERLENDİRME

BICAMS; SDMT, CVLT-II ve BVMT-R testlerini içeren yaklaşık 15 dakika kadar süren bir bataryadır.

Çalışmada BICAMS bataryasının en az iki testinden kontrol grubuna göre 1,5 SD altında performans gösteren MS hastalarında kognitif etkilenme olduğu kabul edilmiştir.

Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (EK-1): Kolay uygulanabilir olması ve kısa sürede yapılabilmesi en büyük avantajıdır. SDMT ile bilgi işlem hızı değerlendirilir. Her bir rakamın belli soyut sembollerle eşleştirildiği bir klavuz mevcuttur. Kişiden, 90 saniye içinde bu klavuza bakarak olabildiğince hızlı bir şekilde her şekli uygun rakam ile eşleştirmesi istenir. Kişi kendisi şekillerin altına uygun sayıyı yazabilir veya uygulayan kişinin yazacağı şekilde sözel olarak

uygulanabilir. Böylece üst ekstremit motor disfonksiyonu ya da konuşma bozukluğunun bilişsel durumu değerlendirmede sınırlayıcı etkisi önlenmiş olur (57).

California Verbal Learning Test II (CVLT-II) (EK-2): Sözel belleğin değerlendirilmesini sağlar. Hastalara 4 kategoride her biri 4 maddeden oluşan 16 kelimelik bir liste okunur ve hastadan herhangi bir sırayla mümkün olduğunca çok ögeyi hatırlaması istenir. Hastalara geri çağırma için ipucu verilmez. Test beş kez tekrarlanır ve her denemedeki kelimeler kaydedilir. Toplam puan beş deneme boyunca hatırladığı kelimelerin toplamı olup maksimum 80 puandır (57).

Brief Visuospatial Memory Test-Revize (BVM-T-R) (EK-3): Görsel uzamsal belleği değerlendirmek için kullanılır. Hastaya 2 satır 3 sütunda bulunan 6 soyut geometrik şeklin olduğu şekil dizisine 10 saniye bakması söylenir. Daha sonra bu dizi kaldırılarak geometrik şekilleri hatırladığı kadarıyla doğru biçimde ve doğru yerlere çizmesi istenir. Test üç kez tekrarlanır. Her geometrik şekile konumu ve doğruluğu göz önünde bulundurularak 0 ile 2 arasında puan verilir. Her bir deneme için hastanın alabileceği maksimum puan 12 olup toplam puan üç denemedeki puanların toplanması ile elde edilir.

3.3. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

Olguların tümüne Göz Hastalıkları AD tarafından ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı, dışlama kriterleri açısından değerlendirildi. OKT ile yapılan çalışmalar aksonal hasarın ya da hastalık progresyonun ortaya konulabilmesinde optik nörit öyküsü bulunmayan gözden ölçüm yapılmasının daha doğru sonuçlar verdiğini gösterdiğinden çalışmaya optik nörit öyküsü olan hastaların ON geçirmemiş olan gözleri dahil edildi. ON öyküsü olmayan hastaların ise bir gözü randomize seçilerek çalışmaya alındı. Bilateral ON öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Spectral-domain OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany; Heidelberg eye explorer software, version 6.16.6.0) cihazı kullanılarak makula OKT ve pRSLT ölçümü yapılmış olan görüntülere SD-OKT'deki retinal kalınlık harita analiz protokolü kullanılarak segmentasyon analizi yapıldı. ETDRS tarafından

tanımlandığı gibi 1mm, 3 mm ve 6 mmlık kalınlık haritası oluşturuldu ve retinal kalınlık 9 alt kadrana ayrıldı.

Görüntülere otomatik segmentasyon analizi uygulandı. Heidelberg Eye Explorer'ın 'kalınlık profili (thickness profile)' fonksiyonu kullanılarak; makula sinir lifi tabakası, makula gangliyon hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka kalınlıkları kaydedildi.

Dış bölge segmentasyonun iç bölge ile kıyaslandığında tekrarlanabilirliğinin zayıf olması ve foveolar kalınlıkta dış retinal tabaların hakim olması nedeni ile iç retinal katmanların doğru bir şekilde ölçümünü engelleyebileceği düşünüldüğünden bu çalışmada sadece perimakuler dört iç bölgenin ortalaması kullanıldı.

Spectral-OKT ile retina sinir lifi tabakası (RSLT) ölçümünde her hastanın ortalama, temporal, nazal, temporosuperior, temporoinferior, nasosuperior ve nasoinferior kadrantlardaki peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlıkları kaydedildi.

3.4 EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)-(Ek-4)

Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS), 1950'lerde Kurtzke tarafından MS hastalarının engellilik düzeyini ölçmek için geliştirilmiştir.

EDSS puanı, yürüyüş ve sekiz farklı fonksiyonel sistemin değerlendirilmesi ile hesaplanır. Piramidal, serebellar, beyin sapı, duyuşal, bağırsak/mesane, görsel, serebral ve diğer olarak sınıflandırılmış alanlardaki fonksiyonellik göz önünde bulundurulur (71).

EDSS puanları 0 (normal nörolojik muayene) ile 10 (MS nedeniyle ölüm) arasında değişir. 0'dan sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0,5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir.

Çalışmaya katılan MS hastalarının EDSS değerlendirmesi, kognitif test ile eş zamanlı yapılmıştır.

3.5 YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ (FSS) (Ek-5)

Yorgunluk Şiddet Ölçeği (FSS), 9 sorudan oluşan bir ölçektir. Yorgunluğun değerlendirilmesinde objektif veri sağlar. Her bir madde 0(hiç katılmıyorum) ile 7 (tamamen katılıyorum) arasında puanlanır. Toplam skor 9'a bölünür ve ortalama değer elde edilir.

Çalışmada, FSS için Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan form kullanıldı (72).

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS 22 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler için ortalama, ortanca, standart sapma, en küçük–en büyük değer; kategorik değişkenler için sayı, yüzde kullanılarak sunuldu. Verilerin normal dağılımı, uyumu Kolmogorov Smirnov ile test edildi. Hasta ve kontrol grupları arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki-kare ve Fisher's exact testleri, sürekli değişkenler için Student t, Mann Whitney U testleri kullanıldı. Kognitif etkilenme olan, olmayan ve kontrol grupları arası karşılaştırmada normal dağılımlarda tek yönlü varyans analizi yapıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda, ikişerli post-hoc karşılaştırmalar Tukey testi kullanılarak yapıldı. Kognitif etkilenme olan, olmayan ve kontrol grupları arası karşılaştırmada normal dağılmayan durumlarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. İkişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Bu değişkenler arası ilişkilerin yaş, eğitim durumu ve cinsiyete göre düzeltilmiş korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıkları parsiyel korelasyon testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya hasta grubunda yer alan 45 kişi ve kontrol grubunda yer alan 37 kişi dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları benzer yaş, eğitim düzeyi ve cinsiyet dağılımı göstermektedir. MS hastalarının 36'sı (%80), kontrol grubunun ise 29'u (%78,4) kadındır (p:0,857). MS hastalarının yaş ortalaması $38,3 \pm 11,6$ iken, kontrol grubun yaş ortalaması $37,9 \pm 8,3$ 'tür (p:0,854). MS hastalarının 16'sı (%35,6) ilköğretim, 16'sı (%35,6) lise ve 13'ü (%15,9) lisans mezunu iken kontrol grubunun eğitim düzeyi açısından dağılımı benzerdir (p:0,689). Çalışma grubunda yer alan MS hastaları ile kontrol grubunun özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Multiple Skleroz hastaları ile kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=37)	p
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Kadın	36(80)	29(78,4)	0,857
Erkek	9(20)	8(21,6)	
Eğitim Durumu			
İlköğretim	16(35,6)	10(27)	0,689
Lise	16(35,6)	14(37,8)	
Lisans	13(15,9)	13(15,9)	
	Ortalama$\pm$SS	Ortalama$\pm$SS	p
Yaş	$38,3 \pm 11,6$	$37,9 \pm 8,3$	0,854

Çalışmaya katılan MS hastaların 12'si (%26,7) interferon- β , 6'sı (%13,3) glatiramer asetat, 4'ü (%8,9) teriflunamid, 12'si (%26,7) dimetil fumarat, 8'i (%17,8) fingolimod ve 3'ü (%6,6) natalizumab kullanmaktadır. MS hastalarının ortalama hastalık süresi $10,7 \pm 9,3$ yıldır. MS hastalarının klinik tamamlayıcı özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Multipl Skleroz hastalarının klinik tamamlayıcı özellikleri

<i>Parametreler</i>	<i>n(%)</i>
OKB	
Pozitif	29(64,4)
Negatif	1(2,1)
Sınırdaki	2(4,4)
Bakılmamış	13(28,9)
Optik nörit	
Yok	31(68,9)
Sağ	8(17,8)
Sol	6(13,1)
Bilateral	0(0)
Kullandığı ilaç	
İnterferon-β	12(26,7)
Glatiramer Asetat	6(13,3)
Terifluramid	4(8,9)
Dimetil Fumarat	12(26,7)
Fingolimod	8(17,8)
Natalizumab	3(6,6)
	Ortalama±SS
Hastalık süresi	10,7±9,3
Atak sayısı	3,6±2,9
EDSS	2,1±1,1

OKT ölçümlerinde ganglion hücre iç pleksiform tabaka (GHIPT), ortalama peripapiller retina sinir lifi tabakası (pRSLT), peripapiller retinal sinir lifi tabakası-temporal (pRNFL-TEM), peripapiller retinal sinir lifi tabakası-temporoinferior (pRNFL-TI), peripapiller retinal sinir lifi tabakası- temporosuperior (pRNFL-TS), peripapiller retinal sinir lifi tabakası-nasosuperior (pRNFL-NS) ve peripapiller retinal

sinir lifi tabakası-nasal (pRNFL-NAS) değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre incedir (sırası ile $p < 0,001$, $< 0,001$, $0,010$, $0,002$, $0,007$, $0,040$ ve $0,026$). Hasta ve kontrol gruplarının OKT ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Multipl Skleroz hastaları ve kontrol grubunun OKT ölçümlerinin karşılaştırılması

	<i>Hasta</i> (<i>n=45</i>)	<i>Kontrol</i> (<i>n=37</i>)	<i>P</i>
	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	
<i>mRSLT</i>	22±3,9	21,8±3,5	0,323
<i>GHT</i>	44,2±7,7	51,3±5,7	<0,001
<i>IPT</i>	36,5±4,5	41,5±4,5	<0,001
<i>GHIPT(GHT+IPT)</i>	80,6±11,9	92,8±9,7	<0,001
<i>INL</i>	40,6±3,2	39,3±3,3	0,25
<i>pRSLT</i>	100,7±12	110,1±9,7	<0,001
<i>pRSLT-TEM</i>	65±15,5	73,1±11,2	0,010*
<i>pRSLT-TI</i>	130,4±26,2	145,6±16,6	0,002
<i>pRSLT-TS</i>	132,4±16,9	142,2±22	0,007
<i>pRSLT-NAS</i>	69,6±23,5	76,4±13,6	0,026*
<i>pRSLT-NS</i>	103,7±17,2	111,7±17,5	0,040*
<i>pRSLT-NI</i>	102,9±17,5	111,9±23,5	0,142

*Independent T testi

Uygulanan SDMT, BVMT-R ve CVLT-II kognitif testlerin sonuçları kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek saptanmış ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırası ile $p < 0,0001$, $0,005$ ve $0,04$). En belirgin farklılık bilgi işleme hızını değerlendiren SDMT testinde izlenmiştir (Tablo 8)

Tablo 8. Multipl Skleroz hastaları ve kontrol grubunun kognitif test sonuçlarının karşılaştırılması

	<i>Hasta</i> (<i>n</i> =45)	<i>Kontrol</i> (<i>n</i> =37)	<i>P</i>
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
<i>SDMT</i>	37,2±14,9	49±12,6	<0,001
<i>BVMT-R</i>	23,7±7,8	27,6±4,5	0,040
<i>CVLT-II</i>	50,4±10,3	53,7±7,7	0,005*

*Independent T testi

Çalışmada MS hastalarının %40'ında (n=18) kognitif etkilenme olduğu saptanmıştır. Kognitif etkilenmesi olan ve olmayan MS hastalarının demografik özellikleri karşılaştırıldığında hastaların eğitim durumları ve yaş ortalaması arasında farklılık olduğu görülmüştür. Kognitif etkilenmesi olan hastaların %77,8'i ilköğretim mezunu iken, kognitif etkilenmesi olmayan hastaların %7,4'ünün ilköğretim mezunu olduğu görülmüştür (p<0,001). Kognitif etkilenmesi olan hastaların yaş ortalaması 44,3±7,65 yıl iken kognitif etkilenmesi olmayan hastaların yaş ortalaması 34,3±12,1 yıldır (p:0,002).

Hastalar EDSS skoru açısından karşılaştırıldığında kognitif etkilenmesi olan grupta EDSS skoru, olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (p:0,036). Yapılan incelemelerde cinsiyet, hastalık süresi, atak sayısı ve FSS değerlerinde anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Kognitif etkilenmesi olan ve olmayan MS hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	<i>Kognitif etkilenme olan(n=18)</i>	<i>Kognitif etkilenme olmayan(n=27)</i>	<i>p</i>
	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	
Cinsiyet			
Kadın	13(72,2)	23(85,2)	0,449
Erkek	5(27,8)	4(14,8)	
Eğitim Durumu			
İlköğretim	14(77,8)	2(7,4)	<0,001
Lise	4(22,2)	12(44,4)	
Lisans	0(0)	13(48,1)	
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	<i>p</i>
Yaş	44,3±7,65	34,3±12,1	0,002*
Hastalık süresi	11,4±8,9	10,2±9,6	0,416
Atak sayısı	2,9±1,6	4,1±3,5	0,334
EDSS	2,5±1,1	1,85±0,99	0,036*
FSS	4,5±1,63	3,77±1,75	0,147

*Independent T testi

Kognitif etkilenme olan ve olmayan hastaların OKT değerleri incelendiğinde GHIPT ve pRNFL-TEM değerlerinin kognitif etkilenmesi olmayan hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p=0,014; 0,029) (Tablo 10).

Tablo 10. Kognitif etkilenmesi olan ve olmayan MS hastalarının OKT bulgularının karşılaştırılması

	<i>Kognitif etkilenme olan (n=18)</i>	<i>Kognitif etkilenme olmayan (n=27)</i>	<i>p</i>
	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	
<i>mRSLT</i>	20,8±2,6	22,7±4,4	0,202
<i>GHT</i>	40,4±8,6	46,7±5,7	0,012
<i>IPT</i>	34,6±5,1	36,3±3,6	0,040
<i>GHIPT(GHT+IPT)</i>	74,9±13,4	84,4±9,3	0,014
<i>INT</i>	40,3±3,1	40,7±3,3	0,908
<i>pRSLT</i>	97,9±12,4	102,5±11,7	0,224
<i>pRSLT-TEM</i>	59,4±10,4	68,8±17,3	0,029*
<i>pRSLT-TI</i>	121,1±29	136,6±22,6	0,171
<i>pRSLT-TS</i>	126,3±19,3	136,5±13,4	0,082
<i>pRSLT-NS</i>	102,7±14,6	104,3±19	0,754
<i>pRSLT-NAS</i>	71,6±15	68,3±12,1	0,421
<i>pRSLT-NI</i>	106,4±14,7	100,6±19,1	0,190

*Independent T testi

Kognitif etkilenmesi olan hasta, kognitif etkilenmesi olmayan hasta ve kontrol gruplarının eğitim durumları ve yaş ortalaması arasında farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p:0,004$). Post-hoc testlerde bu farklılığın kognitif etkilenmesi olan ve olmayan hastalar arasındaki farklılıktan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kognitif etkilenme olan hasta grubunun yaş ortalaması $44,3\pm7,65$ iken kognitif etkilenme olmayan hasta grubunun yaş ortalaması $34,3\pm12,1$ 'dir. Eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında kognitif etkilenme olan hasta grubunda $14(\%77,8)$ kişi ilköğretim mezunu iken kognitif etkilenme olmayan grupta sadece $2(\%7,4)$ kişi ilköğretim mezunudur. Kognitif etkilenme olan grupta eğitim düzeyi daha düşük ve yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Kognitif etkilenmesi olan ve olmayan MS hastaları ile kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	<i>Kognitif etkilenme olan(n=18)</i>	<i>Kognitif etkilenme olmayan (n=27)</i>	<i>Kontrol (n=37)</i>	<i>p</i>
	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	
Cinsiyet				
Kadın	13(72,2)	23(85,2)	29(78,4)	0,566
Erkek	5(27,8)	4(14,8)	8(21,6)	
Eğitim				
İlköğretim	14(77,8)	2(7,5)	10(27)	<0,001
Lise	4(22,2)	12(44,4)	14(37,8)	
Lisans	0(0)	13(48,1)	13(35,1)	
	<i>Ortalama± SS</i>	<i>Ortalama± SS</i>	<i>Ortalama± SS</i>	<i>p</i>
Yaş	44,3±7,7	34,3±12,1	37,9±8,3	0,004*

*Oneway ANOVA testi

OKT ölçümlerinden GHT, IPT, pRNFL-TEM, pRNFL-TI ve pRNFL-TS değerlerinde kognitif etkilenmesi olan MS hastaları, kognitif etkilenmesi olmayan MS hastaları ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

GHT kalınlığı kognitif etkilenme olan grupta $40,4 \pm 8,6 \mu\text{m}$, kognitif etkilenme olmayan grupta $46,7 \pm 5,7 \mu\text{m}$ ve kontrol grubunda $51,3 \pm 5,7 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Yapılan post-hoc analizlerde GHT'ndaki farklılığın kognitif etkilenmesi olan grup ile kontrol grubu, kognitif etkilenmesi olmayan grup ile kontrol grubu, kognitif etkilenmesi olan grup ile olmayan grup arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı görülmüştür. Hem kognitif etkilenme olan hem de kognitif etkilenme olmayan grubun ortalama GHT kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca kognitif etkilenme olan gruptaki GHT kalınlığı kognitif etkilenme olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

İç pleksiform tabakadaki farklılığın kognitif etkilenme olmayan grup ile kontrol grubu; kognitif etkilenmesi olan grup ile kontrol grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı görülmüştür. IPT kalınlığı kognitif etkilenme olan grupta ortalama $34,6 \pm 5,1 \mu\text{m}$, kognitif etkilenme olmayan grupta $36,3 \pm 3,6 \mu\text{m}$ ve

kontrol grubunda $41,5 \pm 4,5$ μm olarak saptanmıştır. Hem kognitif etkilenme olan hem de kognitif etkilenme olmayan gruplarda IPT kalınlığı kontrol grubuna göre ince bulunmuştur. Ancak GHT’da olduğu gibi kognitif etkilenme olan grup ile kognitif etkilenme olmayan grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

pRNFL-TI ve pRNFL-TS’deki farklılığın kognitif etkilenmesi olan grup ile kontrol grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı bulunmuştur. Her iki ölçüm de kognitif etkilenme olan grupta kontrol grubuna göre daha ince saptanmıştır. Kognitif etkilenmesi olan hasta, kognitif etkilenmesi olmayan hasta ve kontrol gruplarının OKT ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Kognitif etkilenmesi olan ve olmayan MS hastaları ile kontrol gruplarının OKT ölçümlerinin karşılaştırılması

	<i>Kognitif etkilenme olan (n=18)</i>	<i>Kognitif etkilenme olmayan (n=27)</i>	<i>Kontrol (n=37)</i>	<i>p</i>
	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	
<i>mRSLT</i>	20,8 $\pm$ 2,6	22,7 $\pm$ 4,4	21,8 $\pm$ 1,9	0,302
<i>GHT</i>	40,4 $\pm$ 8,6	46,7 $\pm$ 5,7	51,3 $\pm$ 5,7	<0,001
<i>IPT</i>	34,6 $\pm$ 5,1	36,3 $\pm$ 3,6	41,5 $\pm$ 4,5	<0,001
<i>INT</i>	40,3 $\pm$ 3,1	40,7 $\pm$ 3,3	39,3 $\pm$ 3,3	0,092
<i>pRSLT-TEM</i>	59,4 $\pm$ 10,4	68,8 $\pm$ 17,3	73,1 $\pm$ 11,2	0,003*
<i>pRSLT-TI</i>	121,1 $\pm$ 29	136,6 $\pm$ 22,6	145,6 $\pm$ 16,6	0,002
<i>pRSLT-TS</i>	126,3 $\pm$ 19,3	136,5 $\pm$ 13,4	142,2 $\pm$ 22	0,010
<i>pRSLT-NS</i>	102,7 $\pm$ 14,6	104,3 $\pm$ 19	111,7 $\pm$ 17,5	0,118*
<i>pRSLT-NAS</i>	71,6 $\pm$ 15	68,3 $\pm$ 12,1	76,4 $\pm$ 13,8	0,061*
<i>pRSLT-NI</i>	106,4 $\pm$ 14,7	100,6 $\pm$ 19,1	111,9 $\pm$ 23,5	0,174

*Oneway ANOVA testi

Kontrol grubunda kognitif fonksiyon testleri ile OKT ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Kontrol grubunun kognitif testler ve OKT ölçümleri arasındaki korelasyon(Spearman)

<i>R</i>	<i>SDMT</i>		<i>BVMT-R</i>		<i>CVLT-II</i>	
		<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>mRSLT</i>	0,152	0,369	0,029	0,864	0,084	0,620
<i>GHT</i>	-0,036	0,831	-0,156	0,357	-0,081	0,635
<i>IPT</i>	-0,093	0,585	-0,027	0,872	-0,133	0,431
<i>INT</i>	-0,085	0,618	-0,133	0,433	-0,158	0,350
<i>pRSLT-TEM</i>	0,069	0,685	-0,171	0,312	0,078	0,648
<i>pRSLT-TI</i>	0,000	0,999	0,005	0,974	0,248	0,139
<i>pRSLT-TS</i>	-0,014	0,934	0,092	0,587	0,250	0,136
<i>pRSLT-NS</i>	-0,055	0,747	-0,075	0,660	0,085	0,615
<i>pRSLT-NAS</i>	0,202	0,229	0,183	0,278	0,113	0,506
<i>pRSLT-NI</i>	-0,114	0,502	-0,042	0,803	-0,173	0,305
<i>pRSLT-NAS</i>	-0,174	0,417	-0,174	0,417	0,252	0,235
<i>pRSLT-NI</i>	-0,178	0,405	0,152	0,479	0,253	0,233

Hasta grubunda SDMT ile; pRSLT-TS değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde, pRSLT-TEM, pRSLT-TI ve ortalama pRSLT değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde (p:0,001; p:0,003; p:0,003) ve GHIPT değeri arasında pozitif yönde yüksek bir korelasyon bulunmuştur(p<0,001).

BVMT-R test sonucu ile pRSLT-TEM, pRSLT-TS ve ortalama pRSLT değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde (p:0,018; p:0,046; p:0,020); GHIPT değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde (p:0,004) korelasyon bulunmuştur.

CVTLR-II ile pRSLT-TEM, ortalama pRSLT ve GHIPT değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde (p:0,002;p:0,003;p<0,001); pRSLT-TI ve pRSLT-TS değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon bulunmuştur(p:0,024; p:0,024)

Multipl Skleroz hasta grubunun kognitif testler ve OKT ölçümleri arasındaki korelasyonu tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Multipl Skleroz hasta grubunun kognitif testler ve OKT ölçümleri arasındaki korelasyonu (Spearman)

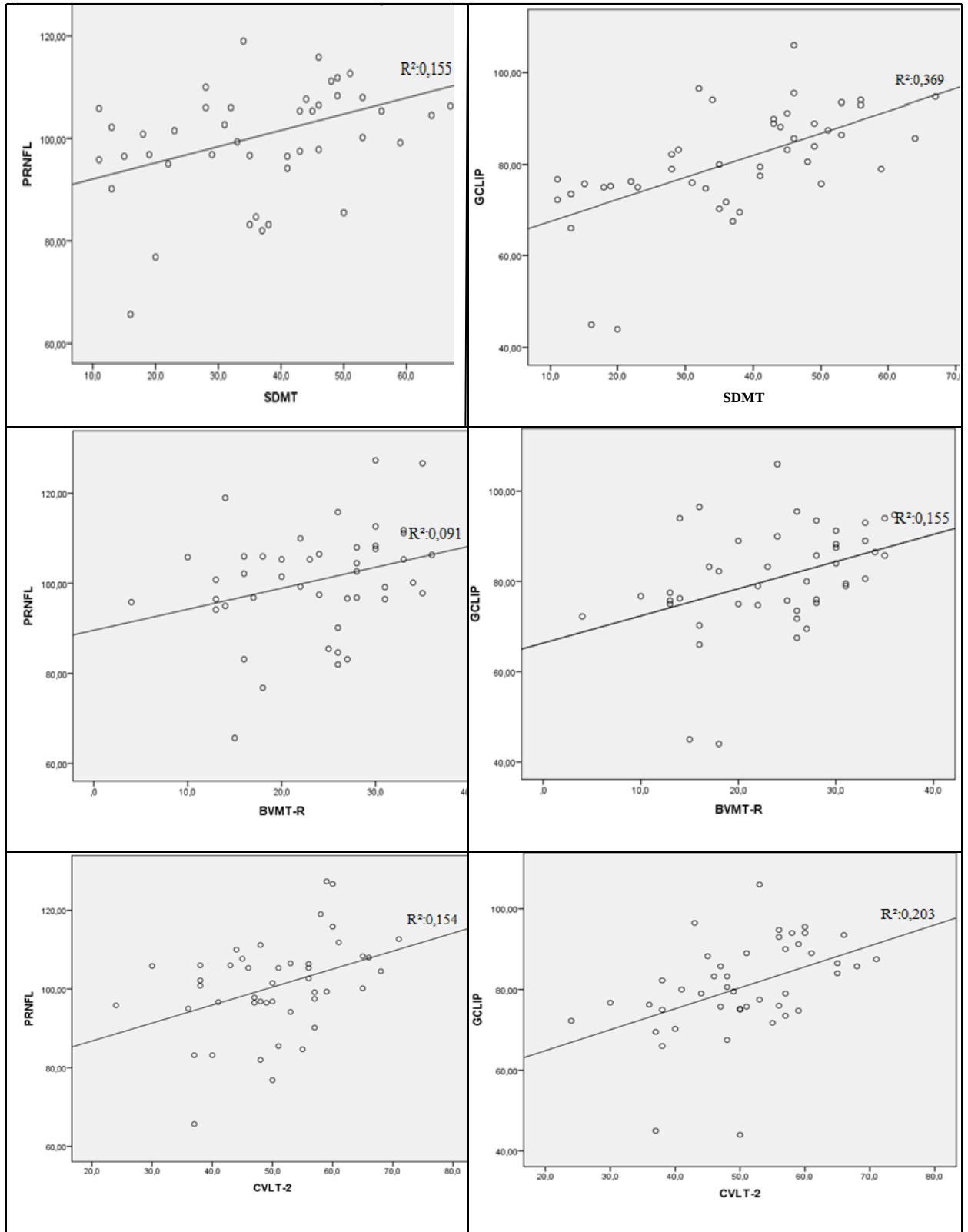
	<i>SDMT</i>		<i>BVMT-R</i>		<i>CVLT-II</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>mRSLT</i>	0,264	0,080	0,110	0,471	0,119	0,436
<i>GHIPT(GHT+IPT)</i>	0,641	<0,001	0,422	0,004	0,501	<0,001
<i>GHT</i>	0,640	<0,001	0,452	0,002	0,514	<0,001
<i>IPT</i>	0,583	<0,001	0,371	0,012	0,474	0,001
<i>INT</i>	-0,308	0,039	-0,327	0,028	-0,192	0,207
<i>pRSLT</i>	0,428	0,003	0,346	0,020	0,432	0,003
<i>pRSLT-TEM</i>	0,494	0,001	0,352	0,018	0,457	0,002
<i>pRSLT-TI</i>	0,437	0,003	0,283	0,059	0,335	0,024
<i>pRSLT-TS</i>	0,369	0,013	0,299	0,046	0,337	0,024
<i>pRSLT-NS</i>	0,172	0,259	0,107	0,483	0,117	0,444
<i>pRSLT-NAS</i>	-0,026	0,867	0,031	0,840	0,288	0,055
<i>pRSLT-NI</i>	-0,168	0,269	0,007	0,965	0,066	0,669

Kognitif fonksiyon testleri ile OKT ölçümleri arasında cinsiyet, eğitim durumu ve yaşa göre düzeltilmiş korelasyon analizinde SDMT ile GHIPT arasında orta düzeyde ($p<0,001$), pRSLT-TEM, pRSLT-TI, ve ortalama pRSLT-ile ($p:0,009$; $p:0,015$; $p:0,031$) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon olduğu görülmüştür. BMVT-R ile GHIPT arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır($p:0,038$). CVTLR-II ile pRSLT-NAS arasında ($p:0,004$) pozitif yönde orta düzeyde CVTLR-II ile GHIPT, pRSLT-TEM ve ortalama pRSLT arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p:0,009$; $p:0,037$; $p:0,035$) (Tablo 15).

Tablo 15: Hasta grubunda kognitif testler ve OCT ölçümlerinin cinsiyet, eğitim durumu ve yaşa göre düzeltilmiş korelasyonu(Parsiyel)

	<i>SDMT</i>		<i>BVMTR</i>		<i>CVLT-II</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>		<i>r</i>	<i>p</i>
<i>mRSLT</i>	0,477	0,001	0,209	0,184	0,261	0,095
<i>GHIPT(GHT+IPT)</i>	0,586	<0,001	0,322	0,038	0,400	0,009
<i>GHT</i>	0,583	<0,001	0,339	0,028	0,398	0,009
<i>IPT</i>	0,566	<0,001	0,279	0,074	0,386	0,012
<i>INT</i>	-0,146	0,355	-0,135	0,395	-0,050	0,752
<i>pRSLT</i>	0,334	0,031	0,225	0,153	0,327	0,035
<i>pRSLT-TEM</i>	0,397	0,009	0,167	0,291	0,323	0,037
<i>pRSLT-TI</i>	0,372	0,015	0,181	0,250	0,192	0,223
<i>pRSLT-TS</i>	0,383	0,012	0,226	0,150	0,254	0,105
<i>pRSLT-NS</i>	0,173	0,273	0,015	0,924	0,050	0,755
<i>pRSLT-NAS</i>	0,010	0,949	0,087	0,582	0,433	0,004
<i>pRSLT-NI</i>	-0,097	0,541	0,199	0,206	0,153	0,335

Multipl skleroz hastalarının GHIPT ve ortalama pRSLT ölçümlerinin her bir kognitif fonksiyon testi ile ilişkisinin dağılımı grafik ile gösterilmiştir (Grafik 1).



Grafik 1. Hastaların GHIPT ve ortalama pRSLT ölçümlerinin kognitif testlere göre dağılım grafikleri (pRNFL: peripapiller retinal sinir lifi; GCIPL: ganglion hücre iç pleksiform tabaka)

5.TARTIŞMA

Multipl Skleroz hastalarında kognitif fonksiyonlar ile OKT parametreleri arasındaki ilişkiyi saptamak, hastaların kognitif fonksiyonlarının takibinde OKT'nin kullanılıp kullanılamayacağını ortaya koymak açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda MS hastalarının kognitif fonksiyonları ile OKT ölçümü ile elde edilen pRSLT ve GHIPT kalınlıkları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MS patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte özürllük ve hastalık progresyonunun aksonal dejenerasyonla yakın ilişkisi olduğu görülmüştür (73). Güncel çalışmalar OKT'yi, nörodejenerasyonu değerlendirmek için kullanılabilecek bir yöntem olarak önermektedir. Retina sinir lifi tabakası, lamina cribrosadan çıkmadan önce miyelinsizdir. Böylece; RSLT ölçümleri, miyelin ve miyelini etkileyen patolojik süreçlerin etkisi olmadan yalnızca aksonun değerlendirilebilmesini sağlamaktadır(70). Bu fizyolojik özellik nedeni ile MS hastalarında, pRSLT atrofisinin, MS'de aksonal dejenerasyon ile fiziksel ve bilişsel sakatlığın progresyonunun değerlendirilmesinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (74).

Çalışmamızın esas amacına yönelik olarak bulduğumuz en önemli bulgu; BICAMS bataryasındaki her üç testin de pRSLT ve GHIPT kalınlıkları ile pozitif korelasyon göstermiş olmasıdır. Bu sonuçlar literatürde MS hastalarının kognitif fonksiyonları ile OKT bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar ile uyumludur.(1,75–77). Bu sonuçlar MS hastalarında kognitif durumu öngörebilmek adına kolay ve tekrarlanabilir bir yöntem olan OKT'nin kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Abdel Naseer ve ark.larının yaptığı benzer bir çalışmada kognitif değerlendirme amacıyla BICAMS bataryası kullanılmış, her bir nöropsikolojik test için yüksek performans gösteren kişilerde pRSLT ve ganglion hücre kompleksi (GCC=mRSLT+GCL+IPL) ölçümlerinin daha kalın olduğu saptanmıştır (75).

Coric ve ark.larının 217 MS hastası ve 59 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada hastaların %44,2'sinde kognitif etkilenme izlenmiştir. Hastaların kognitif

değerlendirmesi BRB-N ile yapılmıştır. 102 ON öyküsü olmayan MS hastası ayrı olarak değerlendirildiğinde, 41 hastada (40.2%) kognitif etkilenme saptanmıştır. Çalışmada pRSLT kalınlığı sadece SDMT ve MCT ile anlamlı düzeyde pozitif korele iken, GHIPT kalınlığı her test skoru ile ve güçlü şekilde pozitif yönde korelasyon göstermiştir (76).

Esmael ve ark.ları tarafından yapılan çalışmaya 60 MS hastası dahil edilmiş ve hastaların 26'sında (%43,3) bilişsel bozukluk saptanmıştır. Çalışmada, bilişsel işlevler ile pRSLT kalınlığı ve GHIPT arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (1).

Toledo ve ark.larının yaptığı çalışmada RSLT kalınlığı ile BICAMS testleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş, ortalama ve temporal pRSLT kalınlığı ile SDMT testi arasında korelasyon olduğu görülmüştür (78).

Baetge ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada literatürden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen MS hastalarına yürütücü işlevleri değerlendirmek adına TMT-A ve TMT-B kognitif testleri ile BICAMS bataryası uygulanmış ve OKT bulguları ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada SDMT, hiçbir OKT parametresi ile korelasyon göstermemiştir. Bu durum, çalışmaya sadece SDMT z-skoru -0.5 ile -3.0 arasında olan, bilgi işlem hızında hafif ila orta derecede kognitif etkilenme gösteren hastaların çalışmaya alınması ile açıklanmıştır (3).

Frau ve ark.ları tarafından yapılan, beyin hacmi, kognitif testler ve RSLT ölçümlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışma prospektif olarak dizayn edilmiş ve çalışmaya 66 MS hastası ile 16 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışmada RSLT ve BICAMS test sonuçları; beyin hacmi ile karşılaştırılmıştır (2). Çalışmada beyin hacmi ile BICAMS test sonuçları ve RSLT arasında pozitif korelasyon saptanırken kognitif testler ile RSLT arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Beyin atrofisi ile en ilişkili RSLT bölgesi temporal kadran bulunmuştur. Çalışmada RSLT kalınlığı ile kognitif testler arasında korelasyonun olmaması bu testlerin farklı beyin bölgeleriyle ilişkili olmasıyla açıklanmıştır. RSLT ve bilişsel bozukluk, MS'de nörodejenerasyonun farklı yönlerini temsil edebileceği düşünülmüştür (2)

Frau ve ark.larının yaptığı çalışmaya benzer şekilde Saidha ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada da GHIPT'daki incelmenin; beyin, gri cevher ve talamus volümündeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (79)

Kognitif testler ile OKT sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılan El Ayoubi'nin çalışmasında MS hasta grubunda yaş, hastalık süresi, tedavi grubu ve eğitimi düzeyi dikkate alınarak yapılan multivaryasyon analizinde, GHIPT kalınlığı ile çalışmada kullanılan SDMT, MoCA ve BVMT-R testleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (77). Bu çalışmada GHIPT ile kognitif testler arasında korelasyon saptanmamış olması çalışmaya 5 yıldan kısa süreli MS hastalarının dahil edilmiş olması ile ilişkili olabilir. Her ne kadar nörodejenerasyon ve aksonal hasar hastalığın her döneminde görülebile de hastalık süresi uzadıkça bu etkilenme daha belirgin olarak izlenir.

Çalışmamızda saptanmış olan pRSLT ve GHIPTölçümleri daha kalın olan hastaların BICAMS bataryasındaki tüm testlerde daha yüksek puan almış olması, OKT'nin MS hastalarında kognitif etkilenmenin takip edilmesinde kognitif testlere ek olarak ya da şikayeti olmayan hastalarda kognitif etkilenme durumunu tarama amacıyla non invaziv bir yöntem kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Multipl sklerozda motor, duyuşal, görsel ve serebellar sistem etkileniminin yanı sıra kognitif etkilenme de önemli sakatlık nedenlerinden biridir. Bu durum, hastalığın neden olduğu fiziksel engellilikten bağımsız olarak kişinin günlük aktivitelerini, sosyal yaşamını ve üretkenliğini etkileyen önemli bir konudur (69).

Kognitif hasar, multipl skleroz (MS) hastalarının %35-65'ini etkiler (80). Tüm hastalık evrelerinde ve alt tiplerinde görülebilir. KIS ve RRMS'li bireylerin %40'ı, SPMS hastaların %60'ı genellikle kognitif olarak etkilenir (58). Kognitif disfonksiyon hastalığın ilerleri evrelerinde belirgin olmakla birlikte erken evredeki hastalarda ve hatta ilk tanı anında bile saptanabilir (42,69). Achiron ve ark.larının yaptığı çalışmada KIS tanısı alan 67 kişiye kognitif değerlendirme amacıyla BRB-N bataryası uygulanmış ve hastaların %53.7'sinde kognitif etkilenme saptanmıştır (81). Toledo ve ark.larının yaptığı çalışmada da BRB-N bataryası kullanılmış ve 35 MS hastasının 16'sında (%45,7) kognitif etkilenme olduğu görülmüştür (78). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RRMS hastalarının %40'ında kognitif etkilenme saptanmıştır.

Özakbaş ve ark.larının yaptığı çalışmaya 173 MS , 153 sağlıklı kontrol alınmış ve 173 hastanın 78'inde (%45.1) bilişsel işlev bozukluğu tespit edilmiştir. MS hastaları, tüm testlerde sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha kötü performans sergilemiştir(58). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde MS hastaları kontrol grubuna göre he üç testte daha düşük puanlar elde etmiştir. En belirgin farklılık literatür ile uyumlu olarak SDMT testinde gözlenmiştir. Bu durum MS hastalarında öncelikle bilgi işleme hızının etkilendiğini desteklemektedir. MS hasta grubunda ortalama SDMT puanı $37,2 \pm 14,9$ iken yaş ve eğitim düzeyi açısından benzer özellik gösteren kontrol grubunda SDMT puanı ortalama $49 \pm 12,6$ 'dır.

Özakbaş ve ark.larının yaptığı çalışmada yapılan birçok çalışma ile uyumlu olarak özürölük düzeyi ve hastalık süresi, bilişsel bozulmanın şiddeti ile ilişkilendirilmiştir(58). Coric ve ark.larının yaptığı çalışmada EDSS puanları kognitif hasarın olduğu grupta (4.5) kognitif hasarın olmadığı gruba kıyasla (3.0) daha düşük bulunmuştur ($p < 0.001$) (76). Bizim çalışmamızda kognitif etkilenmesi olan hastaların ortalama EDSS skoru, kognitif etkilenme olmayan gruba kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Nörodejenerasyon ve aksonal hasar hem fiziksel engellilik hem de kognitif hasarın gelişmesinde esas olarak rol oynamaktadır ve bu durum kognitif etkilenme olan grupta EDSS skorlarının daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda hastalık süresi ve atak sıklığı açısından kognitif etkilenme olan ve olmayan gruplar arasında fark izlenmemiştir. Bu durum hastaların tanı almasından çok daha önce klinik sessizliğin olduğu dönemde dahi nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonun varlığı ve her hastada bu sürecin farklı seyretmiş olması ile ilişkili olabilir. Giedraitienė ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada da bizim çalışmamız ile uyumlu olarak BICAMS test skorları ile hastalık süresi ve atak sayısı arasında ilişki saptanmamıştır (82).

Hastalar sıklıkla yorgunluğun bilişsel yeteneklerini etkilediğini bildirmelerine rağmen çalışmaların çoğu yorgunluk ve bilişsel işlevler arasında herhangi bir ilişki tespit edememiştir (58). Bazı çalışmalarda ise yorgunluk ile kognitif testler arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Örneğin, Andreasen ve ark.ları, yorgunluğun olduğu MS hastalarında, yorgun olmayan hastalara göre bilgi işleme hızında etkilenme olduğunu bildirmiştir (83). Bizim çalışmamızda kognitif etkilenme olan ve

olmayan gruplar arasında yorgunluk skalası puanları arasında fark bulunmamıştır. Bu konu ile ilgili herhangi bir net sonuca varabilmek için yaş, sakatlık, hastalık süresi gibi faktörler de göz önüne alınarak, çok değişkenli modellerle daha geniş bir hasta popülasyonunda araştırma yapılmalıdır.

Çalışmamızda kognitif etkilenme olan ve kognitif etkilenme olmayan grupların OKT sonuçları da karşılaştırılmıştır. Kognitif etkilenme olan grup ile kognitif etkilenme olmayan grup arasında ortalama pRNFL kalınlığı açısından belirgin fark bulunmamıştır. Ancak iki grup arasında pRSLT-TEM kadrındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir. Bu durum esas olarak RSLT'ndaki etkilenmenin temporal kadranda daha erken başladığını düşündürmektedir.

Toledo ve ark.larının 52 MS hastası ve 18 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirdiği çalışmada kognitif değerlendirme için BRB-N ve pRSLT ölçümü için OKT ve Heidenberg retinal tomografi (HRT) kullanılmıştır. HRT ile ölçülen ortalama pRSLT ve pRSLT-TEM kalınlığı MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Bilişsel bozukluğu olan grupta bilişsel bozukluğu olmayan gruba göre pRSLT kalınlığı, daha ince bulunmuş ancak bizim çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir (78).

Coric ve ark.larının yaptığı çalışmada, bilişsel bozukluğu olan hastalarda ortalama pRSLT ve GHIPT kalınlığı, bilişsel olarak korunmuş hastalara göre daha ince saptanmıştır (76). Bizim çalışmamızda; her iki grup arasında pRSLT arasında belirgin fark izlenmezken kognitif etkilenme olan grupta GHIPT kalınlığı kognitif etkilenme olmayan gruba göre daha ince bulunmuştur.

Çalışmamızda GHIPT'da kognitif etkilenme olan ve olmayan gruplar arasında fark olmasına karşın pRSLT'nda anlamlı fark saptanmaması, OKT bulgusu olarak GHIPT'daki etkilenmenin pRSLT'na kıyasla daha erken başladığını ve MS hastalarını değerlendirmek için daha yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

Ratchford ve ark.larının yaptığı prospektif bir çalışmaya 164 MS(116 RRMS, 24 SPMS, 16 PPMS, ve 8 KIS) ve 59 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Takip sırasında MS atak, yeni kontrast tutan lezyon ve yeni T2 lezyon gibi hastalık aktivitesi özellikleri gösteren hastalarda yıllık GHIPT incelme oranları daha yüksek

bulunmuştur. Ayrıca yıllık GHIPT incelmesi, takip sırasında engellilik progresyonu olanlarda olmayanlara göre %37, hastalık süresi 5 yılın altında olanlarda 5 yılın üstünde olanlara göre %43 daha hızlı bulunmuştur. GHIPT incelmesi oranlarının 5 yıldan daha az hastalık süresi olanlarda daha belirgin olması, hastalık seyrinde nörodejenerasyonun erken evrelerde daha belirgin olması ile ilişkilendirilmiştir. MS ve KIS'lu hastalarda GHIPT incelme oranı sağlıklı kontrollerden %46 daha hızlı bulunmuş ancak MS, KIS ve sağlıklı kontroller arasında RSLT incelme oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum GHIPT kalınlığının, MS'deki klinik değişikliği saptamak için RSLT kalınlığından daha hassas bir ölçü olabileceğini düşündürmektedir(84).

Longitudinal yapılan bir çalışmada, en içteki retina katmanlarındaki etkilenmenin hastalığın erken evrelerinde dahi bulunduğunu ve bu bulguların önceki ON epizodlarından bağımsız olduğunu gösterilmiştir(64).

MS'de GHIPT ve RSLT incelmesinin altında yatan patofizyoloji tam olarak açık olmasa da, korteks ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili sistemlerin herhangi bir noktasında meydana gelen aksonotmezise sekonder transsinaptik aksonal dejenerasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (74). Bazı çalışmalarda OKT ile ölçülen parametrelerin VEP'deki P100 dalga latansından ziyade amplitüdü ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum ana mekanizmanın aksonal dejenerasyon olduğunu desteklemektedir.

.Abdel Naseer ve ark.larının yaptığı bir çalışmada hastalık süresi ile OKT parametrelerinden sadece GHIPT kalınlığı arasında negatif korelasyon izlenmiştir(75). Bu durum, nörodejenerasyon sürecinin önce nöronal hücre gövdeleri seviyesinde başlaması, daha sonra dentrit ve aksonlara yayılması ile açıklanmıştır(75). İleriye dönük olarak, GHIPT ölçümlerinin, MS'de nörodejenerasyonun en umut verici OKT biyobelirteci gibi görülmektedir.

Yaptığımız bu çalışma ile MS hastalarında kognitif etkilenmenin varlığı ve takip amaçlı kullanılabilecek OKT'ye dikkat çekilmek istenmiştir. OKT sonuçları ve kognitif testler arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve literatüre değerli bilgiler sağlanmıştır. Çalışmada OKT'nin MS hastalarındaki kullanımı üzerinde durulmuş GHIPT ve RSLT kalınlığı ile kognitif testler arasında pozitif korelasyon olduğu

görülmüştür. Ayrıca sonuçlar GHIPT'nın RSLT ölçümlerine kıyasla, kognitif durumu değerlendirmede daha hassas olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçlar OKT'nin, MS hastalarında nörodejenerasyonun ve kognitif testlerle birlikte kognitif durumun değerlendirilmesi ve takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmaya optik nörit öyküsü olan hastaların dahil edilmiş olması çalışmaların kısıtlılıkları arasındadır. Her ne kadar MS hastalarında ON geçiren gözler dahil edilmemiş olsa da ON öyküsü olan hastaların kontrlateral gözlerinin, hiç ON öyküsü olmayanlara kıyasla daha atrofik olduğu bilinmektedir(76). Daha geniş hasta popülasyonu ve ON öyküsü olmayan hastaların dahil edildiği çalışmalar planlanabilir. Ayrıca çalışmamız kesitsel olarak dizayn edilmiş olup benzer şekilde kognisyon ve OKT bulguları arasındaki ilişkiyi ve MS hastalarındaki nörodejenerasyonu değerlendirmek adına prospektif şekilde planlanacak çalışmaların literatüre daha çok katkı sağlayabileceği inancındayız.

6. SONUÇ

Konvansiyonel MR sekansları gibi MS tanısında kullanılan güncel yöntemlerin nöropsikolojik fonksiyonlar ile ilişkiyi yansıtması özellikle erken evrelerde oldukça sınırlıdır. Son yıllarda, kraniyal MRG'yi tamamlayıcı olarak MS hastalarının retinalarındaki nörodejenerasyon derecesini ölçmek ve klinik olarak izlemek için OKT kullanılmaya başlanmıştır. OKT ile ölçülen RSLT ve GHIPT ölçümleri, MS'te noninvaziv, maliyet etkin bir nörodejenerasyon belirteci olarak kabul edilmektedir(2,3). Bu nedenle çalışmamızda, MS hastalarında nörodejenerasyon ve atrofiye bağlı gelişen kognitif etkilenmenin OKT parametreleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MS hastaları rutin olarak fiziksel engellilik açısından takip edilmesine rağmen kognitif izlem genel olarak klinik pratiğe entegre edilememiştir. Bu durum genellikle kognitif testlerin uzun süreler alması ve uzman nöropsikologa ihtiyaç duyulması ile ilişkilidir. Ancak MS hastalarında bilişsel işlevlerin sistematik ve nesnel olarak izlenmesi önerilmektedir (80). BICAMS, MS'de bilişsel bozulma taranması için

oldukça uygulanabilir ve uygun maliyetli bir araç olarak kabul edilmiştir (2,85). Çalışmamızda da kısa sürede uygulanabilir olması, uzman nöropsikologa gereksinim olmadan gerçekleştirilebilmesi ve kognitif hasarı değerlendirmede duyarlılık ve özgünlüğünün yüksek olması nedeni ile BICAMS bataryası kullanılmıştır.

Çalışmamızda MS hasta grubunda, pRSLT ve GHIPT ölçümleri kontrol grubuna göre daha ince saptanmıştır. Ayrıca MS hastaları tüm kognitif testlerde kontrol grubuna göre düşük performans sergilemiştir.

Çalışmadaki kognitif etkilenme olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında GHIPT kalınlığı, kognitif etkilenme olan grupta daha ince bulunmuştur. Ancak pRNFL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Bu durum GCIPL ölçümlerinin atrofiyi yansıtmada pRNFL'ye kıyasla üstün olduğunu belirten literatür bilgisi ile uyumludur. Her iki grup arasında ortalama RSLT ölçümleri arasında fark izlenmezken, pRSLT-TEM kadranda istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. Bu sonuç, RSLT atrofisinin temporal kadranda daha belirgin ve öncelikli olarak meydana geldiği düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda elde edilen, MS hastalarında bilişsel etkilenme ile pRSLT ve GHIPT atrofisi arasındaki güçlü ilişki, OKT'nin MS'de merkezi sinir sistemi nörodejenerasyonunu değerlendirmede yararlı olduğunu düşündürmektedir. Bu ilişkinin GHIPT'da daha belirgin olduğu görülmüş ve aksonal hasarın değerlendirilmesinde GHIPT'ndaki incelmeyi pRSLT'na kıyasla daha anlamlı ve daha erken saptanabileceği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle MS ile ilişkili nörodejenerasyonun oldukça hassas ve spesifik bir belirteci olarak GHIPT incelenmesi hastalığın takibinde NEDA kavramına dahil edilebileceğini, hastaların izleminde yıllık OKT takibinin yararlı olduğunu ve kognitif testlerle olan korelasyonu göz önüne alındığında hastaların kognitif etkilenmesi hakkında fikir verebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Esmael A, Elsherif M, Abdelsalam M, Sabry D, Mamdouh M, Belal T. Retinal thickness as a potential biomarker of neurodegeneration and a predictor of early cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Neurological Research*. 2020 Jul 2;42(7):564–74.
2. Frau J, Fenu G, Signori A, Coghe G, Loreface L, Barraciu MA, et al. A cross-sectional and longitudinal study evaluating brain volumes, RNFL, and cognitive functions in MS patients and healthy controls. *BMC Neurology*. 2018 May 11;18(1).
3. Baetge SJ, Dietrich M, Filser M, Renner A, Stute N, Gasis M, et al. Association of Retinal Layer Thickness With Cognition in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2021 Jul 1;8(4).
4. Langdon FCD. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurology and Therapy* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.6084/>
5. Birkeldh U, Manouchehrinia A, Hietala MA, Hillert J, Olsson T, Piehl F, et al. Retinal nerve fiber layer thickness associates with cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019 Nov 1;36.
6. Britze J, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 264, *Journal of Neurology*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2017. p. 1837–53.
7. Kale N. Multipl Sklerozun İmmünopatogenezi, Nöroinflamasyon, Demiyelinizasyon, Remiyelinizasyon, Nörodejenerasyon ve Aksonal Kayıp. *Türkiye Klinikleri*. 2020 Dec;1(Multipl Skleroz):1–4.
8. Hüsni Efendi Demet Yandım Kuşcu E. MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2018 [Internet]. Available from: www.galenos.com.tr
9. Olek M. Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults. *UpToDate*. 2021. p. 1–3.
10. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. Vol. 26, *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 27–40.
11. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Vol. 391, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 1622–36.
12. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020 Dec 1;26(14):1816–21.
13. Eraksoy M. Multipl Skleroz [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 23]. Available from: <http://www.itfnoroloji.org/MS/MS2020.htm>
14. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention--An Update. Vol. 36, *Seminars in Neurology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2016. p. 103–14.
15. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, de Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple sclerosis: Immunopathology and treatment update. Vol. 7, *Brain Sciences*. MDPI AG; 2017.
16. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Vol. 61, *Annals of Neurology*. 2007. p. 504–13.

17. Hunter Samuel F. Overview and diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* . 2016 Jun;22:141–50.
18. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan S v, Sadovnick D, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. 2006;5. Available from: <http://neurology.thelancet.com>
19. Palacios N, Alonso A, Brønnum-Hansen H, Ascherio A. Smoking and Increased Risk of Multiple Sclerosis: Parallel Trends in the Sex Ratio Reinforce the Evidence. *Annals of Epidemiology*. 2011 Jul;21(7):536–42.
20. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2016;172(1):3–13.
21. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis. insights to disease pathogenesis. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. p. 231–66.
22. Eraksoy M. MULTİPL SKLEROZ. 2020. p. 1–2.
23. van Nierop GP, Mautner J, Mitterreiter JG, Hintzen RQ, Verjans GMGM. Intrathecal CD8 T-cells of multiple sclerosis patients recognize lytic Epstein-Barr virus proteins. *Multiple Sclerosis*. 2016 Mar 1;22(3):279–91.
24. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. *Merritt Nöroloji*. 13th ed. Doğu O, editor. Ankara: Wolters Kluwer; 2020. 593–613 p.
25. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Vol. 34, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2016. p. 919–39.
26. Deng X, Sriram S. Role of Microglia in Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2005;5:239–44.
27. Gelfand JM. Multiple sclerosis: Diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. p. 269–90.
28. Boz C. Multipl Skleroz Tanısı; Semptomatoloji ve Güncel Tanı Kriterleri. *Türkiye Klinikleri*. 2020 Dec;1:5–12.
29. McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J. 2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence. Vol. 24, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V.; 2018. p. 48–54.
30. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 162–73.
31. Sklerozda M, Dejenerasyon A, Değerlendirmede G, Bir Y, Optik Y.; Tomografi K, et al. Optical Coherence Tomography-A New Diagnostic Tool to Evaluate Axonal Degeneration in Multiple Sclerosis: A Review.
32. Efendi H, Destan Bünül S. Multipl Skleroz. 1st ed. Beckman Y, Uzunköprü C, editors. Ankara: EMA Tıp Kitabevi; 2021. 3–10 p.
33. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated Demyelinating Syndromes: Comparison of Different MR Imaging Criteria to Predict Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis. Vol. 21, *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000.
34. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. Vol. 133, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2020. p. 1380-1390.e2.

35. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2019 Nov 1;18(11):1009–20.
36. Montalban X., Hauser S.L, Kappos L. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. Vol. 18, *The new england journal of medicine*. 2016.
37. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263–73.
38. Cohen JA, Baldassari LE, Atkins HL, Bowen JD, Bredeson C, Carpenter PA, et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment-Refractory Relapsing Multiple Sclerosis: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Vol. 25, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Inc.; 2019. p. 845–54.
39. Sumowski JF, Benedict R,ENZINGER C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018 Feb 6;90(6):278–88.
40. Unal A, Alp R. Multipl Skleroz Hastalarında Bilişsel İşlev Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri*. 2016 Sep;4:51–6.
41. Rao SM, Leo Gary J. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991 May;685–91.
42. Yurtoğullari Ş, Taşkapilioğlu Ö, Öztürk B, Bilgiç B, Hakyemez B, Türkeş N, et al. Comparison of brain atrophy, cognition and optical coherence tomography results between multiple sclerosis patients and healthy controls. *Noropsikiyatri Arsivi*. 2018 Mar 1;55(1):3–8.
43. Islas MÁM, Ciampi E. Assessment and impact of cognitive impairment in multiple sclerosis: An overview. Vol. 7, *Biomedicines*. MDPI AG; 2019.
44. Fischer M, Kunkel A, Bublak P, Faiss JH, Hoffmann F, Sailer M, et al. How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *Journal of the Neurological Sciences*. 2014 Aug 15;343(1–2):91–9.
45. Islas MÁM, Ciampi E. Assessment and impact of cognitive impairment in multiple sclerosis: An overview. Vol. 7, *Biomedicines*. MDPI AG; 2019.
46. Adresi Y, Betül Gündüz Z, Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji SA, Tıp S, Akpınar Z, Betül Gündüz Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji ZA. SELÇUK TIP DERGİSİ Derleme Multipl Skleroz ve Kognitif Bozulma Multiple Sclerosis and Cognitive Impairment. Vol. 28, *Derg*. 2011.
47. Achiron A, Polliack M, Rao SM, Borak Y, Lavie M, Appelboim N, et al. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: Construction and validation of percentile curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2005 May;76(5):744–9.
48. Labbé T, Ciampi E, Carcamo Rodríguez C. Social cognition: Concepts, neural basis and its role in multiple sclerosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2018 Jan;6(1):3–8.
49. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Vol. 7, *The Lancet Neurology*. 2008. p. 1139–51.
50. Janculjak D, Mubrin Z, Brinar V, Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis [Internet]. Available from: www.elsevier.com/locate/clineuro
51. Bıldıç B. FARKLI BEYİN HASTALIKLARINDA BELLEK BOZUKLUKLARI. Vol. 3, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007.

52. Ntoskou K, Messinis L, Nasios G, Martzoukou M, Makris G, Panagiotopoulos E, et al. Cognitive and Language Deficits in Multiple Sclerosis: Comparison of Relapsing Remitting and Secondary Progressive Subtypes. *The Open Neurology Journal*. 2018 Mar 13;12(1):19–30.
53. Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. Vol. 132, *Journal of the Neurological Sciences*. 1995.
54. Huijbregts SCJ, Kalkers ; N F, de Sonneville ; L M J, de Groot ; v, Reuling ; I E W, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS [Internet]. 2004. Available from: www.neurology.org
55. Rossi F, Giorgio A, Battaglini M, Stromillo ML, Portaccio E, Goretti B, et al. Relevance of Brain Lesion Location to Cognition in Relapsing Multiple Sclerosis. *PLoS ONE*. 2012 Nov 5;7(11).
56. Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, Samaranch L, Pastor P, Villoslada P. Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Multiple Sclerosis*. 2008;14(7):947–53.
57. Langdon FCD. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurology and Therapy* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.6084/>
58. Ozakbas S, Yigit P, Cinar BP, Limoncu H, Kahraman T, Kösehasanogullari G. The Turkish validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery. *BMC Neurology*. 2017 Dec 6;17(1).
59. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). Vol. 18, *Multiple Sclerosis Journal*. 2012. p. 891–8.
60. Benedict RHB, Deluca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. Vol. 23, *Multiple Sclerosis*. SAGE Publications Ltd; 2017. p. 721–33.
61. Deloire MSA, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis*. 2006 Aug;12(4):445–52.
62. Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. Makula Hastalıklarında Optik Koherens Tomografi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2015. 3–20 p.
63. Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, Naik M, Kaliner E, Cohen MJ, et al. Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye. *Eye*. 2009;23(1):171–5.
64. Balk LJ, Twisk JWR, Steenwijk MD, Daams M, Tewarie P, Killestein J, et al. A dam for retrograde axonal degeneration in multiple sclerosis? Available from: <http://jnnp.bmj.com/>
65. Alonso R, Gonzalez-Moron D, Garcea O. Optical coherence tomography as a biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: A review. Vol. 22, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V.; 2018. p. 77–82.
66. Britze J, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 264, *Journal of Neurology*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2017. p. 1837–53.
67. Sklerozda M, Dejenerasyon A, Değerlendirmede G, Bir Y, Optik Y.; Tomografi K, et al. Optical Coherence Tomography-A New Diagnostic Tool to Evaluate Axonal Degeneration in Multiple Sclerosis: A Review.

68. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 9, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2010. p. 921–32.
69. Yurtoğullari Ş, Taşkapılıoğlu Ö, Öztürk B, Bilgiç B, Hakyemez B, Türkeş N, et al. Comparison of brain atrophy, cognition and optical coherence tomography results between multiple sclerosis patients and healthy controls. *Noropsikiyatri Arsivi*. 2018 Mar 1;55(1):3–8.
70. Ethemoglu Ö, Öcek L. *Multipl Skleroz*. 1st ed. Beckman Y, Uzunköprü C, editors. Ankara: EMA Tıp Kitapevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti. ; 2021. 202–204 p.
71. Saccà F, Costabile T, Carotenuto A, Lanzillo R, Moccia M, Pane C, et al. The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests. *Multiple Sclerosis*. 2017 Aug 1;23(9):1289–96.
72. Armutlu K, Cetisli Korkmaz N, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. Vol. 30, *International Journal of Rehabilitation Research*. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
73. de Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, et al. Evidence of Axonal Damage in the Early Stages of Multiple Sclerosis and Its Relevance to Disability [Internet]. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/>
74. Bsteh G, Berek K, Hegen H, Altmann P, Wurth S, Auer M, et al. Macular ganglion cell–inner plexiform layer thinning as a biomarker of disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021 Apr 1;27(5):684–94.
75. Abdel Naseer M, Fathi S, Roshdy NK, Labib DM, Khalil DH, Ibrahim W, et al. Cognitive and physical disability in Egyptian patients with multiple sclerosis: genetic and optical coherence tomography study. *Neurological Research*. 2019 Jul 3;41(7):644–51.
76. Coric D, Balk LJ, Verrijp M, Eijlers A, Schoonheim MM, Killestein J, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis is associated with atrophy of the inner retinal layers. *Multiple Sclerosis*. 2018 Feb 1;24(2):158–66.
77. el Ayoubi NK, Ghassan S, Said M, Allam J, Darwish H, Khoury SJ. Retinal measures correlate with cognitive and physical disability in early multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2016 Nov 1;263(11):2287–95.
78. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2008;14(7):906–12.
79. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, et al. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 2013 Jan;70(1):34–43.
80. Artemiadis A, Bakirtzis C, Chatzittofis A, Christodoulides C, Nikolaou G, Boziki MK, et al. Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) cut-off scores for detecting cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021 Apr 1;49.
81. Achiron A. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis [Internet]. Vol. 74, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003. Available from: www.jnnp.com
82. Giedraitienė N, Kizlaitienė R, Kaubrys G. The BICAMS battery for assessment of Lithuanian-speaking multiple sclerosis patients: Relationship with age, education, disease disability, and duration. *Medical Science Monitor*. 2015 Dec 10;21:3853–9.
83. Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Huszka H, Biernacki T, et al. The Hungarian validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) battery and

the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2015 Nov 1;4(6):499–504.

84. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, Oh JA, Michaela Seigo FA, Christopher Eckstein S, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning [Internet]. 2012. Available from: www.neurology.org
85. Artemiadis A, Bakirtzis C, Chatzittofis A, Christodoulides C, Nikolaou G, Boziki MK, et al. Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) cut-off scores for detecting cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021 Apr 1;49.



EKLER

EK-1: SDMT

Adı Soyadı:

Tarih:

Yaş:

Eğitim Durumu (yıl):

Süre:

Doğru sayısı:

Toplam yanıt:

Yanlış sayısı:

SDMT - 2011

Kılavuz

(	÷	+	Γ	→	>	+	)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Test

(	→	÷	(	+	>	÷	Γ	(	>	÷	(	>	(	÷

Γ	>	(	÷	→	>	+	Γ	(	÷	>	÷	Γ	+	)

Γ	→	+	)	(	+	Γ	)	→	÷	÷	+	Γ	+	

÷	Γ	→	(	>	Γ	(	→	>	+	÷	)	+	>	Γ

÷	→	)	+	>	+	Γ	→	÷	+	÷	÷	)	(	

>	÷	+	÷	+	>	Γ	÷	(	+	÷	→	>	)	Γ

÷	)	+	÷	+	)	→	(	÷	÷	(	Γ	+	>	

→	÷	(	>	Γ	÷	(	>	÷	+	+	→	Γ	)	÷

EK-2: CVLT-II

A Listesi Anında Serbest Hatırlama (Immediate Free Recall) 1.Deneme

Size kelimelerden oluşan bir liste okuyacağım. Dikkatle dinleyin, çünkü okumam bittiğinde, söyleyebileceğiniz kadar çok kelimeyi bana söylemenizi istiyorum. Bunları istediğiniz sırada söyleyebilirsiniz, sadece söyleyebileceğiniz kadar çok kelime söyleyin. Hazır mısınız?

Eşit bir aralıkla, her kelimedede bir saniyeden biraz daha uzun kalarak A Listesini okuyun. Böylece listedeki tüm kelimeleri okumak 18 ile 20 saniye kadar sürecektir. Sonra şöyle deyin: **Şimdi başlayın**

2.Deneme

Aynı listeyi tekrar okuyacağım. Daha önceden olduğu gibi, herhangi bir sıralama ile, bana söyleyebileceğiniz kadar çok kelime söyleyin. İlk seferde listeden bana söylemiş olduğunuz kelimeleri de söylediginizden emin olun.

3. ve 4.Denemeler

Aynı listeyi tekrar okuyacağım. Daha önceden olduğu gibi, herhangi bir sıralama ile, daha önceki listeden söyledığınız kelimeler dahil, bana söyleyebileceğiniz kadar çok kelime söyleyin.

5.Deneme

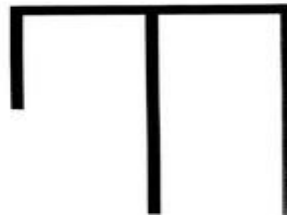
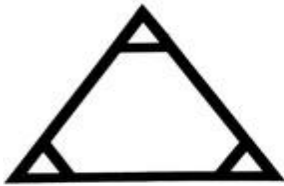
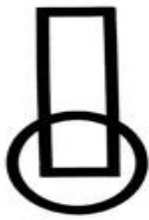
Aynı listeyi bir defa daha okuyacağım. Daha önceden olduğu gibi, herhangi bir sıralama ile, daha önceki listeden söyledığınız kelimeler dahil, bana söyleyebileceğiniz kadar çok kelime söyleyin.

Tüm yanıtları, hatırlandıktan sıra ile, kelimesi kelimesine kaydedin. İlk ve sonraki denemelerin sonunda (Yani denek 15 saniye süreyle hiç yanıt vermediğinde ya da daha fazla kelime hatırlamadığını söylediğinde) sadece bir kez teşvik edici bir söz söyleyin (örneğin "Daha başka?").

	1.Deneme	Yanıt Turu	2.Deneme	Yanıt Turu	3.Deneme	Yanıt Turu	4.Deneme	Yanıt Turu	5.Deneme	Yanıt Turu
	1		1		1		1		1	
	2		2		2		2		2	
	3		3		3		3		3	
	4		4		4		4		4	
A Listesi	5		5		5		5		5	
kamyon	6		6		6		6		6	
ispanak	7		7		7		7		7	
zırafa	8		8		8		8		8	
kitaplık	9		9		9		9		9	
soğan	10		10		10		10		10	
motosiklet	11		11		11		11		11	
dolap	12		12		12		12		12	
zebra	13		13		13		13		13	
araba	14		14		14		14		14	
lamba	15		15		15		15		15	
kereviz	16		16		16		16		16	
inek	17		17		17		17		17	
yazı masası	18		18		18		18		18	
kayık	19		19		19		19		19	
sincap	20		20		20		20		20	
lahana										
Toplam Doğru Sayısı D			Toplam Doğru Sayısı D		Toplam Doğru Sayısı D		Toplam Doğru Sayısı D		Toplam Doğru Sayısı D	
Toplam Tekrar Sayısı T			Toplam Tekrar Sayısı T		Toplam Tekrar Sayısı T		Toplam Tekrar Sayısı T		Toplam Tekrar Sayısı T	
Toplam Yeni Kelime/Hata/ Müdahale Sayısı Y			Toplam Yeni Kelime/Hata/ Müdahale Sayısı Y		Toplam Yeni Kelime/Hata/ Müdahale Sayısı Y		Toplam Yeni Kelime/Hata/ Müdahale Sayısı Y		Toplam Yeni Kelime/Hata/ Müdahale Sayısı Y	

CVLT-II - Turkey/Turkish - Version of 31 Aug 12 - Mapi Institute.
ID9526 / CVLT-II_AU1.0_jan-TR.doc

EK-3: BVMT-R



EK-4: Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Genişletilmiş Özürlölük Durum Ölçeği

Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Bu ölçek temel olarak Multipl Skleroz (MS) hastalarının değerlendirilmesinde kullanılır.
Sıfır normal sağlık durumunu gösterirken artan değerler hastalığın daha fazla özürlölüğe yolaçtığını ifade eder.
FS (Fonksiyonel Sistem) aşağıda ikinci liste içinde yer alan durumları ifade eder.

Basamak	Açıklama
0	Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel Sistemlerde (FS) Seviye 0)
1	Özürlölük yok, bir FS' de minimal belirtiler (Seviye 1)
1,5	Özürlölük durumu olmaksızın birden fazla FS' de minimal bulgular (birden fazla FS Seviye 1)
2	Bir FS' de minimal özürlölük (Bir FS Seviye 2, diğerleri 0 veya 1)
2,5	İki FS' de minimal özürlölük (İki FS Seviye 2 diğerleri 0 veya 1)
3	Bir FS de orta derecede özürlölük (bir FS Seviye 3 diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS' de hafif özürlölük (üç/dört FS Seviye 2, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuvar
3,5	Tam ambulatuvar hasta, bir FS de orta derecede özürlölük (bir FS Seviye 3) ve bir veya iki FS Seviye 3 veya beş Seviye FS Seviye 2 (diğerleri 0 veya 1)
4	Tam ambulatuvar hasta. Bir FS' de Seviye 4 (diğerleri 0 veya 1)'den oluşan göreceli şiddetli özürlölük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük seviyelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.
4,5	Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuvar, geri kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlölük söz konusudur. Genellikle bir FS Seviye 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
5	Yardımsız 200 metre yürüyebilir; özürlölük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (özel önlem olmaksızın tam gün çalışabilir gibi). Genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS' de Seviye 5, diğerleri 0 veya 1) ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük seviyelerin kombinasyonları.
5,5	Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. Özürlölük tüm günlük aktivitelere engel olabilecek kadar şiddetli. Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS' de tek başına bir Seviye 5, diğerleri 0 veya 1 ya da daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları.
6	Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. Genel FS eşdeğerleri birden çok FS' de 3 veya daha fazla seviye kombinasyonu).
6,5	Dinlenmeden 200 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. Genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 veya daha fazla seviyede bozukluk kombinasyonları).
7	Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; Standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de Seviye 4+ kombinasyonlarıdır; (çok nadiren, tek başına piramidal Seviye 5).
7,5	Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyaç olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de Seviye 4).
8	Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir; genellikle kollarını etkin kullanabilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle 4+ seviyelerin kombinasyonları).
8,5	Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kolların bir miktar etkili kullanabilir. Bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir. Genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle Seviye 4+ kombinasyonları.
9	Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir. Genel FS eşdeğerlerinin çoğu Seviye 4+ kombinasyonları).
9,5	Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz. Genel FS eşdeğerleri hemen hepsi Seviye 4+ kombinasyonları).
10	MS' e bağlı ölüm.

EK-5: Yorgunluk Şiddeti Ölçeği (FSS)

Yorgunluk Şiddet Ölçeği The Fatigue Severity Scale (FSS)

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih:/...../.....

Bugün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz

Puanlamaya Ait İfadeler		
1. Kesinlikle katılmıyorum	3. Katılmama eğilimindeyim	5. Katılma eğilimindeyim
2. Katılmıyorum	4. Kararsızım	6. Katılıyorum
		7. Kesinlikle katılıyorum

1	Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
2	Egzersiz yapmak beni yoruyor.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
3	Kolay yorulurum.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
4	Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
5	Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
6	Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
7	Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
8	Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3(üç) şikâyetten biridir.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
9	Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşantıma etkiler.	Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	

Krapp GH, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg RD (1980) Arch Neurol. 1989 Oct;46(10):105-3