

TEDAVİ GÖREN MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA  
BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

MERVE U MAY CANDAŞ DEMİR

İŞIK ÜNİVERSİTESİ  
2017

TEDAVİ GÖREN MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA  
BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

MERVE U MAY CANDAŞ DEMİR

Maltepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, 2014  
Işık Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Klinik Psikoloji Yüksek Lisans Programı, 2017

Bu tez, Işık Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü'ne Yüksek Lisans (MA) derecesi ile sunulmuştur.

İŞIK ÜNİVERSİTESİ  
SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
KLİNİK PSİKOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

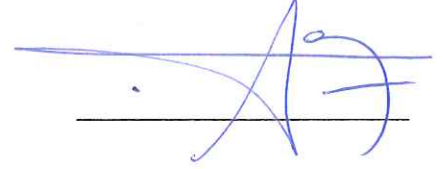
TEDAVİ GÖREN MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA BİLİŞSEL  
İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

MERVE U MAY CANDAŞ DEMİR

ONAYLAYANLAR:

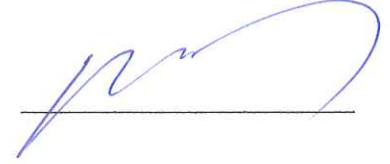
Prof. Dr. Feryal Çam Çelikel  
(Tez Danışmanı)

Işık Üniversitesi



Prof. Dr. Ömer Saatçioğlu

Işık Üniversitesi



Prof. Dr. Duran Çakmak

Arel Üniversitesi



ONAY TARİHİ: 17.01.2017

# EVALUATION OF COGNITIVE FUNCTIONS IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS UNDER TREATMENT

## Abstract

**The Statement of Problem:** Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory disease of the central nervous system. Cognitive impairment and depression are the most common psychiatric symptoms. Cognitive impairment is evident in 40-65% among MS patients and it is most common in memory, attention and information processing functions. Dalfampridine has been approved for the symptomatic treatment of gait disorders in patients with MS. It is possible that dalfampridine could improve the cognitive functions, as well. The aim of this study is to examine the effects of dalfampridine treatment on cognitive functions.

**Method:** Twelve MS patients, who were on follow-up at the Neurology Outpatient Clinic of Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, were recruited for the study. All were planned to start on dalfampridine and were applied the following neuropsychological tests at baseline (pretest) and at the 10<sup>th</sup> week (posttest) of the treatment. The cognitive functions were assessed using the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), Benton Judgement of Line Orientation Test (JLO), Word List Generation (WLG), Auditory Verbal Learning Test, Stroop Color Word Interference Test (ST), Symbol Digit Modalities Test (SDMT). The Center of Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were also applied. All pre- and post- treatment measures were compared.

**Results:** The mean age of the sample (7 females, 5 males) was 42,75±10,58. At the 10<sup>th</sup> week of treatment significant improvements were observed at the SDMT (p=0,005), PASAT 3'' (p=0,009), PASAT 2'' (p=0,033), JLO (p=0,01), WLG (p=0,003), 9 HPT Dominant hand right (p=0,005), T25FW (p=0,007) and two subcategories of Stroop II (p=0,002), Interference (p=0,005).

**Conclusion:** Dalfampridine shows promising results in improving cognition in MS patients. Future studies with larger samples and longer follow-ups are needed in order to evaluate the effects of dalfampridine treatment on cognitive functions in MS patients.

Key words: Multiple sclerosis, cognitive functions, dalfampridine, depression, neuropsychological assessment.



# TEDAVİ GÖREN MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## Özet

**Problemin Tanımı:** Multipl Skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin inflamatuvar bir hastalığıdır. Bilişsel yıkım ve depresyon MS’de en sık görülen psikiyatrik tablolardır. Bilişsel yıkım MS’li hastaların %40-65’ini etkiler ve sıklıkla bellek, dikkat ve bilgi işleme süreçlerinde gözlenir. Dalfampiridin MS tanılı hastalardanda yürüme bozukluklarının semptomatik tedavisinde kullanılmak üzere onay almış farmakolojik bir ajandır. Bu farmakolojik ajanın aynı işleyiş ile bilişsel yıkım tedavisinde kullanılması mümkündür. Bu çalışmanın amacı, dalfampiridin tedavisinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini incelemektir.

**Yöntem:** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği’nde takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan MS tanılı ve dalfampiridin başlanması planlanan 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesinde (ön test) ve 10. haftanın sonunda (son test) olmak üzere toplam iki kez belirli nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Bilişsel işlevlerin değerlendirmesi için Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit (MSFC), Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT), Sözel Akıcılık Testi (WLG), Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi, Stroop Test (ST) ve Sembol Sayı Modaliteleri Testi (SDMT) kullanıldı. Depresyon CES-Depresyon Ölçeği (CES-D) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) ile ölçüldü. Hastaların tedavi öncesi puanları tedavi sonrası puanları ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 12 hastadan 7’si kadın, 5’i erkekti ve yaş ortalaması  $42,75 \pm 10,58$  idi. Dalfampiridin tedavisi alan hastaların 10 hafta sonra SDMT ( $p=0,005$ ), PASAT 3’’ ( $p=0,009$ ), PASAT 2’’ ( $p=0,033$ ), ÇYBT ( $p=0,01$ ), WLG ( $p=0,003$ ), 9 HPT Dominant El Sağ ( $p=0,005$ ), T25FW ( $p=0,007$ ) ve Stoop alt testlerinden Stroop II ( $p=0,002$ ) ve Enterferans ( $p=0,005$ ) testlerinde anlamlı gelişme gözlenmiştir.

**Sonuç:** Dalfampiridin tedavisinin MS tanılı hastaların yaşadıkları bilişsel bozuklukta olumlu etkilere sahip olabileceği düşünülmüştür. Bu tedavinin MS tanılı hastalar üzerindeki etkisini araştırmak için daha uzun takipli ve daha büyük hasta örneklemelerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, bilişsel işlevler, dalfampiridin, depresyon, nöropsikolojik değerlendirme.



## **Teşekkür**

Tez danışmanım Prof. Dr. Feryal Çam-Çelikel'e, lisans eğitimim boyunca mesleki temelleri sağlayan T.C. Maltepe Üniversitesi'ndeki değerli hocalarım Öğr. Gör. Meral Bozdemir, Yrd. Doç. Dr. Kuntay Arcan, Doç. Dr. Hıdır İlyas Göz, Doç. Dr. Güncel Önkal, Doç. Dr. Ahu Tunçel-Önkal ve gösterdiği hassasiyetle bana psikolojinin yolunu açan değerli Prof. Dr. Şahin Karasar'a, psikoloji biliminde insan sevgisi ve sabrın önemini bana somut bir şekilde gösteren, tezim için ışık olan Prof. Dr. Öget Öktem-Tanör'e, sonrasında alanda sahip olduğu fikirlerini ve çalışmanın yürütülmesinde desteğini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Murat Kürtüncü'ye, tez süreci boyunca karşılaştığım zorluklarda çözüm olan ve motivasyon sağlayan arkadaşlarım ve değerli dostum Psk. Gizem Şahin'e, eğitim hayatım boyunca yaşadığım tüm zorlukları paylaşan başta annem Figen Candaş ve babam Hakan Candaş olmak üzere tüm ailem'e, son olarak her zaman yanımda olan değerli eşim Emre Demir'e sonsuz teşekkür ederim.

Merve Umay CANDAŞ DEMİR

İstanbul, 2017

## İçindekiler

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>BÖLÜM 1</b> .....	<b>1</b>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Multipl Skleroz ve Bilişsel Bozukluk.....	1
1.2. Araştırmanın Önem.....	2
1.3. Araştırmanın Amacı.....	3
1.4. Araştırmanın Hipotezi.....	3
<b>BÖLÜM 2</b> .....	<b>4</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Multipl Skleroz.....	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Etyoloji.....	7
2.1.4. Fizyopatoloji.....	7
2.1.5. Tanı Kriterleri ve Seyir.....	8
2.1.6. Tedavi.....	9

2.2. Multipl Skleroz'da Bilişsel Bozukluk.....	11
2.2.1. Tanım ve Tarihçe.....	11
2.2.2. Etyopatogenez.....	11
2.2.3. Hasta Üzerine Etkisi ve Nöropsikolojik Belirtileri.....	12
2.2.4. Bilişsel Bozukluğun En Çok Etkilediği Alanlar ve İşlevleri.....	12
2.2.5. Bilişsel Bozukluk Değerlendirmesi/Kullanılan Envanterler.....	13
2.2.6. Multipl Skleroz'da Bilişsel Bozukluk Tedavisi.....	15
2.3. Multipl Skleroz'da Duygudurum Bozuklukları.....	17
2.4. Multipl Skleroz'da Yorgunluk, Yürüme ve Denge Bozuklukları.....	19
2.5. Multipl Skleroz'da Dalfampiridin Tedavisi.....	21
<b>BÖLÜM 3.....</b>	<b>24</b>
<b>YÖNTEM .....</b>	<b>24</b>
3.1. Araştırmanın Yöntemi.....	24
3.2. Veri Toplama Araçları.....	25
3.2.1. Sosyodemografik Bilgi Formu.....	25
3.2.2. Çalışmada Kullanılan Nöropsikolojik Testler.....	25
3.2.2.1. Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem-SBST).....	25
3.2.2.2. Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT).....	26
3.2.2.3. Sözel Akıcılık Testi (WLG).....	26
3.2.2.4. Sembol Sayı Modaliteleri Testi (SDMT).....	27
3.2.2.5. Stroop Renk Sözcük Enterferans Tesi (ST).....	27
3.2.3. Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit (MSFC).....	28
3.2.3.1. Adımlı İşitsel Seri Ekleme Testi (PASAT).....	28

3.2.3.2. 9-Delikli Peg Testi (9-HPT).....	28
3.2.3.3. 25 Adım Yürüme Testi (T25FW).....	29
3.2.4. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ).....	29
3.2.5. CES-Depresyon Ölçeği (CES-D).....	29
3.3. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz.....	29
<b>BÖLÜM 4.....</b>	<b>31</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
4.1. Demografik Bilgilerin Değerlendirilmesi.....	31
4.2. Klinik Verilerin Değerlendirilmesi.....	31
4.3. Öktem-SBST Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	33
4.4. ÇYBT Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	37
4.5. Stroop Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	38
4.6. WLG Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	39
4.7. Depresyon Ölçeklerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	41
4.8. MSFC Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	46
<b>BÖLÜM 5.....</b>	<b>50</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>50</b>
<b>BÖLÜM 6.....</b>	<b>56</b>
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>56</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	
<b>EKLER</b>	
EK A: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ)	
EK B: Epidemiyolojik Çalışmalar Merkezi Depresyon Ölçeği (CES-D)	

EK C: Sosyodemografik ve Tıbbi Bilgi Formu

EK D: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ÖZGEÇMİŞ



## TABLULAR LİSTESİ

Tablo1. Demografik Bilgiler.....	31
Tablo 2. Hastaların Bilgileri.....	32
Tablo 3. Hastaların Nöropsikolojik Test Değerleri.....	33
Tablo 4. Öktem-SBST Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi.....	34
Tablo 5. Öktem-SBST Sütun Grafiği.....	35
Tablo 6. Cinsiyete Göre Öktem-SBST Puanları Karşılaştırması.....	36
Tablo 7. ÇYBT Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi.....	37
Tablo 8. ÇYBT Sütun Grafiği.....	37
Tablo 9. Stroop Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi.....	38
Tablo 10. Stroop Sütun Grafiği.....	39
Tablo 11. WLG Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi.....	40
Tablo 12. WLG Sütun Grafiği.....	41
Tablo 13. Depresyon ve Anksiyete Ölçeklerine Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi..	41
Tablo 14. Depresyon ve Anksiyete Ölçekleri Sütun Grafiği.....	42
Tablo 15. CES-D İle EDSS Skorlarına Arasındaki İlişki Analizi.....	43
Tablo 16. CES-D İle Öktem-SBST Puanlarının Karşılaştırması.....	44
Tablo 17. CES-D ile WLG Puanlarının Karşılaştırılması.....	45
Tablo 18. CES-D İle Cinsiyet Arasındaki İlişki.....	46
Tablo 19. CES-D ile Hastalık Süresi Arasındaki İlişki.....	46
Tablo 20. MSFC Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi.....	47



## KISALTMALAR LİSTESİ

MS: Multipl Skleroz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

BB: Bilişsel Bozukluk

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite

ÇYBT: Çizgi Yönünü Belirleme Testi

WLG: Sözel Akıcılık Testi

SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi

PASAT: Adımlı İşitsel Seri Ekleme Testi (Paced Auditory Serial Addition Test)

HADÖ: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

CES-D: Epidemiyolojik Çalışmalar Merkezi Depresyon Ölçeği

RRMS: Atak ve İyileşmelerle Giden MS (Relapsing Remitting MS)

SPMS: İkincil İlerleyici MS (Sekonder Progresif MS)

RPMS: Yineleyici İlerleyici MS (Progresif Relapsing MS)

PPMS: Birincil İlerleyici MS (Primer Progresif MS)

EDSS: Expanded Disability Status Scale- Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası

KİS: Klinik İzole Sendrom

İMT: İmmünmodülatör Tedavi

T25FW: 25 Adım Yürüme Testi

9-HPT: 9-Delikli Peg Testi (9-Hole Peg Test)

BRB-N: Kısa Tekrarlanabilir Batarya (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests)

MACFIMS: Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis

ANAM: Otomatik Nöropsikolojik Değerlendirme Ölçeği (Automated Neuropsychological Assessment Metrics)

BICAMS: MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (Brief International Cognitive Assessment for MS)

MOCA: Montreal Cognitive Assessment

# BÖLÜM 1

## GİRİŞ

### 1.1. Multipl Skleroz ve Bilişsel Bozukluk

Multipl Skleroz (MS), Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'nde yaygın olarak görülen, çoğunlukla genç erişkin kadın nüfusu etkileyen, relaps ve remisyon dönemleri ile seyreden, otoimmün, demiyelinizan, inflamatuvar bir hastalıktır. Tanısı sıklıkla 15-50 yaş aralığında konulur ve ortalama yaş 30'dur (Murray, 2005). Semptomların 15 yaş öncesinde ve 50 yaş sonrasında tanımlanması oldukça az görülen bir durumdur. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla iki kat daha fazladır (Eraksoy, 1999).

MS tanımı ilk olarak 19. yüzyılda Fransız nörolog Charcot tarafından yapılmıştır (Murray, 2005). Hastalarda MSS'nin tutulan bölgesiyle ilişkili olarak motor, görsel, somatosensoriyal, psikiyatrik ve bilişsel bozukluklar olarak çeşitli semptomlara rastlanılabilir (İdiman, 2004). Hastalığın en yaygın semptomları arasında duyuusal bozukluklar (optik sinirlerde bozukluk, ağrı, duyu kaybı, karıncalanma vb.), sinir iletimi bozukluğu (hipertoni, aşırı refleks), denge bozuklukları (el ve ayaklarda kas kaybı neticesinde gelişen güçsüzlük, yürüme güçlüğü) vardır (Tülek, 2007).

19. yüzyılda tanımlanmasına rağmen etyolojisinin bugüne dek aydınlatılamamış olması dikkat çekmektedir. Yapılan araştırmalarda hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de rol aldığı ortaya konmuştur (Tunalı, 2004). Kesin tedavisi bulunmamakla beraber atak sıklığını azaltan veya şiddetini düşüren, bilişsel yönden koruyucu özelliğe sahip atak tedavileri, semptomatik tedaviler ve hastalık seyrini etkileyen tedaviler (immünmodulatuar/immüsupresif tedaviler) mevcuttur (Akman-Demir, 2010).

Bilişsel bozukluk (BB) ve psikiyatrik bozuklukların MS tanılı hastalardanda görülen ve hastaların yaşam kalitelerini ciddi ölçüde etkileyen problemler olduğu bilinmektedir. Psikopatolojik semptomların MS'in tanımlanmasından bu yana hastaların hayatında önemli yer tuttuğu gerçeği ortaya konmuştur ancak asıl katkı

bilişsel bozuklukların ortaya konmasıyla sağlanmıştır (Calabrese, 2006). BB hastaların %40-65'ini etkilemekte ve en sık olarak bellek, dikkat, bilgi işleme hızı ve yürütücü işlev fonksiyonlarında görülmektedir (Lanz ve ark., 2006). MS'de en sık görülen psikiyatrik bozukluk ise %27-54 görülme sıklığı ile depresyondur (Minden ve Schiffer, 2006).

MS'te BB tedavisinde glatiramer asetatın ve interferonların bilişsel durumu düzeltici etkisi araştırmalarda ortaya konmaktadır (Patti ve ark., 2010). Ancak buna rağmen BB ile ilişkili pek çok etmen olması sebebiyle tüm bu etmenlerin ve hastalığın tedavisi daha öncelikli ve mümkündür. Ne yazık ki BB üzerinde etkin bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Rehabilitasyon, MS'de bilişsel bozuklukların giderilmesinde sık kullanılmakla beraber bilişsel rehabilitasyon nadir de olsa hastaların fayda görmesi sebebi ile tercih edilmemektedir (Akpınar ve Gündüz, 2011).

MS, MSS'nin hem beyaz hem de gri cevherinde imha ve aksonal miyelin kılıfında yıkım ile karakterize bir hastalıktır. Erken dönem belirtilerinin aksonal demiyelinizasyon ve sinir iletiminin tamamen bloke olması sonucu olduğuna inanılmaktadır (Korenke ve ark., 2008). Dolayısıyla MS ilerleyen yıllarda kalıcı özürüllüğe sebep olabilmektedir. Yürüme güçlüğü bu özürüllük nedenlerinin başında yer almaktadır. 15 yıllık hastaların yaklaşık olarak yarısında değişik şiddetlerde yürüme güçlükleri ortaya çıkmaktadır (Ertekin ve ark., 2012). Yürüme güçlüğü hastaların günlük aktivitelerinin ve yaşam kalitesinin ciddi şekilde düşmesine neden olabilmektedir.

Dalfampiridin, MS tanılı hastalardanda yürüme güçlüğü'nün semptomatik tedavisinde kullanılan bir moleküldür. Bu molekül voltaj kapılı potasyum kanallarını bloke ederek nöral iletimin artmasını ve aksiyon potansiyellerinin süresinin uzamasını sağlar (Korenke ve ark., 2008). Her ne kadar yürüme güçlüğü'nde kısmi düzelmelere neden olması sayesinde tedavi endikasyonu almış olsa da, son yıllarda yapılan çalışmalarda motor olmayan belirtiler açısından da hastalarda düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (Pavsic ve ark., 2015, Ruck ve ark., 2014, Triche ve ark., 2016). Bunlar içinde optik sinirdeki ileti hızını arttırması, kronik yorgunluğu azaltması, görme keskinliğini arttırması sayılabilir.

## **1.2. Araştırmanın Önemi**

Bilişsel bozukluk ve psikiyatrik bozukluklar, hastaların hastalıklarından dolayı yaşadıkları olumsuzluklarla baş edebilmeleri noktasında motivasyonlarını ve yaşam güçlerini düşüren durumlardır. Hastalar, MS'in getirdiği pek çok zorlukla mücadele ederken, bilişsel işlevlerinde ve duygudurumlarında yaşadıkları bozukluklar, onların içinde buldukları durumu daha da zorlaştırmaktadır. MS'de komorbiditesi en çok olan depresyon ve bilişsel bozukluk MS'in istenmeyen ama doğal olarak yaşananları tarafıdır. Ülkemizde depresyonu primer olarak yaşayan insanlara dahi gereken tedavi ulaştırılamazken, MS hastalığına komorbid gelişen depresyon ve bilişsel yıkım hiçbir şekilde MS tedavisinin muhataplarından biri olamamaktadır. Buna karşın MS tanılı hastaların yaşadıkları MS semptomları ile mücadelede, depresyon ve bilişsel yıkımın tedavisi birincil basamak tedaviler arasında olmalıdır. Psikiyatrik konsültasyon, psikolog desteği ve bilişsel rehabilitasyonlar MS için zorunlu tedavi aşamaları haline getirilmelidir. Bu amaç için öncelikli adım ise MS semptomlarına yönelik yapılan nörolojik tedavilerin duygudurum ve bilişsel işlevler üzerinde etkinliğinin saptanmasıdır. Dalfampiridin tedavisinin MS tanılı hastalarda BB tedavisinde kullanılmasına yönelik yapılmış araştırmalar incelendiğinde ülkemizde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yabancı literatürde ise dalfampiridin tedavisinin uzun ve kısa süreli etkilerinin incelendiği çalışmalarda hastalık sebebiyle bozulmuş olan bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkisinin olduğu görülmektedir (Pavsic ve ark., 2015, Ruck ve ark., 2014, Triche ve ark., 2016).

### **1.3. Araştırmanın Amacı**

Araştırmanın amacı, ülkemizde dalfampiridin tedavisi gören MS tanılı hastaların bilişsel işlevlerini çeşitli nöropsikolojik envanterler ile değerlendirmek, bu tedavinin etkinliğini nöropsikolojik alanda ortaya koymak ve bunun sonucunda da BB tedavisine yönelik katkı sağlamaktır.

### **1.4. Araştırmanın Hipotezi**

Araştırmamızın hipotezi, yürüme bozukluğu yaşayan MS tanılı hastaların almış oldukları dalfampiridin tedavisinin, yine aynı hasta grubunda sıklıkla görülen bilişsel bozukluklar üzerinde olumlu etkisi olduğu yönündedir.

## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. Multipl Skleroz

##### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Multipl Skleroz, MSS'nin otoimmün, inflamatuvar, miyelin ve akson hasarı ile karakterize kronik bir hastalığıdır (Ünal ve ark., 2013).

Geçmişte baktığımızda uyuşma, baş dönmesi, görmede bulanıklık, yetilerde çöküş epizotları ile görülen ve yavaş gelişen felç belirtilerine sahip insanlar vardı. Bu insanlar zaman içinde baston aracılığı ile yürümeye başlamışlar, yardımsız yürüyemez hale gelmişlerdi. Yıkım süreci yıllar sürmekteydi. 18. yüzyılda fizikçiler üç kategori oluşturdu; romatizma hastalıkları, yapısal zayıflık, parapleji. En sonunda ilerleyici tabloya sahip bu felç durumu için parapleji terimini üzerine karar kıldılar. Paris'ten, Viyana'dan, Berlin'den birçok klinisyen bu bozukluğun pek çok tanımını ortaya koymuşlardır. 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren olgu sayısı artmış ve vaka bildirimleri olarak tarif edilmeye başlanmıştır. Bu tarifler sık olarak genç erişkinlerde rastlanılan, tekrarlayan, öngörülemeyen nörolojik belirtiler gösteren şeklindedir (Murray, 2005). 1868'de Paris Salpetriere Hastanesi'nden Jean-Martin Charcot hastalığı sınıflandırıp diğerlerinden ayırarak Fransızca "Sclerose en plaque disseminee" olarak adlandırmış, klinik ve patolojik olarak ayrıntılı şekilde tarif etmiştir (Compston, 2005). Ortaya konan belirtiler için standart bir isimlendirme gereği hissedilmiş ve günümüzde dünya çapında kullanılan "Multipl Skleroz" teriminin çıkışı Douglas McAlpine, Nigel Compston ve Charles Lumsden tarafından 1955 yılında yayınlanan "Multiple Sclerosis" isimli kitap ile gerçekleşmiştir (Mutlu ve Akman-Demir, 2008).

MS belirtileri hastalığa özgü, belli bir yapıda değildir; MSS'de demiyelinizasyonun lokalize olduğu bölgeler ile bağlantılı olarak ortaya çıkar. Semptomların süresi

ataklarla beraber genel olarak 6-15 saat içinde gelişir (Soyuer, 2002). Serebrum tutulumunda; bellek bozukluğu, afektif bozukluk, hemiparezi, kişilik değişiklikleri, epilepsi gibi belirtiler görülebilir. Spinal kord tutulumunda; ekstremitelerde güçsüzlük, duyuşsal bozukluklar, erektil disfonksiyon, sık idrara çıkma görülür. Beyin sapı tutulumunda vertigo, ataksi, dizatri, disfaji, uyuşukluk görülebilir. Serebellum ve serebral yolların tutulumunda yürümede dengesizlik ve konuşma bozuklukları görülebilir. Optik sinir tutulumunda ise görmede bulanıklık, görme kaybı ve ağır göz hareketleri görülebilir (Eraksoy , 2009).

Yorgunluk, kuvvetsizlik, spastisite, denge ve koordinasyon bozuklukları, duyuşsal bozukluklar, dizatri ve disfaji, mobilite sorunları, bilişsel bozukluklar, mesane barsak fonksiyon bozukluğu, günlük yaşam aktivitesinde aksama, psikososyal konularda bozukluk, afektif bozukluklar belirtiler arasında sayılabilir (Soyuer, 2002). Hastalardaki bozukluklar impairment, disability ve handicap olarak sınıflandırılır. İmpairment fonksiyon bozukluğunu ifade etmek için kullanılır ve spastisite, parezi, ataksi, termor, ağrı, görme bozukluklarını içerir. Disability bu fonksiyon bozukluklarından kaynaklanan davranışın kısıtlanma durumudur ve mesane, bağırsak disfonksiyonu, iletişim bozuklukları, beslenme, giyinme, mobiliteyi içerir. Handicap ise impairment ve disability sebebiyle hastanın sosyokültürel ve cinsel yaşamının bozulmasını içerir (Türk, 1994).

MS'in tanımlanan 4 türü vardır;

Atak ve İyileşmelerle Giden MS (RRMS); akut ataklarla gelişir ve tam ya da tama yakın düzelme epizotları olur. Prognozda ilerleme yoktur. En sık görülen MS tipidir.

İkincil İlerleyici MS (SPMS); atak ve iyileşmeler ile giden sürecin sonunda prognozun kötüye gittiği ancak atakların azaldığı türüdür.

Yineleyici İlerleyici MS (RPMS); hastalığın başlangıcından itibaren sürekli olarak ataklar vardır ve ilerleme mevcuttur.

Birincil İlerleyici MS (PPMS); hastaların %10 u bu gruptadır. Seyir hızlı ya da yavaştır ancak genel olarak iyileşme kaydedilmeden hastalığın başlangıcından itibaren ilerleme söz konusu olan türüdür (Ünal ve ark., 2013, Çömez-Yılmaz, 2006, Lublin ve Reingold, 1996).

Bu dört çeşide ek olarak benign (selim) MS, hastalık başlangıcından 10 yıl veya daha uzun süre sonra bile işlevselliği tam olarak koruyabilen, ciddi sekel bırakmayan aralıklı ataklarla karakterize, düşük lezyon yükü olan bir MS türüdür (Ünal ve ark., 2013, Portaccio ve ark., 2009). Hastalığın başlangıcından 10-15 yıl sonra Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalasında (Expanded Disability Status Scale – EDSS) (Kurtzke, 1983)  $\leq 3$  veya 3,5 olan hastalar benign MS olarak tanımlanır (Amanto, 2006).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

MS dünya üzerinde yaklaşık 2,5 milyon, sadece Amerika’da 400,000 insanı etkileyen nörolojik bir bozukluktur (Lamore ve ark., 2010, Korenke ve ark., 2008).

Belirtileri genellikle 20-40 yaş arasında başlar ancak çocukluk çağında ya da 50 yaşından sonra da nadir de olsa semptomlar görülebilir (Eraksoy ve Akman-Demir, 2009). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerin yaklaşık iki katıdır. MS’in Türkiye’deki prevalansını ve insidansını inceleyen araştırma sayısı literatürde azdır. 2003 yılında Edirne’de yapılan ilk çalışmada hastalık prevalansı 33,9/100,000 olarak saptanmıştır (Çelik ve ark., 2003). İstanbul Maltepe’de yine yüz yüze ve kapı kapı gezilerek yapılan çalışmada prevalans 104,1/1000,000 olarak tespit edilmiştir (Türk Börü ve ark., 2006). MS’in soğuk iklimde daha fazla görülmesinden yola çıkılarak Türkiye’nin Kuzey Doğusu’nda, mevsimsel olarak uzun süren kış aylarının olduğu Kars’ta yapılan epidemiyolojik saha çalışmasına göre MS prevalansı 68,97/1000,000 olarak, kadın erkek oranı 4/1 olarak, hastaların yaş ortalaması da 35,1±10,2 olarak bulunmuştur (Alp ve ark., 2012).

MS coğrafi olarak çeşitlilik gösteren bir hastalık olarak bilinmektedir. Dünya üzerinde en sık görüldüğü yerler Kuzey ve orta Avrupa’dır, tropikal bölgelerde ise nadir görülür (Oksenberg ve Barcellos, 2000, Eraksoy ve Akman-Demir, 2009). Göç çalışmalarına bakıldığında ise MS prevalansının yüksek olduğu bölgelerden düşük olduğu bölgelere göç edenler; eğer yaşları 15’in altında ise hastalık görülme ihtimali göç ettikleri ülkedeki prevalansa, 15’in üstünde ise göç edilen ülkedeki prevalansa uymakta olduğu görülmüştür (Mirza, 2002).

MS kadın hastalarda ortalama olarak %10 oranında hamilelik döneminde başlamaktadır. Hastalık hamilelik için bir engel olmamakla birlikte hamilelik

sürecinde atakların azaldığı, postpartum dönemde ise oluşan atakların daha ciddi seviyede olduğuna yönelik çalışmalar literatürde belirtilmiştir (Altıntaş ve ark., 2013).

### **2.1.3. Etyoloji**

MS 1800'lü yıllarda tanımlanmasına rağmen etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Çok sayıda varsayım olmakla beraber en kuvvetlisi MS'in otoimmün nörolojik bir hastalık olduğudur (Mirza, 2002, Çömez-Yılmaz, 2006). Bu çerçevede MS plaklarının oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin de etkili olduğu söylenebilir. Çevresel etmenlere baktığımızda geçirilen enfeksiyonlar, beslenme alışkanlıkları, geçirilen kazalar, travmalar, gebelik, aşular, kimyasal ajanlar, iklim koşulları, sosyo-kültürel düzey ve mesleğin önemli olduğu görülmektedir. Genetik faktörler ise mensup olunan ırk, aile öyküsü, sahip olunan farklı otoimmün hastalıkların önemi vurgulanmaktadır (Mirza, 2002).

MS etyopatogenezini aydınlatmak için son dönemlerde çevresel faktörlere ek olarak genetik faktör etkisi de araştırılmaktadır. 2014 yılında Işık ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada FOXP3 gen polimorfizminin rolü araştırılmış, MS'e yatkınlık ile arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

### **2.1.4. Fiziopatolojisi**

MS otoimmün demiyelinizan bir hastalıktır. Güncel bilgilere göre demiyelinizan hastalıklarda miyelin kılıfı çevresel veya genetik faktörler sebebiyle bozularak hastalığın oluşmasına neden olur. Otoimmün sistemin bazı koruma parçaları miyelin bileşenlerinden birini/bir kısmını organizma için yabancı hale getirir ve immünpatolojik süreci başlatır (Karabudak, 2008). Otoimmün sistem organizmayı çok sayıda patolojiye karşı korurken kendi dokusuna karşı koruyucu tepki gösteremez. Bunun nedeni oto-reaktif lenfositlerin timusta meydana gelmeleri esnasında yok edilmesidir (Işık, 2014).

Miyelin, nöronun bir parçası olan sinir iletim hattı aksonu saran ve hızlı elektriksel iletim için gerekli olarak iki lipid tabakası ile arasında yer alan özel proteinlerden oluşan yapıdır. MSS'de miyelin, oligodendrositler tarafından oluşturulur. Bir oligodendrosit plazma membranı ile 20-40 adet aksonun miyelin kılıfını oluşturur. Miyelin hastalıkları sekonder ve primer olarak sınıflandırılabilirler. Primer miyelin

hastalıklarında etkilenen oligodendrositler ve miyelin kılıfıdır (Eraksoy ve Akman-Demir, 2009). MS, primer miyelin hastalıklarına dahildir.

MS'te miyeline ve aksona karşı dejenerasyon başlar. Demiyelinizasyon başladığında miyelin kılıfında ağırlıklı olarak bulunan demir iyonları salınımı gerçekleşir ve hidroksil radikali oluşumuna neden olur. Miyelin lipidleri hidroksil radikaline karşı dayanıksızdır. Bu radikallerin kötü etkileri ile mücadele ve oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengeyi kurmak için organizmada sağlam antioksidanlara gereksinim vardır. Çünkü oksidan-antioksidan dengesizliği oksidatif stres durumunda hastalıklara neden olmaktadır (Julien ve ark., 2006) . Hastalık ilk tanımlandığında gliyal skarların sadece beyaz cevherde geliştiği düşünülmekteydi. Ancak sonradan bilimsel gelişmeler ile gri cevheri, spinal kord ve optik sinirleri de etkilediği görülmüştür (İrkeç, 2004).

Demiyelinizasyonun arkasından remisyon dönemi gelir ve bu süreçte oligodendrositler sekel görmüş aksonları, atak sonrası gelen semptomları onarır. Ancak hastalık ilerlemesiyle miyelin kılıfı tamamen zarar görmekte, sklerotik ve gliyal skar dokusunun oluşması ile hasar giderilememektedir (Compston ve Coles, 2008).

### **2.1.5. Tanı Kriterleri, Sınıflama ve Seyir**

MS tanısı için en önemli ve vazgeçilmez unsurlar nörolojik hastalık öyküsünü almak ve muayenedir.

İlk tanı sınıflaması S. Allison (1931) tarafından yapılmış ve tipik, erken, döküstasyon yetersiz, şüpheli olarak belirlenmiştir. Sonraki aşamalarda Allison ve Miller (1954); erken, muhtemel, olası olarak belirlemiştir. Broman ve arkadaşları (1965) tanı için beyin omurilik sıvısı (BOS) sonuçlarını tanı kriterlerine eklemiştir. Yine aynı yıl Schumacher kriterleri belirlenmiştir. Young ve arkadaşları (1981) tanı koymada kolaylık için MRG incelemelerini de tanılama sürecine dahil etmişlerdir. Poser ve arkadaşları (1983) tarafından yayınlanan kriterler 2000 senesine kadar altın standart olarak kabul edildi. 2001 yılında McDonald önderliğinde toplanan komitede Poser'in kriterlerini yenileyerek McDonald kriterleri yayınlandı (Mutlu ve Akman-Demir, 2008). Son olarak 2005 yılında tanı kullanım kolaylıkları geliştirmek

amacıyla yeniden toplanan komite son kriterleri dünyaya duyurmuştur (Polman ve ark., 2005).

McDonald tanı kriterleri zamanda ve mekanda disseminasyon ilkesine dayanır. Bu ilkeye göre zaman içinde en az iki kez tekrarlayan epizotlar ve MSS'de birden fazla bölgede görülen lezyonlar olmalıdır (Ünal ve ark., 2013, Mutlu ve Akman-Demir, 2008). Son yıllarda bilişsel bozuklukların tespiti ve takibi için çok yönlü nöropsikolojik testlerin de uygulama gereği kabul edilmiştir (Çömez-Yılmaz, 2006).

Manyetik Rezonans görüntüleme MS'i düşündüren lezyonların gözlendiği MS için ilk atak sonrası Klinik İzole Sendrom (KİS) tanısı konulur (Eraksoy ve Akman-Demir, 2009).

MS prognozu EDSS ve MSFC ile takip edilir. Hastaların %80'inin başlangıçtan 15 yıl sonra EDSS'nin 3.0 puan üzerine çıktığı, %50'sinin de 6.0 ve üzerine ulaştığı, %10'unun 8.0'e ulaştığı, %2'sinin de MS sebebiyle ölümünün gerçekleştiği belirlenmiştir (Eraksoy ve Akman-Demir, 2009).

İyi prognoz için erken başlangıç olması, kadın olmak, ilk belirtilerin tek MSS lokalizasyonunu etkilemesi, başlangıçtan sonraki ilk 5 yıl az EDSS skoru, başlangıç belirtisinin duyuşsal belirtiler olması, ilk ve ikinci atak arası sürenin uzun olması, ilk iki yıl az atak geçirmesi gerekmektedir. MS nadiren doğrudan ölüm sebebidir (Eraksoy ve Akman-Demir, 2009).

#### **2.1.6. Tedavi**

MS sıklıkla üretken yaşlarda ortaya çıkan kronik bir hastalık olması sebebiyle yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. MS'te yaşam kalitesini bozan, hastanın işlevselliğini büyük oranda etkileyen semptom ve atakların tedavi edilmesi, hastanın gündelik hayata adaptasyonunun sağlanması, iş-eğitim-sosyal hayatına devam edebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

MS tedavisi başlıca üçe ayrılır; atak tedavisi, semptomatik tedavi, hastalık seyrini etkileyen tedaviler. Başlıca atak tedavisi kortikosteroidler ile yapılır. Hekimlerin öncelikli olarak dikkat edecekleri nokta hangi atağın tedavi edileceğine yöneliktir.

Geçirilen atak sonrası hastada;

-işlev kaybı varsa,

-progresyon devam ediyorsa,

-daha öncesinden sekel kaldıysa, öncelikli olarak atak tedavi edilmelidir.

Bu tedaviler için genelde, metilprednisolon, deksametazon, prednisolon, sentetik adrenokortikotrop hormon kullanılır (Akman-Demir, 2010).

Son dönem akut atak tedavisi için Halaçoğlu ve Anlar (2014) 'ın yaptıkları çalışmada metilprednisolonun MS'de atağa neden olan oksidatif stres oranını düşürdüğü görülmüştür.

Semptomatik tedaviler de süreçte önemli yer tutar. Spastisite, ağrı, ataksi, termor, yürüme bozuklukları, mesane-barsak fonksiyon bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, bilişsel yıkım, yorgunluk, afektif bozukluklar semptomatik tedavi seçenekleri ile tedavi edilir.

Hastalık seyrini etkileyen tedaviler ise immünmodulator (interferonlar, glatiramer asetat, natalizumab...) ve immünosupresif (mitoksantron, siklolofosamid, azathioprin...) olarak ayrılırlar (Akman-Demir, 2010). Bunların içinde en verimli olan ve ilk olarak onaylanan ilaç interferonlardır.

Tedavilerin yan etkileri açısından tamamen arındırılmış bir ilaç grubu bulunmamaktadır. Özellikle afektif bozukluk eğilimli hastalarda interferon kullanımı durumlarına dikkat edilmelidir. Bazı durumlarda MS ile beraber afektif bozukluklar görülebildiği gibi MS lezyonları da afektif bozukluklara sebep olabilmektedir (Akman-Demir, 2010, Keskin ve ark., 2013). Glatiramer asetat (GA)'ın farklı yan etkilerin haricinde psikiyatrik açıdan panik atak benzeri tablo oluşturma ihtimali üzerinde durulmalıdır (Johnson, 1998).

İlaç tedavisine uyum, prognoz açısından da önemlidir. Hastalığın şiddetinin tedaviye yanıt açısından önemli olması kadar, hastanın kendisinin tedavi sürecine uyum sağlaması gerekmektedir. Köşkdereioğlu ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada 219 MS tanılı hastanın immünomodulator tedaviye (İMT) uyumunu değerlendirmiş, hastaların İMT tedavisine yönelik bireyselleştirilmiş eğitim hizmeti almalarına rağmen tedaviye uyumları düşük olarak saptanmıştır (Köşkdereioğlu ve ark., 2015).

Natalizumab tedavisinin ise immünomodülatör tedavilere cevapsız, ağır ve hızlı ilerleyen, sık ataklı hastalarda etkinliği kanıtlanmıştır (Miller, 2003, Polman ve ark., 2006, Hardova ve ark., 2009). Ancak tedavi onayı aldığından bu zamana kadar çeşitli yan etkileri olmakla beraber özellikle bazı vakalarda progresif multifokal ensefalopati geliştiği görülmüş, bunun gibi ciddi yan etkiler açısından tedavi süreçleri takibe alınmıştır (Kürtüncü, 2001, Akman-Demir, 2010).

## **2.2. Multipl Sklerozda Bilişsel Bozukluk**

### **2.2.1. Tanım ve Tarihçe**

MS tanılı hastalarda BB sıklıkla görülmekle beraber hastalık sebebiyle oluşan sekeller gündelik yaşam aktivitesinde negatif etkiye, iş kaybına ve sosyal ilişkilerde bozukluğa sebep olmaktadır (Wallin ve ark., 2006). Yapılan araştırmalarda BB prevalansı %43-70 aralığında saptanmıştır ve en sık SPMS, en seyrek PPMS tipinde görülmektedir (Chiaravalloti ve DeLuca, 2008, Amanto ve Zipoli, 2003, Lanz ve ark., 2007, Feinstein, 2011). BB, MS tiplerinden en az RRMS tipinde ortaya çıkar ve diğer tiplerde de kendini gösterir (Akpınar ve Gündüz, 2011, Drake ve ark., 2006).

1877’de MS’i klinik ve patolojik olarak tanımlayan modern nöroloji dünyasının babası Charcot, hastalığın bilişsel yıkımı ile ilgili de gözlem yapmış, MS’in hafızayı belirgin şekilde azalttığını, kavramların oluşturulmasını yavaşlattığını, entellektüel ve duygusal faktörleri körelttiğini göstermiştir (Jefferies, 2006). Charcot’un bilişsel defisiti araştırmasına rağmen sonraki yıllar bu konu üzerinde fazla durulmadı (Özakbaş, 2015). İngiliz klinik nöropsikolog Langdon’a göre (2010) MS’de BB Charcot’dan sonra ilk olarak 1980’lerde araştırılmaya ve anlaşılmaya başlandı. 1990 yılı itibariyle ise MS’de bilişsel yıkımın getirdiği dezavantajlarla ilgili 200’ün üstünde yazı kaleme alınmıştır (Feinstein, 2011).

### **2.2.2. Etyopatogenez**

MS tanılı hastalarda görülen bilişsel yıkımın etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Son dönemlerde beyin görüntüleme çalışmalarının da gelişmesi ile yapılan araştırmalarda (Dineen ve ark.,2009) diskonneksiyonun ve beyin atrofisinin BB’ye neden olabileceği ortaya konmuş olup bu alandaki çalışmalar devam sürecindedir. Hastalığın lezyonlarının eskiden sadece beyaz cevheri etkilediği düşünülmesine rağmen son dönemlerde gri cevheri, optik sinirleri ve spinal kordu da

aynı oranda etkilediği bulunmuştur (İRkeç, 2004). Hastalığın progresif tipleri öncelikli olarak tüm tiplerinde hatta sonradan MS'e dönüşme ihtimali bulunan KİS tipinde bile gri cevherde lezyonlar görülmektedir (Celabrese ve ark.,2010). Yapılan çalışmalarda miyelin kılıfına karşı oluşmuş ve MS'den sorumlu tutulan T1 ve T2 lezyon yükünün bilişsel fonksiyon bozukluğunda önemli olduğu, sonraki çalışmalarda ise kortikal lezyonların da bu bozukluğa sebep olabileceği ortaya konmuştur (Celabrese ve ark.,2010, Penny ve ark.,2010).

Son dönemlerde etkinleşen Manyetik Rezonans görüntüleme teknikleri ile bulunan sonuçlara göre temporal ve frontal kortikal bölgelerin gri maddesindeki nörodejeneratif sürecin BB'ye yol açabileceği ortaya konmuştur (Aksoy ve ark., 2013).

### **2.2.3. Hasta Üzerine Etkisi ve Nöropsikolojik Belirtileri**

Her türlü bozuklukta olduğu gibi MS tanılı hastalarda görülen BB'da hastaların yaşam kalitesini etkilemekte ve hayatlarında pek çok olumsuz etkiye neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda BB olan MS tanılı hastalarda olmayanlara oranla daha fazla işsizlik ve boşanma durumlarının oluşması ihtimali olduğu, iş bulamama ve evlilik oranlarının ise daha düşük olduğu, gündelik genel ev işlerini yapmada daha zorluk yaşandığı ortaya konmuştur (Akpınar ve Gündüz, 2011, Rao ve ark., 1991, Özakbaş, 2015).

MS tanısının konması hastaya yaşamda çeşitli zorluklar getirdiği gibi nöropsikolojik etkileri de görülmektedir. Yalnızlık, yorgunluk, kronik ağrı, semptomların süresinin uzunluğu, bilişsel fonksiyon bozuklukları hastanın mücadele etmesi gereken belirli düzeyde zorluklardandır (Catanzaro ve ark., 1999, Özakbaş, 2015).

### **2.2.4. Bilişsel Bozukluğun En Çok Etkilediği Alanlar ve İşlevler**

MS tanılı hastalarda MSS'ni tutan lezyonların bulunduğu bölgelere bağlı olarak en çok görülen bilişsel bozukluklar; bilgi işleme hızı, görsel öğrenme, uzun süreli bellek, dikkat/konsantrasyon, bilişsel esneklik ve sözel akıcılıktır (Özakbaş, 2015, Feinstein, 2011, Calabrese, 2006, Akpınar ve Gündüz, 2011). Dil işlevleri, entelektüel fonksiyonlar, implisit öğrenme, konuşmayı anlama MS'de göreceli olarak korunmaktadır (Wallin ve ark., 2006, Brassington ve Marsh, 1998, Kuşçu, 2012). MS'de olan bilişsel bozulma subkortikal demans benzeri tablo sunmaktadır (Wallin

ve ark., 2006). Bu nedenle MS tanılı hastalarda ileri demans düzeyinde bozukluk görülmemektedir.

MS'de en çok bozulma bellek işlevlerindeki sekonder tipte görülen bozulmadır. Episodik bellek ve işler bellekteki bozulma diğer bellek türlerine göre daha fazladır. MS de subkortikal lokasyon gösteren plaklar sebebiyle bellekte bozulma yaşandığı düşünülmektedir (Drake ve ark., 2006). Burada görülen tabloda kayıt fonksiyonunun koruduğu, hastaların kolaylıkla yeni bilgiyi kaydedebildiği ancak kaydedilen bilgiye ulaşma ve geri çağırma sorunları yaşadıkları görülmüştür (Bilgiç, 2007). Tanıma hafızasının da geri çağırma dan daha az hasar gördüğü ortaya konmuştur (Calabrese, 2006, Kuşçu, 2012).

MS tanılı hastalarda dikkat ve bilgi işleme hızının sağlıklı kontrollere göre PASAT ile ölçüldüğü çalışmalarda hasta grubunun sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans sergiledikleri, reaksiyon sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür (Calabrese, 2006).

Bilişsel esneklik Wisconsin Kart Eşleme Tesi ile ölçülmüş ve MS hasta grubunun daha düşük performans sergilediği görülmüştür (Calabrese, 2006).

BB önceleri hastalığın son dönem belirtileri arasında görülmesine rağmen, son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda hastalığın ilk dönemlerinden itibaren görülebileceği bilgisi literatüre kazandırılmıştır (Amanto ve ark., 2010, Chiaravallotti ve DeLuca, 2008).

### **2.2.5. Bilişsel Bozukluğun Değerlendirilmesi/Kullanılan Envanterler**

MS'de bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi, spesifik olarak performanslarının ölçüleceği kapsamlı nöropsikolojik değerlendirme bataryaları ile yapılmalıdır. Bu testler bilişsel değişimi, tedavinin takibini/etkilerini, rehabilitasyon programı oluşturmak için bozukluğun karakterini, hastaların durumlarının rutin olarak kayıt altına alınması için önemlidir. Ancak ne yazık ki kapsamlı nöropsikolojik testler pahalı ve uygulanması fazlasıyla uzundur. Nöropsikologlar son birkaç yıldır daha kısa, pratik bataryalar geliştirmeye çalışmaktadır. Bu bataryalar genel olarak subkortikal hastalıklarda bilişsel bozukluklara odaklanmaktadır ve tanı tedavi aşamasında önemli yapı taşıdır (Wallin ve ark., 2006). Günümüzde MS tanılı

hastalarda bilişsel bozuklukları belirlemek ve takip için kullanılan bataryalar şunlardır;

**-Kısa Tekrarlanabilir Batarya (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests; BRB-N);** Rao ve ark. tarafından geliştirilen ve yaygın olarak kullanılan değerlendirme bataryasıdır. Uygulaması 30 dk sürmektedir. Sözel öğrenme, sözel bellek, görsel öğrenme, görsel bellek, çalışma belleği, sözel akıcılık, bilgi işleme hızı becerilerini ölçen alt testleri içermektedir (Rao ve ark., 1991, Portaccio ve ark., 2010).

**-Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS);** Consortium of MS Centers tarafından geliştirilmiştir. Alanda kullanılan en uzun bataryadır. Uygulaması 90 dk. sürer. Çalışma belleği, işleme hızı, sözel öğrenme, sözel bellek, görsel öğrenme ve görsel bellek alanlarını ölçen alt testleri içerir (Benedict ve ark., 2002).

**-Otomatik Nöropsikolojik Değerlendirme Ölçeği (Automated Neuropsychological Assessment Metrics; ANAM);** Department of Defense ve Department of Veterans Affairs araştırmacıları tarafından geliştirilmiştir. Bilişsel yıkım ile beraber motor fonksiyonları da değerlendiren 40 testten oluşmaktadır. Bu testler işe psikomotor hız, reaksiyon süresi, bilgi işleme hızı, bellek, hafızadan hesaplama, motor hız, problem çözme ve nedenselleştirme becerileri ölçülür (Wilken ve ark.,2003).

**-MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (Brief International Cognitive Assessment for MS; BICAMS);** son dönem araştırmacılar tarafından geliştirilen uygulama süresi 15 dakikadan fazla sürmeyen bilişsel fonksiyon değerlendirme testidir ve pek çok ulus kendi kullanımını için ulusal formunu geliştirmeye devam etmektedir (Langdon ve ark.,2012).

**-Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit (Multiple Sclerosis Functional Composite; MSFC);** National MS Society's Clinical Outcomes Assessment Task Force tarafından geliştirilmiştir. EDSS ile belirlenen özürülük skorunun objektif bir şekilde ortaya konması ve hasta takibinde standardı sağlamaya yardımcıdır. 25 Adım Yürüme Testi, 9 Delikli Peg Testi, PASAT alt testlerinden oluşur (Fischer ve ark.,2001).

**-Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD; Montreal Cognitive Assessment; MOCA);** Türkçeye Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği olarak çevrilen ve MOBİD kısaltmasıyla kullanılan MOCA, dikkat, yürütücü/yönetici işlevler, bellek, görsel-mekansal beceriler, dil, soyut düşünme, aritmetik alanlarında değerlendirme yapar. Uygulaması kolay ve pratiktir. Alınabilecek puan 0-30 arasında değişir. Bilişsel bozukluk için kesme noktası 21'dir. 21 puanın altında performans sergileyen hastaların bilişsel bozukluk yaşadıkları kabul edilmektedir. Normalde MS hasta grubunda kullanılan bir batarya olmamasına rağmen 2013 yılında Aksoy ve ark. 39 MS'li 20 sağlıklı üzerinde yaptığı çalışmada MOBİD'in MS tanılı hastalardanda da tarama amaçlı olarak güvenle kullanılabilceği ortaya konmuştur (Aksoy ve ark., 2013).

### **2.2.6. Bilişsel Bozukluk Tedavisi**

MS'de BB tedavisine yönelik literatürde pek çok çalışma vardır. Ancak buna rağmen henüz kesin sonuç alınan bir tedavi yöntemi konusunda ortak paydada buluşulamamıştır. Günümüzde MS'de görülen bilişsel disfonksiyonları gidermeye yönelik spesifik bir ilaç tedavisi bulunmamakla beraber farklı semptomların tedavisi için kullanılan ilaçlar ya da prognozu uygun hastalara uygulanan bilişsel disfonksiyona yönelik rehabilitasyon programları denenmektedir. Bu bölümde MS'de BB için kullanılan ilaç tedavileri ve rehabilitasyon programları açıklanacaktır. MS'de bilişsel bozukluk için semptomatik tedavinin yanı sıra hastalık seyrini etkileyen, atak sayısını ve lezyon yükünü artmasını durduran tedavilerden immünomodülatuar tedaviler (bunun içinde de interferonlar ve glatiramer asetat) önemli yer tutmaktadır (Aksoy ve ark., 2013, Özakbaş, 2011, Langdon, 2010).

MS seçici kolinerjik nöron yitimi ile alakalı bir bozukluk olmamasına rağmen BOS'da azalmış kolinerjik faaliyet bulunması ve kolinerjik yolakların miyelin kılıfının ve aksonun hasarına bağlı olarak olumsuz etkilendiği ortaya konmuştur. Bu sebeple kolinerjik nöron yitimi hastalığı olan Alzheimer'da kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri MS tanılı hastalar için de BB'da bir tedavi unsuru olarak düşünülmüştür (Akpınar ve Gündüz, 2011). Asetilkolinesteraz inhibitörü olan donepezilin bazı çalışmalarda BB üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı, bazı çalışmalarda ise az da olsa BB tedavisinde ilerleme kaydedildiği görülmüştür. Örneğin günlük 10 mg dozunda 24 hafta boyunca hastalara uygulanan donepezil

tedavisinde, hasta grubunda plaseboya göre bir fark saptanamamıştır (Krupp ve ark., 2011). Buna karşın yine 24 haftalık başka bir çalışmada öğrenme ve bellek performansında plaseboya göre az da olsa düzelme sağlandığı ortaya konmuştur (Krupp ve ark., 2004). Evlice ve ark. (2014) tarafından bildirilen unutkanlık şikayeti ile başvuran ve tanı konulan bir kortikal MS olgusunda ise 7 gün boyunca günlük 1 mg dozunda uygulanan metilprednisolon tedavisinde BB'da herhangi bir düzelme gözlenmezken daha sonra günlük 10 mg dozunda donepezil tedavisinden yarar gördüğü ve BB'un giderildiği gözlenmiştir.

Memantin, rivastigmin ve ginkgo biloba gibi ilaçların da MS ve BB için fayda sağlamadığı yönünde literatür bilgisi bulunmaktadır (Rubin, 2013).

Başka bir çalışmada psikostimülan olan amfetamin sülfatın L-isomerinin tedavide kullanıldığı ve 30 günün sonunda öğrenme, hafıza ile ilgili testlerde iyileşme olduğu saptanmıştır (Morrow ve ark., 2009). Ancak her şeye rağmen amfetaminin bağımlılık gibi önemli bir yan etkisinin olması nedeni ile ilacın BB tedavisi için kullanımının yaygınlaşması zor görülmektedir. Sonuç olarak MS'de BB tedavisi üzerine etkin bir ilaç grubu üzerine anlaşmaya varılamamıştır.

Bunun haricinde MS de bilişsel rehabilitasyonun etkileri de sık sık tartışılmaktadır. MS tanılı hastalarda dikkat, bellek, yürütücü işlevlerin tedavisi için bilişsel rehabilitasyon programları mevcuttur. Bu programlar ile özellikle öğrenme ve bellek işlevlerinde düzelme olduğu bulunmuştur (Chiaravalloti ve ark., 2009). Bilişsel rehabilitasyon, hastane ortamında bilgisayar destekli olarak uygulanabileceği gibi ev ortamında CD ile de hastalar tarafından uygulanabilmektedir.

Ülkemizde bilgisayar destekli dikkat ve bellek işlevleri üzerine yoğunlaşarak oluşturulmuş rehabilitasyon programı uygulanmış 32 hasta bilişsel rehabilitasyon öncesinde, 4. haftada ve 8. haftada BRB-N bilişsel değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Rehabilitasyon egzersizleri olarak; dikkat, dikkati sürdürme, bilgi işleme hızı, sözel bellek, görsel bellek alanlarında uygulamalar verilmiştir. Takip için belirlenen aralıklarda yapılan BRB-N sonucunda dikkati sürdürme, çalışma belleği, bilgi işleme hızı, sözel akıcılık ve sözel öğrenmede anlamlı derecede iyileşme gözlenmiştir ancak vizyospasyal öğrenme üzerinde değişiklik gözlenmemiştir (Güçlü-Altun ve ark., 2015).

Sonuç olarak MS’de BB tedavisi üzerine belirlenmiş ortak bir farmakolojik tedavi yönteminin bulunmaması klinisyenleri bilişsel rehabilitasyon programlarına yöneltmiştir. Ancak bilişsel rehabilitasyon ülkemizde nadir verilen sağlık hizmetleri arasında olması sebebiyle çok sayıda hastaya ulaşım sağlayamamaktadır. İlerleyen zamanlarda nöropsikolojik değerlendirmelerin her hastaya uygulanması, farmakolojik tedavi ile beraber rehabilitasyon programlarının yaygınlaşması, alandaki çalışmaların artması tüm bunlar için de psikologlar, psikiyatristler ve nörologlardan oluşan tedavi ekiplerinin interdisipliner yaklaşımı benimsemesi gerekmektedir.

### **2.3. Multipl Sklerozda Duygudurum Bozuklukları**

MS’de görülen ve etkisi bakımından ciddiye alınması gereken psikiyatrik bozukluklar; majör depresyon, distimi, bipolar bozukluk, panik bozukluk, anksiyete bozukluğudur (Emre ve ark., 2013). Bunların arasında depresyon, MS tanılı hastalarda sıklıkla görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir. Genel popülasyona göre görülme sıklığı üç kat daha fazladır ve MS tanılı hastalarda yaşam boyu prevalansı %20-50 oranındadır (Koch ve ark., 2015, Şen ve ark., 2015). Depresyon veya genel olarak duygudurum bozuklukları MS’de hastalık başlangıç semptomu olarak da görülebilmektedir (Keskin ve ark., 2013).

MS’de görülen depresyonun organik ve sosyal pek çok nedeni olabilir. Etiyolojisine bakıldığında hastalıkla beraber gelen sosyal stres, yetersiz sosyal destek ile beraber MSS’nin belirli alanlarına etki eden MS lezyonlarının, uygulanan tedavi için vücuda alınan ilaçların, EDSS oranının çalışmalarda öne çıktığı görülmüştür (Onat ve ark., 2015, Baklacioğlu ve ark., 2009). Yapılan görüntüleme çalışmalarında psikiyatrik semptomla rastlanılan hastaların temporal loblarında psikiyatrik semptomları olmayan MS tanılı hastalara göre daha fazla plak olduğu görülmüştür (Emre ve ark., 2013, Şen ve ark.). Etiyoloji üzerinde fikir birliğine varılamamakla beraber hastalıkla başa çıkma becerilerinden yoksunluğa, sosyal hayattan çekilmeye ve sosyal rollerde azalmaya verilen psikolojik bir tepki olarak ortaya çıktığı konusunda fikir birliği görülmektedir.

MS tanılı hastalarda mizaç, karakter özellikleri ve aleksitiminin araştırıldığı bir çalışmada, MS tanılı hastaların sağlıklı kontrollere göre aleksitimi düzeylerinin yüksek olduğu, duygularını tanıma zorluğu, dışa dönük düşüncelerini ifade etmede

sıkıntılar yaşadıkları saptanmıştır (Kuloğlu ve ark., 2013). Bu sonuçtan yola çıkarak MS tanılı hastalarda depresyonun sık görölmesinin bir nedeni olarak da duyguları yeterince ifade edememek ve iletişimde yaşanan sıkıntılar olabileceği söylenebilir.

Tüm bunların dışında MS tedavisi için kullanılan immünomodulatör, immünosupresif tedavilerin de duygudurum bozukluklarına yol açabileceği literatür bilgisi olarak ortaya konmuştur. Örneğin uygulanan interferon tedavilerinin ağırlıklı olarak ikinci veya altıncı ayında depresyona neden olabileceği belirtilmiştir (Keskin ve ark., 2013).

MS'de görölen depresyon ile yaşı, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık şiddeti gibi faktörleri araştıran çalışmalar incelenmiştir. Yaşı faktörünün depresyonu olan ve olmayan gruplarda anlamlı derecede fark oluşturmadığı görölmüştür (Soyuer ve ark., 2010, Şen ve ark., 2015). Cinsiyet faktörünün depresyon için anlamlı olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra (Patten ve ark., 2000, Hakim ve ark., 2000) son dönemlerde kadın ya da erkek olmanın depresyon tanısı alma konusunda herhangi bir fark oluşturmadığı ortaya konmuştur (Onat ve ark., 2015, Emre ve ark., 2003). Hastalık süresinin depresyon üzerinde anlamlı derecede etkisinin olduğu, hastalık süresi uzadıkça ve atak sayısı arttıkça depresyonun da arttığı sonucuna ulaşılmıştır (Şen ve ark., 2015). EDSS skoru ile depresyon arasında anlamlı fark olduğu, yüksek EDSS'nin yüksek depresyon skoruna neden olabileceği ortaya konmuştur (Baklacioğlu ve ark., 2009, Onat ve ark., 2015). Bazı çalışmalarda da EDSS'nin depresyon ile herhangi bir bağı bulunamamıştır (Soyuer ve ark., 2010, Emre ve ark., 2003).

Depresyonun kısa süreli etkisinin araştırdığı pek çok çalışma olmasına rağmen uzun süreli etkisinin araştırdığı çalışma az sayıdadır. Koch ve arkadaşlarının (2015) yaptığı sekiz yıllık bir çalışmada depresyon CES-D ile ölçölmüş, sekiz yıl süresince hastalarda depresyon oranının antidepresan tedavisine bağlı olarak sabit kaldığı ya da düzelme gösterdiği saptanmış ve MS tanılı hastalarda depresyonun mutlaka göz önünde bulundurularak antidepresan tedavisi uygulamanın önemine vurgu yapılmıştır.

Bu bilgiler ışığında MS tanılı hastalar için depresyonu kontrol altına almak ve ortadan kaldırmak pek mümkün görölmemekle birlikte, hastaların düzenli terapi desteği alarak baş etme becerilerini geliştirmeleri, sosyal desteklerini sağlamaları,

topluma dahil edilmeleri gerekmektedir. Ancak bu şekilde yaşanan depresyon hasta için olumsuz prognozun bir ögesi olmaktan çıkabilir.

#### **2.4. Multipl Sklerozda Yorgunluk, Yürüme/Denge Bozuklukları**

Yorgunluk, psikiyatrik, nörolojik ya da diğer tıbbi bozukluklarda görülen, MS'li hastalarda ise en çok karşılaşılan, en fazla özürülük yaratan, kişinin hayatın her alanında sorun yaşamasına neden olan, yaşam kalitesini düşüren semptomlardan biridir (Kaya ve ark., 2009, Soyuer ve ark., 2005). Hastaların ortalama olarak yarısında yorgunluk primer olarak ortaya çıkar (Yetik ve ark., 2012). Tanımına bakıldığında akademisyenlerin ve hastaların ayrı ayrı tanımladığı görülür. Akademisyenlere göre yorgunluk, “fiziksel ve mental enerji eksikliği, halsizlik hissi” olarak tanımlanırken hastalara göre “MS tanısı ortaya konmadan öncekinden farklı, anormal, aşırı yorgunluk hissi” olarak tanımlanmıştır (Kaya ve ark., 2009). 1998 yılında ise The Multiple Sclerosis Council of Clinical Practise Guidelines tarafından belirlenmiş ortak bir MS'te yorgunluk tanımı ortaya atılmıştır. Buna göre; “birey ya da bakım vereni tarafından algılanan ve bireyin alışlagelen aktivitelerini tamamlayamaması ile belirlenen subjektif bir fiziksel ya da mental enerji eksikliğidir” (Kumsar-Karakoç ve ark., 2009). Yorgunluk eğer hastada yeni başlamışsa ve henüz altı hafta geçmişse akut, altı haftadan daha uzun süredir deneyimleniyorsa kronik yorgunluk olarak sınıflandırılır (Üstün ve ark., 2012). Yorgunluk aynı zamanda santral ve periferik olarak gruplandırılır. Periferik yorgunluk kas güçsüzlüğü, enflamasyon veya eklem problemleri ile bağlantılıdır. Ancak MS'deki yorgunluk hastalığıdaki klasik semptomlarıyla az, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik yakınmalarla ise daha sık bağlantı otaya koyan santral yorgunluk olarak adlandırılır (Kaya ve ark., 2009). Bu anlamda yorgunluk MS'de fiziksel özürülülüğü ölçen EDSS'den çok depresyon ile ilişkilidir. Etkili depresyon tedavisinin MS tanılı hastalardaki yorgunluk semptomunun giderilmesi için önemli olabileceği düşünülebilir ve bu yönde çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yorgunluk subjektif bir semptom olduğu için açık ve net bir şekilde tanımlanması, tedavi aşamasında önemli yer tutar.

Yorgunluğun semptomatik tedavisine bakıldığında, amandatin ve modafinilin sınırlı düzeyde etkisinin olduğu, glatiramer asetat ve natalizumabın da tedavide zaman

zaman kullanıldığı bildirilmiştir (Özakbaş, 2011). Ancak üzerinde karar kılınmış bir tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır.

Yorgunluk aynı zamanda MS tanılı hastalarda yürüme ve denge problemlerinin en çok karşılaşılan nedenlerindedir. Yürüme bozukluğu hastanın işlevselliğini bozarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. MS tanısı konulduktan 15 yıl sonra hastaların yaklaşık olarak yarısında değişik şiddetlerde yürüme bozuklukları ortaya çıkmaktadır (Ertekin ve ark., 2012).

MS, akson hasarı ile beraber giden demiyelinizan bir hastalık olduğu için serebral hemisferlerde, beyin sapında ve spinal kordda plak oluşumuna bağlı olarak denge ve yürüyüş bozuklukları sık sık karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda da denge ve alt ekstremitte kas kuvveti arasında bağ olduğu, alt ekstremitte kas kuvvetinin azalması neticesinde denge sorunlarının oluşabileceği görülmüştür (Soyuer ve Mirza, 2006). Yürüme bozuklukları aynı zamanda denge ile bağlantılıdır. Denge ve yürüme bozukluklarının düşmeye sebep olması yurtdışı çalışmalarla ortaya konmakla beraber ülkemizde yapılan bir çalışmada da denge bozukluğunun MS hasta grubunda düşme riskini ciddi derecede yükselttiği ortaya konmuştur. Birbirine bağlı olarak yine aynı çalışmada düşen grupta Beck Depresyon Ölçeği ile ölçülen depresyon oranının, düşmeyen gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (Soyuer ve Mirza, 2007).

Yürüme bozukluklarının tedavisi hastanın işlevselliğinin sağlanması açısından önemlidir. Semptomatik tedavide uzun süreli araştırmalar sonucunda dalfampiridin (4-aminopyridine, fampridine) olumlu etki gösterdiği kaydedilmiştir (Özakbaş, 2011). Yine son dönemde yapılan randomize plasebo kontrollü çift kör faz II çalışmasında dalfampiridin, hastaların yürüme fonksiyonlarında iyileşme sağladığı ortaya konmuştur (Zörner ve ark., 2016). Oral tedavilerle beraber fizyoterapi programlarının yürüme becerilerinin gelişmesinde önemli derecede etkili olduğu görülmüştür. Fizyoterapi programının mümkün olduğunca hasta odaklı olması semptomların öznel yaşanması sebebi ile önemli yer tutmaktadır. Yürüme yeteneğinin yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen altı aylık bir takip çalışmasında hastaların denge ve yürüme sorunlarının pozitif anlamda etki gördüğü ve bunun da hastanın işlevselliğine olumlu yansıdığı bulunmuştur (Ertekin ve ark., 2012).

## 2.5. Multipl Sklerozda Dalfampiridin Tedavisi

Dalfampiridin (4-aminopyridine, fampridine) 2010 yılında US Food and Drug Administration (FDA) tarafından MS tanılı hastalarda motor nöron fonksiyonlarını iyileştirmek için geliştirilmiş ve yürüme bozukluğu tedavisi için onaylanmış, oral yolla alınan bir ilaçtır (Lamore ve ark., 2010, Raffel ve ark., 2014, Savin ve ark., 2016). İlacın terapötik mekanizması karmaşık olsa da genel anlamda voltaj kapılı potasyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyellerinin süresini uzatır ve MS nedeniyle demiyelinize olmuş sinir hücrelerinin aktivitesini artırır. Böylece miyelini kaybetmiş nöronlarda iletimi sağlar (Özakbaş, 2011, Savin ve ark., 2016, Lamore ve ark., 2010, Blight ve ark., 2014). Ekim 2011 tarihinden itibaren ülkemizde de özel işlem ile alınabilmektedir (Özakbaş, 2011).

Akson demiyelinizasyonu normal aksiyon potansiyelinin oluşmasını azaltan ve nöral iletimi kısıtlayan voltaj kapılı potasyum kanallarını ortaya çıkarır. Dalfampiridin molekülü, oluşan bu voltaj kapılı potasyum kanallarını tıkayarak presinaptik boşluğa normal kalsiyum akışını artırır. Nörotransmitter salınımının artması ile nöronal iletişim sağlanır ve beyinde yaşanan bu durum hastalarda kas gücü, yürüme yeteneklerinin geri gelmesi olarak gözlemlenir (Korenke ve ark., 2008).

İlacın onaydan geçmesi için pek çok klinik deneme çalışması yapılmıştır. MSFC ile ölçülerek yapılan klinik etki çalışmalarında 9-Delikli Peg ve PASAT ölçümleri sonrası anlamlı düzeyde yanıt verdikleri bulunmuştur (Savin ve ark., 2016, Blight ve ark., 2014). Goodman ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çok merkezli, randomize çift kör plasebo kontrol gruplu faz II çalışmasında günde 2 kez en fazla 20 mg ile sınırlı dalfampiridin tedavisinin yürüme hızını arttırdığı ve alt ekstremitte kas kuvveti testlerinin olumlu sonuç verdiği görülmüştür.

Klinik çalışmalar dalfampiridin en yaygın yan etkilerinin baş dönmesi, uykusuzluk, parestezi ve çeşitli öngörülebilir olumsuz durumlar olduğunu ortaya koymuştur. Goodman ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada dalfampiridin tedavisi alan hastaların %36'sında baş dönmesi ve uykusuzluk, %32'sinde parestezi, %28'inde asteni, %28'inde bulantı, %24'ünde baş ağrısı ve yine %24'ünde de tremor olduğu bildirilmiştir. Ek olarak da etkileşimlerine bakıldığında epilepsi nöbetlerini uyardığı ve nöbet eşiğini düşürdüğü rapor edilmiştir. Bunun üzerine yapılan faz III çalışmalarında genişletilmiş etkili formülasyonun (sustained-release) daha hızlı etki

eden (immediate-release) formülasyona göre epileptik kriz riskini azalttığı bulunmuştur (Patti, 2012). Günümüzde genişletilmiş etkili formülasyonu tedavi amaçlı tercih edilmektedir.

Alt ekstremitte sistemlerindeki gelişimi sağlamak gibi bir tedavi amacıyla geliştirilen dalfampiridinin aynı mekanizma ile bilişsel işlevlerde de düzelme sağlayabileceğine dair veriler bulunmaktadır. İlk olarak Smits ve arkadaşlarının (1994) 20 MS hastası ile yaptıkları randomize çift kör plasebo kontrol gruplu çalışmada dalfampiridinin bilişsel işlevler üzerine herhangi bir etkisi gösterilememiş, örneklem azlığı araştırmanın kısıtlılığı olarak bildirilmiştir. 2016 yılında Triche ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada MS tanılı hastalarda BB ölçmek için SDMT, depresyon için CES-D ve hastaların kendilerini kognisyon, mood ve yorgunluk alanında değerlendirmeleri için de Performans Skalası kullanılmıştır. Çalışmaya dalfampiridin tedavisi uygun görülen hastalar dahil edilmiş, 39 katılımcı 14 haftalık gözlenmiş, 31 katılımcı da 14 haftadan daha uzun süre gözlenmiştir. Dalfampiridine olumlu yanıt veren yürümesi gelişen hastalar ayrı olarak bölünmüştür. Çalışma sonucunda SDMT ve Performans Skalası sonuçlarında anlamlı derecede düzelme gözlenmiştir. Dalfampiridinin kısa süreli etkisini araştıran bir başka çalışmada örneklem 30 hasta olarak alınmış bu hastalara MSFC ve mood için Beck Depresyon Ölçeği uygulanmıştır. Hastalara günde iki kere 10 mg dalfampiridin tedavisi uygulandıktan 28 gün sonra performansları tekrar ölçülmüştür. Sonuç olarak sadece alt ekstremitte sistemlerini ölçen T25FW testte değil onunla beraber MSFC'nin ölçtüğü diğer alanlarda da gelişmeler gözlenmiştir. Ek olarak PASAT'ın bilişsel fonksiyon ölçümünde anlamlı bir gelişme vermediği bunun sebebinin de kontrol gruplarının olmamasına bağlanabileceği bildirilmiştir (Pavsic ve ark., 2015).

Dalfampiridinin bilişsel işlevler üzerine etkisini EDSS skorları 4.0-7.0 arasında değişen 52 hasta ile araştıran uzun süreli araştıran başka bir çalışmaya göre PASAT ile ölçülen bilişsel fonksiyonların 9-12 haftalık tedavi sonrası anlamlı derecede iyileşme gösterdiği bulunmuştur (Ruck ve ark., 2014).

Bir başka çalışmada ise tedaviden 28 gün sonra bilişsel fonksiyonlarda anlamlı derecede iyileşme olduğu SDMT ile ortaya konmuştur (Jensen ve ark., 2014).

Dalfampiridinin depresyon tedavisinde kullanılmasına yönelik yapılan çalışmalarda Beck Depresyon Ölçeği ve Hamilton Depresyon Ölçeği ile ölçülen depresyonun

anlamli düzeyde azaldığını ortaya koyulmuştur (Pavsic ve ark., 2015). Ancak 2016 yılında yapılan son çalışmaya göre CES-D ile ölçülen depresyon oranlarında dalfampiridin tedavisinden 14 hafta sonra yapılan kontrolde herhangi bir değişim saptanamamıştır (Triche ve ark., 2016).

Görüldüğü üzere dalfampiridin FDA'dan sadece yürüme bozukluğunun semptomatik tedavisinde kullanılmaya yönelik onay almış olsa da molekülün çalışma yapısı gereği MS'de görülen bilişsel işlevlerde bozukluk, yorgunluk ve depresyon tedavisinde kullanılabilmesine yönelik çalışmalar mevcuttur ve halen devam etmektedir.

Bu çalışmanın öncelikli amacı MS tanılı hastalarda görülen bilişsel yıkımın tedavisine yönelik üzerinde fikir birliğine varılabilecek bir yöntemin oluşmasına katkı sağlamak ve dalfampiridin molekülünün süreçteki rolünü ortaya koymaktır.

## BÖLÜM 3

### YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Yöntemi

Araştırmanın evreni MS tanılı hastalar olup, örnekleme İstanbul Üniversitesi İstanbul Çapa Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinde Mayıs 2016 ve Ekim 2016 arasında görülen, McDonald 2005 tanı kriterlerine göre MS tanısı alan 12 hastadan oluşmaktadır. Çalışma, FMV Işık Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Klinik Psikoloji Yüksek Lisans Programı Etik Kurul Alt Komisyonu tarafından 19.04.2016 tarihli etik kurul raporu ile onaylanmıştır. Araştırmaya katılan hastalardan Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu alınmıştır. Araştırmaya katılan hastaların nörolojik muayeneleri ve tedavi süreçlerinin belirlenmesi nörologlar tarafından yapılmıştır. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak gözden geçirilerek, hastaların toplam hastalık süreleri, ilk atak tarihleri, daha önce kullandıkları ilaçlar, psikiyatrik hastalıklarının olup olmadığı, herhangi bir psikiyatrik tedavi görüp görmedikleri ve EDSS puanları kaydedilmiştir. Rutin kontroller sırasında dalfampiridin tedavisi için uzman hekimlerin uygun gördüğü ve tedaviye başlattığı hastalardan önce bilgilendirilmiş gönüllü olurları alınmış ve sonra tedavi öncesi ve sonrasında (10 hafta) olmak üzere ön test-son testi içerecek şekilde belirli nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Tek bir uygulama yaklaşık olarak bir buçuk saat sürmüş ve tek oturumda bitirilmiştir. Prospektif desenli bu çalışmada, sonuçta her iki performans (ön test/son test) ayrı ayrı değerlendirilerek dalfampiridin tedavisinin bilişsel işlevler üzerinde nasıl bir etkiye sahip olduğu incelenmiştir.

Çalışmaya, 18-65 yaş arasında MS tanısı alan, EDSS skoru (ağır özürlülük durumunun uygulanan testlere etki edebileceği düşüncesi ile) 3.5-7 arasında olan, ağır görme ya da işitme kusuru olmayan, okuma-yazma bilen, bilişsel işlevleri etkileyebileceği için son iki ayda steroid tedavisi almamış olan ve aynı nedenle en son atak üzerinden en az üç ay geçmiş olan hastalar ile halen herhangi bir psikiyatrik tedavi almayan hastalar dahil edilmiştir.

## **3.2. Veri Toplama Araçları**

### **3.2.1. Sosyodemografik ve Tıbbi Bilgi Formu**

Araştırmacılar tarafından hazırlanan bu formda çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik ve klinik bilgilerini almak amaçlanmıştır.

### **3.2.2. Çalışmada Kullanılan Nöropsikolojik Testler**

Bilişsel bozukluğu belirlemenin en etkin yöntemi uzmanlar tarafından uygulanan nöropsikolojik testlerdir. Çalışmamızda MS tanılı hastalarda en çok etkilenen alanlar olan bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-mekansal algıyı ölçmeye yönelik bir nöropsikolojik batarya ve Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) uygulanmıştır.

Nöropsikolojik batarya dahilinde Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem-SBST), Stroop Test (ST), Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT), Sözel Akıcılık Testi (WLG) ve MSFC dahilinde ise Sembol Sayı Modaliteleri Testi (SDMT), 9-Delikli-Peg Test (9-HPT), 25 Adım Yürüme Testi (T25FW) uygulanmıştır.

#### **3.2.2.1. Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem-SBST; Auditory Verbal Learning Test)**

Rey tarafından geliştirilmiş (Rey, 1964), Öktem tarafından geçerlik güvenilirliği yapılmıştır (Öktem-Tanör, 2011). Sözel öğrenme ve bellek işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Tekrar ölçülebilirlik özelliği gereği A-B-C olarak üç adet farklı formu vardır. Bir formda 15 kelime vardır ve 10 deneme ile bu kelimeler hastalarla çalışılarak hastanın kelimeleri öğrenmesi sağlanır. 10 deneme sonunda test sonlanır ve 30-40 dakika sonra uzun süreli belleği görmek için çalışılan 10 kelimenin hatırlanması istenir. Bu 30-40 dakika içinde hastaya Öktem-SBST’de ölçülenleri manipüle edebilecek testler uygulanmamıştır.

MS hasta grubunu ayırabilen ve hastanın yaşadığı bellek bozukluğunu ortaya etkin bir şekilde koyabilen bir testtir. Öktem’e göre MS tanılı hastalar belleğe kayıt yapmada sorun yaşamayan ancak yönetici tipte karmaşık dikkat sorunu nedeniyle geri getirip hatırlama zorluğu yaşayan gruptur. MS tanılı hastalar bu anlamda dikkate sekonder bellek bozukluğu profili ortaya koyarlar (Öktem-Tanör, 2011).

Bellek işlevleri bakımından MS örnekleminde demiyelinizan plakların ak madde içinde yönetici işlevler şebekesinde bağlantı kesiklikleri yaparak karmaşık dikkatin bozulmasına neden olması ve beraberinde kayıt belleği sağlam olduğu halde geri getirme sürecini etkilemesi beklenir ve subkortikal demans benzeri tablo oluşur (Öktem-Tanör, 2011). Buna yönetici işlev tipi dikkat bozukluğuna sekonder geri getirme zorluğu da denir. Bu sebeple testin alt puanlarından Anlık Bellek, Toplam Öğrenme, Öğrenme Yanlışı, Perseverasyon, Tutarsızlık, En Yüksek Öğrenme, USB Kendiliğinden Hatırlama, USB Hatırlama Yanlışı, USB Tanıma, USB Toplam Hatırlama, USB Yanlış Tanıma arasından sadece öğrenme performansını ölçtüğü için Toplam Öğrenme, MS hasta örnekleminde sık sık karşılaşılan geri getirme zorluğunu saptamak için USB Kenliğinden Hatırlama ve sonrasında ipucu verilerek geri getirme zorluğuna rağmen kayıt işlevini ortaya koyan USB Toplam Hatırlama puanları kullanılmıştır.

#### **3.2.2.2. Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT; Benton Judgement of Line Orientation Test)**

Test, uzamsal algı ve yönelim bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılan görsel-konumsal algı testidir. Benton ve arkadaşları tarafından 1978 yılında geliştirilmiş. Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması Karakaş ve arkadaşları (2006) tarafından yapılmıştır.

Hareket algısı beraberinde açılırları ayırt edebilme becerisi dorsal parietal bölgelerin işlevidir. ÇYBT’nde “1”den “11”e kadar numaralandırılmış yönler doğru çizilmiş 11 adet çizgi vardır. Her test sayfasında üst tarafta da farklı yönler doğru çizilmiş, çeşitli uzunluklarda iki çizgi bulunur. Hastadan bu numarası olmayan ve uzunlukları farklı iki çizgiyi gözleri ile uzatarak alt taraftaki numaralı çizgilerden hangisine karşılık geleceğini bulması istenir (Öktem-Tanör, 2015).

#### **3.2.2.3. Sözel Akıcılık Testi (WLG; Word List Generation)**

WLG, karmaşık dikkat işlevlerinin, kelime haznesinin gözden geçirilmesinin değerlendirilmesinde kullanıldığı için yürütücü işlevlerin bir parçasını ortaya koyar. Broca bölgesinin ön tarafında kalan, sol frontal bölge hasarı ağırlıklı olmak üzere frontal korteksteki faaliyetlere duyarlı bir test olarak kullanılır.

Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Tumaç, 1997). Hayvan ve KAS bölümlerinden oluşmaktadır. İlk olarak hastadan bir dakika içinde mümkün olduğunda hızlı bir şekilde aklına gelen her türlü hayvan ismini yalnızca bir kere kullanmak şartı ile sayması istenir. Bu kategorik bir yaklaşımdır ve semantik akıcılığı ölçer. Hastanın söylediği kadar hayvan sayısı semantik akıcılık puanını oluşturur. Aynı hayvan ismi birden fazla kez sayıldıysa perseverasyon olarak kaydedilir ve semantik akıcılık puanına dahil edilmez. Semantik Akıcılık testi pek çok nöropsikolojik değerlendirme bataryasına dahildir ve beyin hasarını, beyin hastalıkları gibi MSS'ne etki edebilecek hastalıklarda bilişsel kusurları ortaya koymak için kullanılmaktadır (Öktem-Tanör, 2015).

KAS bölümünde ise sırasıyla K-A-S harfleri ile özel isim ve şehir ismi dışında hastadan aklına gelen her türden kelimeyi sayması istenir. Her bir harf için süre yine bir dakikadır. Birden fazla sayılan kelime perseverasyon olarak kaydedilir. Bu harf akıcılığını (leksikal akıcılığı) ölçer ve sonucunda elde edilen toplam puan, leksikal akıcılık puanını oluşturur (Öktem-Tanör, 2015).

Hasta ilk 15-20 saniyede fazlaca kelime söyleyip sonra duraksıyorsa, ikinci 30 saniyede çok az sayabiliyorsa ve iki defadan fazla olmak üzere beşer saniyelik duraksamalar yapıyorsa dikkati sürdürme becerisinde bozukluk olduğu söylenebilmektedir (Öktem-Tanör, 2015).

#### **3.2.2.4. Sembol Sayı Modaliteleri Testi (SDMT; Symbol Digit Modalities Test)**

Dikkat, vizyospasyal bilgi işleme hızı ve çalışma belleği değerlendirilir. MS'de bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için geliştirilmiş Kısa Tekrarlanabilir Nöropsikolojik Bataryanın (BRB-N) alt testlerinden biridir (Smith, 2002).

#### **3.2.2.5. Stroop Renk Sözcük Enterferans Testi (ST; Stroop Color Word Interference Test)**

Dikkati ve zihinsel kontrolü, bozucu etkilere (enterferans) direnebilme becerisini değerlendirir. Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş (Lezak, 1995) ve Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Karakaş ve ark., 1999). Renkli kelimeleri okuma (Stroop I) ve renkli kelimelerin rengini söyleme (Stroop II) bölümlerinden oluşur. Hastadan öncelikle renkli kelimeleri okuması istenir ve süre tutulur. Hasta okuma aşamasında yanlış yaptığında hızlıca doğrusu söylenerek

düzeltilir, anahtar kağıdına yanlış not alınır ve devam etmesi sağlanır. İkinci aşamada ise hastadan sadece renkli kelimelerin rengini söylemesi, kesinlikle kelimeleri okumaması istenir. Amaç hastanın çeldiricilerle baş edebilme, uygun olmayanı bastırabilme becerisini ölçmektir. Burada da hasta okurken yanlış yaparsa düzeltilerek yanlış cevap kağıdına işaretlenir. İkinci aşama sonunda da bitirme süresi not alınır.

Amaç başlangıçta okutarak hastada bir okuma eğilimi yaratmak, sonrasında renk söyleterek okuma eğilimini ne oranda bastırabileceğini ortaya koymaktır. Renk söyleme süresinden, renkli kelimeleri okuma süresinin çıkarılması ile enterferans süresi elde edilir. Bu süre bize kişinin enterferansa direncini, okuma eğilimini ketleyebilme yeteneğini gösterir (Öktem-Tanör, 2015).

### **3.2.3. Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit (MSFC; Multiple Sclerosis Functional Composite)**

MSFC ise üç alt testten oluşur: üst ekstremité fonksiyonlarını değerlendiren “9 Delikli Peg Testi”, alt ekstremité fonksiyonlarını kontrol eden “25 Adım Yürüme Testi”, anlık bellek ve bilişsel işlevleri değerlendiren “Adımlı İşitsel Seri Ekleme Testi”. MSFC dahilinde uygulanmıştır.

#### **3.2.3.1. Adımlı İşitsel Seri Ekleme Testi (PASAT)**

Yürütücü işlevlerden işitsel bilgi işleme hızını, hesaplama becerilerini ve dikkati ölçmek için kullanılmaktadır. MS’de bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için geliştirilmiş Kısa Tekrarlanabilir Nöropsikolojik Bataryanın (BRB-N) ve MSFC’nin alt testlerinden biridir. A ve B olmak üzere iki formu vardır ve standart bir ses kaydı ile uygulanır. Her bir formun iki alt testi vardır. Birinci alttestle üç saniye ara ile rakamlar tekrarlanmakta ve hastadan duyduğu sayı ile bir sonrakini toplaması beklenir. Her seferinde hasta bir önceki ile yeni sayıyı toplamalıdır (Fischer ve ark.,2001).

#### **3.2.3.2. 9-Delikli Peg Testi (9-HPT; 9-Hole-Peg Test)**

9-HPT üst ekstremité fonksiyonlarını (el ve kol), motor hızı ölçen bir testtir. Hastadan dokuz adet çiviye teker teker dokuz adet deliğe yerleştirmesi ve hemen ardından beklemeden teker teker çıkarması istenir. Bu işlem hastanın sağ ve sol eli

için ikişer kere tekrarlanır. Puanlama aşamasında ise her el için yapılan iki denemenin ortalaması alınarak her iki el için tek bir skor elde edilir (Fischer ve ark.,2001).

### **3.2.3.3. 25 Adım Yürüme Testi (T25FW; Timed 25-Foot Walk)**

25 Adım Yürüme Tesi alt ekstremite fonksiyonlarını ölçen bir testtir. Her muayenede hasta bu test ile kayıt altına altına alınması amacıyla geliştirilmiştir. Hastadan önceden belirlenmiş aralıkta yürümesi istenir. Giderken ve gelirken kaç saniye süre geçirdiği not edilerek her iki sürenin ortalaması alınır (Fischer ve ark.,2001).

### **3.2.4. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ; Hospital Anxiety and Depression Scale)**

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ), Zigmond ve ark. tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir (Zigmond ve Snaith, 1983). 14 maddeden oluşmaktadır ve maddeler iki alteste göre düzenlenmiştir. İki alt ölçek depresyon ve anksiyeteyi değerlendirmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1997 yılında Aydemir ve ark. tarafından yapılmıştır (Aydemir ve ark., 1997). Hastaların her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0, en yüksek puan 21'dir. HADÖ'nün Türkçe formunun kesme noktaları, anksiyete alt ölçeği (HAD-A) için 10, depresyon alt ölçeği (HAD-D) için 7 olarak saptanmıştır.

### **3.2.5. Epidemiyolojik Çalışmalar Merkezi Depresyon Ölçeği (CES-D; The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)**

CES-Depresyon Ölçeği 1995 yılında American National Mental Health Institute tarafından genel popülasyonda depresyonu ölçmek için geliştirilmiş, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2010 yılında Arkun Tatar ve Gaye Saltukoğlu tarafından yapılmıştır. Likert türü olan ölçek 20 maddeden oluşmaktadır ve toplam puan aralığı 0 ile 60 arasındadır. Ölçekte "Hiçbir Zaman-Nadiren (1 günden daha az)" cevabı 0, "Birazcık-Birkaç Kez (1-2 gün)" cevabı 1, "Arada Sırada-Bazen (3-4 gün)" cevabı 2, "Çokça-Çoğu Zaman (5-7 gün)" cevabı 3 olarak işaretlenir. 4., 8., 12. ve 16. maddeler ters yönlü maddelerdir. 16 ve üstündeki skorlar majör depresyona işaret etmektedir (Tatar ve Saltukoğlu, 2010).

## **3.3. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz**

Araştırmadaki verilerin analizinde SPSS v22.0 programı kullanılmıştır. Verilerin çözümlenmesinde frekans, aritmetik ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, yüzde gibi betimsel istatistiklerden faydalanılmıştır. Envanterlerin skorlarının karşılaştırılmasında  $n \leq 30$  olduğu için bağımlı t-testi'nin nonparametrik versiyonu olan Wilcoxon, bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında ki-kare ilişki analizi kullanılmıştır. Parametrik olamayan bağımsız iki ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U uygulanmıştır. Tüm istatistikler için anlamlılık düzeyi  $p \leq 0,05$  olarak kabul edilmiştir.



## BÖLÜM 4

### BULGULAR

#### 4.1. Demografik Bilgilerin Değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan MS tanılı hastaların yaş ortalaması  $42,75 \pm 10,58$  olup 22-59 arasında değişmektedir. Hastaların 7'si (%58) kadın, 5'i (%42) erkektir. Örneklem eğitim yılı ortalaması  $9,67 \pm 4,48$  olup, 6'sı (%50) ilköğretim, 4'ü (%33) lise ve 2'si (%17) üniversite düzeyinde eğitim almıştır. Hastaların 7'si (%58) evli, 3'ü (%25) bekar ve 2'sinin (%17) boşanmış/dul olduğu görülmektedir. Yalnızca 3'ü (%25) halen bir işte çalışırken, 9'u (%75) şu an çalışmamaktadır (Tablo 1). Araştırmaya katılan hastaların meslek dağılımları şöyledir: basın teknisyeni (1), mali müşavir (1), bankacı (1), toptancı (1), güvenlik görevlisi (1), emlak danışmanı (1), terzi (1), esnaf (1), ev hanımı (3), hemşire (1).

Tablo 1. Demografik Bilgiler

		Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yaş ortalaması		$42,75 \pm 10,58$	(22-59)
Eğitim yılı ortalaması		$9,67 \pm 4,48$	(5-17)
Cinsiyet	Kadın	7	58,3
	Erkek	5	41,7
Eğitim düzeyi	İlköğretim	6	50
	Lise	4	33,3
	Üniversite	2	16,7
Çalışma hayatı	Olan	3	25
	Olmayan	9	75
Medeni durum	Evli	7	58,3
	Bekar	3	25
	Boşanmış/Dul	2	16,7

#### 4.2. Klinik Bilgilerin Değerlendirilmesi

Hastalığın türüne bakıldığında, 4'ünün (%33) Birincil İlerleyici MS (PPMS), 2'sinin (%17) İkincil İlerleyici MS (SPMS), 2'sinin (%17) Yineleyici İlerleyici MS (RPMS) ve 4'ünün (%33) ise Atak ve İyileşmelerle giden MS (RRMS) olduğu görülmektedir. Hastaların 11'i (%92) immünmodülatör ilaç kullanırken, sadece 1'inin (%8) ilaç kullanmadığı, 7'sinin (%70) geçmişte psikiyatrik bir hastalık geçirmediği ve 6'sının (%60) halen devam eden bir psikiyatrik hastalığının olmadığı bilgisi alınmıştır. Ayrıca en son atak şiddetinin durumu incelendiğinde hastaların 2'sinin (%18) ağır, 6'sının (%55) orta şiddette ve 3'ünün (%27) ise hafif şiddette atak geçirdiği belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Hastalık Bilgileri

		Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Hastalığın türü	PPMS	4	33,3
	SPMS	2	16,7
	RPMS	2	16,7
	RRMS	4	33,3
Geçmişte psikiyatrik hastalık	Var	3	30,0
	Yok	7	70,0
Halen psikiyatrik hastalık	Var	4	40,0
	Yok	6	60,0
En son atak şiddeti	Ağır	2	18,2
	Orta	6	54,5
	Hafif	3	27,3

PPMS: Birincil İlerleyici MS; SPMS: İkincil İlerleyici MS; RPMS: Yineleyici İlerleyici MS; RRMS: Atak ve İyileşmelerle Giden MS

Araştırmaya katılan hastalardan 11'i değerlendirildikleri sırada ilaç kullanmakta idi. Kullandıkları ilaçlar; aylık pulse, metilprednizolon, selektif immünoşüpresanlar, azatioprin, siklofosfamid, dinterferon beta ve natalizumab idi. Yalnızca bir hasta herhangi bir ilaç MS nedeniyle herhangi bir ilaç almamaktaydı.

Çalışmaya katılan hastaların Öktem-SBST, ÇYBT, Stroop, WLG, MSFC, CES-D ve HADÖ puanları ortalama ve standart sapma değerleri ile aralıkları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Nöropsikolojik Test Değerleri (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

		Ön test		Son test		p
		Ortalama±SS	Aralık	Ortalama±SS	Aralık	
Öktem-SBST	Toplam Öğrenme	96,75±17,04	60-112	99,33±28,23	42-138	0,48
	USB Kendiliğinden Hatırlama	10,17±4,02	0-15	8,75±3,6	2-14	0,095
	USB Toplam Hatırlama	14,92±0,29	14-15	14,92±0,29	14-15	1,000
ÇYBT		14,75±3,77	6-21	22,25±4,54	11-27	<b>0,010*</b>
Stroop	STROOP I (sn)	45,67±15,19	30-79	46,83±17,1	25-80	0,753
	STROOP II (sn)	125,17±47,39	65-207	95,17±33,01	60-170	<b>0,002*</b>
	Enterferans (sn)	79,5± 9,04	29-151	52,92±22,59	26-104	<b>0,005*</b>
WLG	Hayvan	15,5±7,21	Nis.27	17,92±8,15	5-33	0,125
	KAS	24,08±11,35	Eyl.42	32,67±15,25	10-57	<b>0,003*</b>
Depresyon ve Anksiyete	CES-D	22,33±11,02	7-41	17,25±11,58	3-40	0,099
	HADÖ/HAD-A	6,42±4,14	0-12	5,92±3,29	0-10	0,535
	HADÖ/HAD-D	7±4,67	0-16	5,83±5,44	0-18	0,284
MSFC	SDMT	23,58±11,15	7-43	27,83±10,52	13-47	<b>0,005*</b>
	PASAT 3"	23,58±7,26	8-37	29,5±10,33	10-49	<b>0,009*</b>
	PASAT 2"	19,75±8,49	4-29	25±9,48	8-40	<b>0,033*</b>
	T25FW (sn)	14,36±13,05	5-46	10,59±9,31	5-32,5	<b>0,007*</b>
	9-HOLE PEG (Sağ) (sn)	32,67±8,04	22,5-48	28,5±6,06	17,5-39	<b>0,005*</b>
	9-HOLE PEG (Sol) (sn)	44,38±29,87	21-133	37,13±17,24	23-85	0,068

Öktem-SBST: Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi; ÇYBT: Çizgi Yönünü Belirleme Testi; MSFC: Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit; USB: Uzun Süreli Bellek; Stroop I: Renkli Kelimeleri Okuma; Stroop II: Rengini Söyleme; WLG: Sözel Akıcılık; T25FW: 25 Adım Yürüme Testi

\* p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı fark

### 4.3. Öktem-SBST Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastaların ön test-son test puanlarının karşılaştırmaları Tablo 4'de verilmektedir. Öktem-SBST'de ön test-son test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir.

Tablo 4. Öktem-SBST Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Wilcoxon Signed Ranks Test

		n	Sıra ort.	Sum of Ranks
Toplam Öğrenme (son test-ön test)	Negative Ranks	4 <sup>a</sup>	7,50	30,00
	Positive Ranks	8 <sup>b</sup>	6,00	48,00
	Ties	0 <sup>c</sup>		
USB Kendiliğinden Hatırlama (son test-ön test)	Negative Ranks	8 <sup>d</sup>	7,50	60,00
	Positive Ranks	4 <sup>e</sup>	4,50	18,00
	Ties	0 <sup>f</sup>		
USB Toplam Hatırlama (son test-ön test)	Negative Ranks	1 <sup>g</sup>	1,50	1,50
	Positive Ranks	1 <sup>h</sup>	1,50	1,50
	Ties	10 <sup>i</sup>		

<sup>a</sup>Toplam Öğrenme (son test) < Toplam Öğrenme (ön test); <sup>b</sup>Toplam Öğrenme (son test) > Toplam Öğrenme (ön test); <sup>c</sup>Toplam Öğrenme (son test) = Toplam Öğrenme (ön test); <sup>d</sup>USB Kendiliğinden Hatırlama (son test) < USB Kendiliğinden Hatırlama (ön test); <sup>e</sup>USB Kendiliğinden Hatırlama (son test) > USB Kendiliğinden Hatırlama(ön test); <sup>f</sup>USB Kendiliğinden Hatırlama (son test) = USB Kendiliğinden Hatırlama (ön test); <sup>g</sup>USB Toplam Hatırlama (son test) < USB Toplam Hatırlama (ön test); <sup>h</sup>USB Toplam Hatırlama (son test) > USB Toplam Hatırlama (ön test); <sup>i</sup>USB Toplam Hatırlama (son test) = USB Toplam Hatırlama (ön test)

Toplam Öğrenme puanı için son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 4 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 8 hasta vardır. Ön test-son test sıraları eşit olan (ties) hasta yoktur.

USB Kendiliğinden Hatırlama puanı için son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 8 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 4 hasta vardır. Ön test ve son test sıraları eşit olan (ties) hasta yoktur.

USB Toplam Hatırlama puanı için son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 1 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 1 hasta vardır. Ön test ve son test sıraları eşit olan (ties) 10 hasta vardır.

### Test Statistics<sup>a</sup>

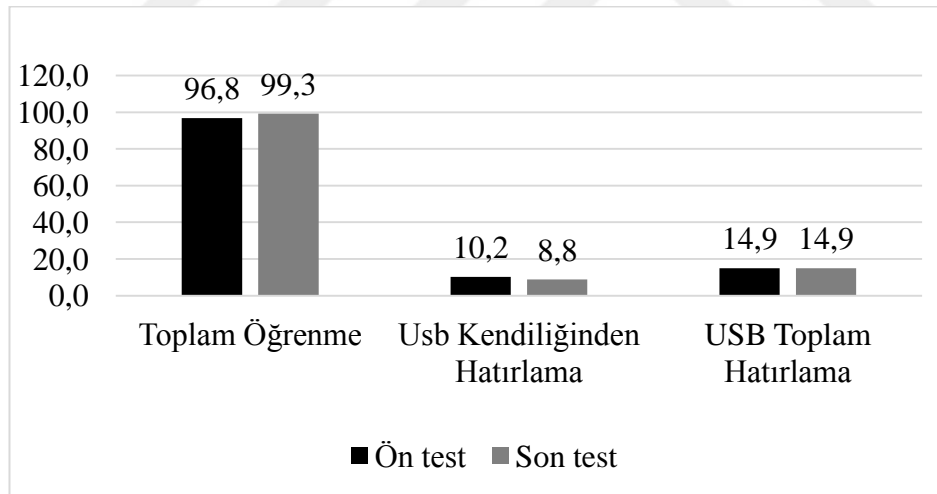
	Toplam Öğrenme (son test-ön test)	USB Kendiliğinden Hatırlama (son test-ön test)	USB Toplam Hatırlama (son test-ön test)
Z	-0,707 <sup>b</sup>	-1,671 <sup>c</sup>	0,000 <sup>d</sup>
p	0,480	0,095	1,000

<sup>a</sup> Wilcoxon işaretli sıralar testi; <sup>b</sup> Negatif sıralar bazlı; <sup>c</sup> Pozitif sıralar bazlı; <sup>d</sup> Pozitif ve negatif sıralar eşit bazlı

Toplam Öğrenme puanı, USB Kendiliğinden Hatırlama ve USB Toplam Hatırlama için ön test-son test değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,480; p=0,095; p=1,000). Bununla birlikte ise yalnızca Toplam Öğrenme puanı için son testte artış görülmüştür ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Öktem-SBST ait Toplam Öğrenme puanı, USB Kendiliğinden Hatırlama ve USB Toplam Hatırlama ön test ve son test ortalama ölçüm değerleri Tablo 5’de grafik olarak verilmiştir.

Tablo 5. Öktem-SBST Sütun Grafiği



Cinsiyete göre Öktem-SBST puanları performansı değerlendirildiğinde, hem erkeklerde hem de kadınlarda Toplam Öğrenme puanı, USB Kendiliğinden Hatırlama ve USB Toplam Hatırlama ile ilgili ön test ve son test değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,893; p=0,680; p=1,000; p=0,499; p=0,089; p=1,000) (Tablo 6).

Tablo 6. Cinsiyete Göre Öktem-SBST Puanları Karşılaştırması (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

Wilcoxon Signed Ranks Test

Cinsiyet			n	Mean Rank	Sum of Ranks
Erkek	Toplam Öğrenme	Negative Ranks	2 <sup>a</sup>	3,50	7,00
		Positive Ranks	3 <sup>b</sup>	2,67	8,00
		Ties	0 <sup>c</sup>		
	USB Kendiliğinden Hatırlama	Negative Ranks	3 <sup>d</sup>	3,00	9,00
		Positive Ranks	2 <sup>e</sup>	3,00	6,00
		Ties	0 <sup>f</sup>		
	USB Toplam Hatırlama	Negative Ranks	1 <sup>g</sup>	1,50	1,50
		Positive Ranks	1 <sup>h</sup>	1,50	1,50
		Ties	3 <sup>i</sup>		
Kadın	Toplam Öğrenme	Negative Ranks	2 <sup>a</sup>	5,00	10,00
		Positive Ranks	5 <sup>b</sup>	3,60	18,00
		Ties	0 <sup>c</sup>		
	USB Kendiliğinden Hatırlama	Negative Ranks	5 <sup>d</sup>	4,80	24,00
		Positive Ranks	2 <sup>e</sup>	2,00	4,00
		Ties	0 <sup>f</sup>		
	USB Toplam Hatırlama	Negative Ranks	0 <sup>g</sup>	0,00	0,00
		Positive Ranks	0 <sup>h</sup>	0,00	0,00
		Ties	7 <sup>i</sup>		

<sup>a</sup>Toplam Öğrenme (son test) < Toplam Öğrenme (ön test); <sup>b</sup>Toplam Öğrenme (son test) > Toplam Öğrenme (ön test); <sup>c</sup>Toplam Öğrenme (son test) = Toplam Öğrenme (ön test); <sup>d</sup>USB Kendiliğinden Hatırlama (son test) < USB Kendiliğinden Hatırlama (ön test); <sup>e</sup>USB Kendiliğinden Hatırlama (son test) > USB Kendiliğinden Hatırlama (ön test); <sup>f</sup>USB Kendiliğinden Hatırlama (son test) = USB Kendiliğinden Hatırlama (ön test); <sup>g</sup>USB Toplam Hatırlama (son test) < USB Toplam Hatırlama (ön test); <sup>h</sup>USB Toplam Hatırlama (son test) > USB Toplam Hatırlama (ön test); <sup>i</sup>USB Toplam Hatırlama (son test) = USB Toplam Hatırlama (ön test)

Test Statistics<sup>a</sup>

Cinsiyet		Toplam Öğrenme	USB Kendiliğinden Hatırlama	USB Toplam Hatırlama
Erkek	Z	-0,135 <sup>b</sup>	-0,412 <sup>c</sup>	0,000 <sup>d</sup>
	P	0,893	0,680	1,000
Kadın	Z	-0,676 <sup>b</sup>	-1,703 <sup>c</sup>	0,000 <sup>d</sup>
	P	0,499	0,089	1,000

<sup>a</sup>Wilcoxon işaretli sıralar testi; <sup>b</sup>Negatif sıralar bazlı; <sup>c</sup>Pozitif sıralar bazlı; <sup>d</sup>Pozitif ve negatif sıralar eşit bazlı

#### 4.4. ÇYBT Sonuçlarının Değerlendirilmesi

ÇYBT, Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi'ne göre değerlendirildiğinde, sonuçlar arasında son test lehine istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ( $p=0,010$ ). Uygulanan tedavi sonrası son test ölçümlerinde skorun istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı, hastaların bu alandaki becerilerinin geliştiği belirlenmiştir.

Tablo 7. ÇYBT Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

		Wilcoxon Signed Ranks Test		
		n	Mean Rank	Sum of Ranks
ÇYBT (son test-ön test)	Negative Ranks	1 <sup>a</sup>	6,00	6,00
	Positive Ranks	11 <sup>b</sup>	6,55	72,00
	Ties	0 <sup>c</sup>		

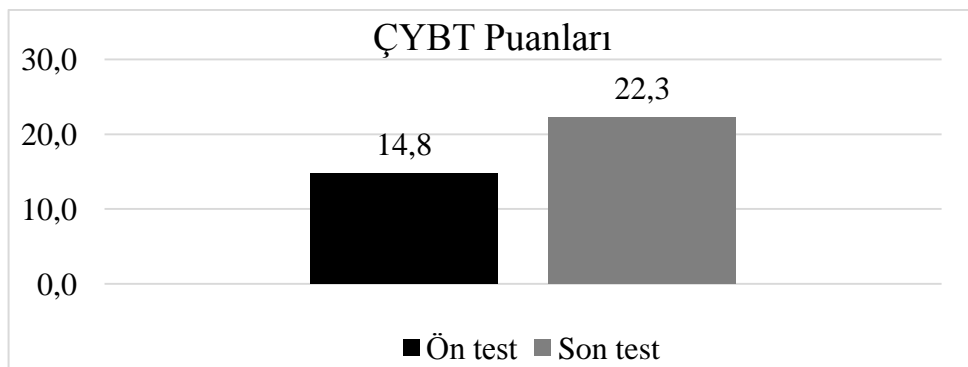
<sup>a</sup>ÇYBT (son test) < ÇYBT (ön test); <sup>b</sup>ÇYBT (son test) > ÇYBT (ön test); <sup>c</sup>ÇYBT (son test) = ÇYBT (ön test)

ÇYBT için son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 1 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 11 hasta vardır. Ön test ve son test performansı eşit olan hasta bulunmamaktadır (Tablo 7).

Test Statistics <sup>a</sup>	
ÇYBT (son test-ön test)	
Z	-2,593 <sup>b</sup>
p	<b>0,010*</b>

<sup>a</sup>Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi; <sup>b</sup>Negatif sıralar bazlı  
\* $p \leq 0,05$ : istatistiksel olarak anlamlı fark

Tablo 8. ÇYBT Sütun Grafiği



#### 4.5. Stroop Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Stroop ön test ve son test puanları arasında Stroop II (sn) ve Enterferans (sn) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir ( $p=0,002$ ;  $p=0,05$ ). Stroop II süresi ön testte ortalama 125 saniye iken son testten sonra ise bu süre 95 saniye olarak saptanmış, hastaların renkleri söyleme performansı anlamlı derecede hızlanmıştır. Benzer şekilde Enterferans (sn) süreleri 79,5 saniyeden 53 saniyeye düşmüştür. Ancak testin ilk aşaması olan (Stroop I) renkli kelimeleri okuma bölümünde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır ( $p=0,753$ ).

Tablo 9. Stroop Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

#### Wilcoxon Signed Ranks Test

Stroop		n	Mean Rank	Sum of Ranks
STROOP I (sn) (son test-ön test)	Negative Ranks	6 <sup>a</sup>	7,17	43,00
	Positive Ranks	6 <sup>b</sup>	5,83	35,00
	Ties	0 <sup>c</sup>		
STROOP II (sn) (son test-ön test)	Negative Ranks	12 <sup>d</sup>	6,50	78,00
	Positive Ranks	0 <sup>e</sup>	0,00	0,00
	Ties	0 <sup>f</sup>		
Enterferans (sn) (son test-ön test)	Negative Ranks	10 <sup>g</sup>	6,45	64,50
	Positive Ranks	1 <sup>h</sup>	1,50	1,50
	Ties	1 <sup>i</sup>		

<sup>a</sup>STROOP I (sn) (son test) < STROOP I (ön test); <sup>b</sup>STROOP I (sn) (son test) > STROOP I (ön test);  
<sup>c</sup>STROOP I (sn) (son test) = STROOP I (ön test); <sup>d</sup>STROOP II (sn) (son test) < STROOP II (sn) (ön test);  
<sup>e</sup>STROOP II (sn) (son test) > STROOP II (sn) (ön test); <sup>f</sup>STROOP II (sn) (son test) < STROOP II (sn) (ön test);  
<sup>g</sup>Enterferans (sn) (son test) < Enterferans (sn) (ön test); <sup>h</sup>Enterferans (sn) (son test) > Enterferans (sn) (ön test);  
<sup>i</sup>Enterferans (sn) (son test) = Enterferans (sn) (ön test)  
STROOP I: Renkli kelimeleri okuma; STROOP II: Renk söyleme

STROOP I puanları son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 6 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 6 hasta vardır. Ön test ve son test performansı eşit olan hasta bulunmamaktadır.

STROOP II puanları son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 12 hasta (negative ranks) vardır. Son test performansı ön test performansından yüksek ya da her ikisinin birbirine eşit olduğu hasta bulunmamaktadır.

Enterferans puanları son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 10 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 1 hasta vardır. Ön test ve son test sıraları eşit olan (ties) 1 hasta vardır.

Test Statistics<sup>a</sup>

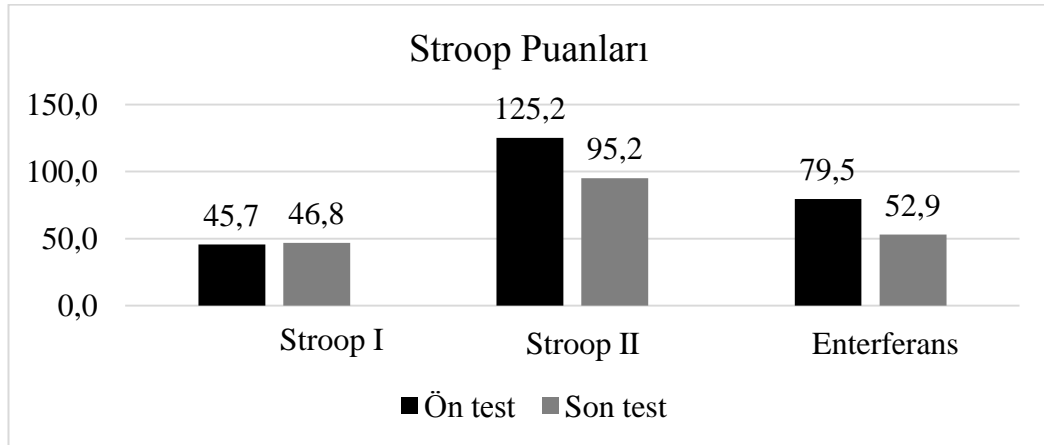
	STROOP I (sn) (son test-ön test)	STROOP II (sn) (son test-ön test)	Enterferans (sn) (son test-ön test)
Z	-0,314 <sup>b</sup>	-3,063 <sup>b</sup>	-2,802 <sup>b</sup>
p	0,753	<b>0,002*</b>	<b>0,005*</b>

<sup>a</sup> Wilcoxon işaretli sıralar testi; <sup>b</sup> Pozitif sıralar bazlı; STROOP I: Renkli kelimeleri okuma; STROOP II: Renksöyleme

\*p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı fark

Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi'ne göre Stroop ön ve son test puanları arasında STROOP II (sn) ve Enterferans (sn) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (sırasıyla p=0,002; p=0,005). Sonuç olarak STROOP II ve Enterferans (sn) değerleri için uygulanan tedavi yönteminin etki ettiği söylenebilir. Stroop puanlarına ait sütun grafiği Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Stroop Sütun Grafiği



#### 4.6. WLG Sonuçlarının Değerlendirilmesi

WLG testinde sadece KAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (p=0,003). Hayvan isimleri söyleme yani semantik akıcılığa baktığımızda anlamlı bir farklılık bulunamazken harf akıcılığını ölçen KAS alt testi skorlarında anlamlı düzeyde artmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. WLG Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Wilcoxon Signed Ranks Test

		n	Mean Rank	Sum of Ranks
Hayvan (son test-ön test)	Negative Ranks	3 <sup>a</sup>	6,5	19,5
	Positive Ranks	9 <sup>b</sup>	6,5	58,5
	Ties	0 <sup>c</sup>		
KAS (son test-ön test)	Negative Ranks	0 <sup>d</sup>	0	0
	Positive Ranks	11 <sup>e</sup>	6	66
	Ties	1 <sup>f</sup>		

<sup>a</sup> Hayvan (son test) < Hayvan (ön test); <sup>b</sup> Hayvan (son test) > Hayvan (ön test); <sup>c</sup> Hayvan (son test) = Hayvan (ön test); <sup>d</sup> KAS (son test) < KAS (ön test); <sup>e</sup> KAS (son test) > KAS (ön test); <sup>f</sup> KAS (son test) = KAS (ön test)

Hayvan değerleri için son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 3 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 9 hasta vardır.

KAS değerleri için son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 11 hasta vardır. Ön test ve son test sıraları eşit olan (ties) 1 hasta vardır.

Test Statistics<sup>a</sup>

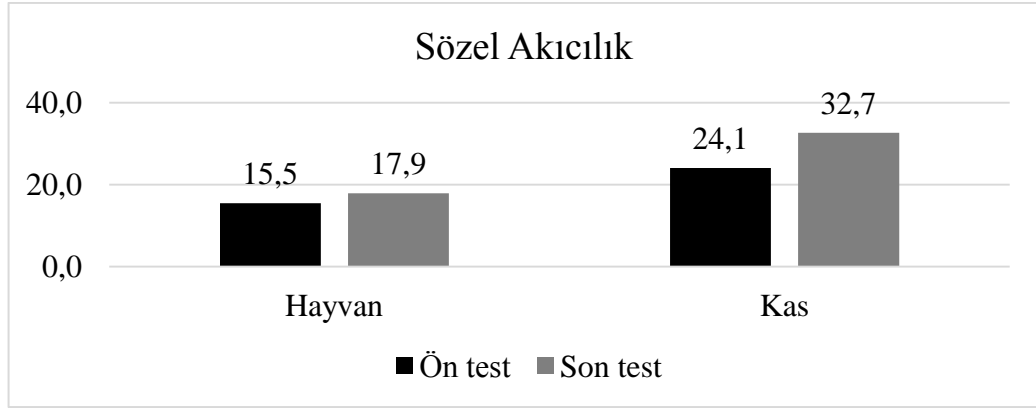
	Hayvan (son test-ön test)	KAS (son test-ön test)
Z	-1,535 <sup>b</sup>	-2,934 <sup>b</sup>
p	0,125	<b>0,003*</b>

<sup>a</sup>Wilcoxon işaretli sıralar testi; <sup>b</sup> Negatif sıralar bazlı  
\*p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı fark

WLG ön test ve son test puanları arasında Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi'ne göre, sadece KAS değerleri için ön test-son test arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,003).

Hastaların WLG değerlerinin ön test ve son test ortalama puanları Tablo 12'de sütun grafik şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 12. WLG Sütun Grafiği



#### 4.7. Depresyon ve Anksiyete Ölçeklerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Depresyon envanteri dahilinde uygulanan HADÖ ve CES-D sonuçlarına göre skorların son testte azaldığı, hastaların depresyon ve anksiyete oranlarının düştüğü görülmüştür ancak bu düşüş anlamlı düzeyde değildir (Tablo 13).

Tablo 13. Depresyon ve Anksiyete Ölçeklerine Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

#### Wilcoxon Signed Ranks Test

		n	Mean Rank	Sum of Ranks
CES-D (son test-ön test)	Negative Ranks	8 <sup>a</sup>	7,5	60
	Positive Ranks	4 <sup>b</sup>	4,5	18
	Ties	0 <sup>c</sup>		
HADÖ/HAD-A (son test-ön test)	Negative Ranks	6 <sup>d</sup>	5,58	33,5
	Positive Ranks	4 <sup>e</sup>	5,38	21,5
	Ties	2 <sup>f</sup>		
HADÖ/HAD-D (son test-ön test)	Negative Ranks	5 <sup>g</sup>	6,3	31,5
	Positive Ranks	4 <sup>h</sup>	3,38	13,5
	Ties	3 <sup>i</sup>		

<sup>a</sup> CES-D (son test) < CES-D (ön test); <sup>b</sup> CES-D (son test) > CES-D (ön test); <sup>c</sup> CES-D (son test) = CES-D (ön test); <sup>d</sup> HADÖ/HAD-A (son test) < HADÖ/HAD-A (ön test); <sup>e</sup> HADÖ/HAD-A (son test) > HADÖ/HAD-A (ön test); <sup>f</sup> HADÖ/HAD-A (son test) = HADÖ/HAD-A (ön test); <sup>g</sup> HADÖ/HAD-D (son test) < HADÖ/HAD-D (ön test); <sup>h</sup> HADÖ/HAD-D (son test) > HADÖ/HAD-D (ön test); <sup>i</sup> HADÖ/HAD-D (son test) = HADÖ/HAD-D (ön test)

CES-D için son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 8 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive

ranks) 4 hasta vardır. Ön test ve son test puanları eşit olan (ties) hasta bulunmamaktadır.

HAD-A için, son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 6 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 4 hasta vardır. Ön test ve son test sıraları eşit olan (ties) 2 hasta vardır.

HAD-D için, son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 5 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 4 hasta vardır. Ön test ve son test sıraları eşit olan (ties) 3 hasta vardır.

Test Statistics<sup>a</sup>

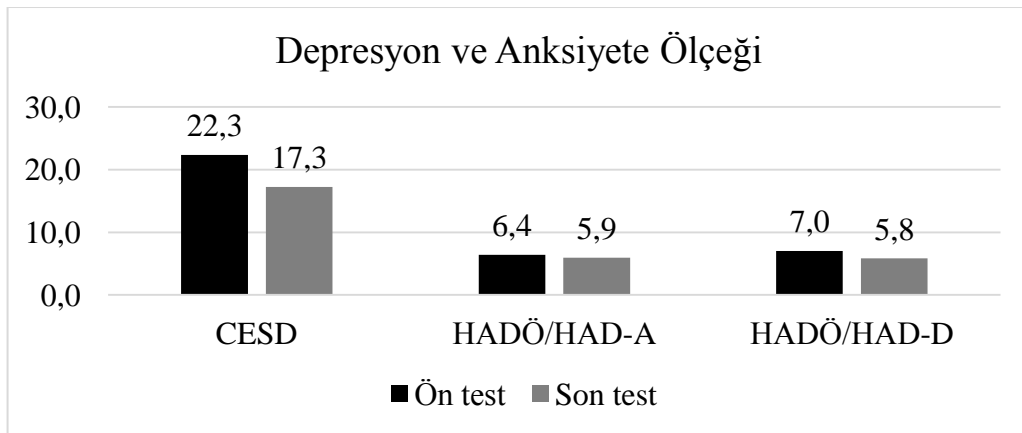
	CES-D (son test-ön test)	HADÖ/HAD-A (son test-ön test)	HADÖ/HAD-D (son test-ön test)
Z	-1,651 <sup>b</sup>	-0,620 <sup>b</sup>	-1,072 <sup>b</sup>
p	0,099	0,535	0,284

<sup>a</sup>Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi; <sup>b</sup>Pozitif sıralar bazlı

Depresyon değerleri Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi'ne göre analiz edildiğinde ön test-son test arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,099; p=0,535; p=0,284).

HADÖ ve CES-D Ölçeklerine ait puanlarına ait ön test-son test karşılaştırması grafik olarak Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. Depresyon ve Anksiyete Ölçekleri Sütun Grafiği



Hastaların CES-D ile ölçülen depresyon düzeyleri ile EDSS puanları arasındaki ilişki analizine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ( $p=0,140$ ) görülmemiştir (Tablo 15).

Tablo 15. CES-D ile EDSS Skorları Arasındaki İlişki Analizi (Mann Whitney U)

	Depresyon	n	Mean Rank	Sum of Ranks	z	p
EDSS	Yok	7	7,79	54,50	-1,475	0,140
	Var	5	4,70	23,50		

Depresyon ile Öktem-SBST puanları arasındaki ilişki Mann Whitney U ile değerlendirildiğinde, CES-D ile ölçülen depresyon düzeyine göre kesim noktası olan 16 puanın üstünde kalan ve buna göre depresif olarak nitelendirilen hastaların Toplam Öğrenme, USB Kendiliğinden Hatırlama ve USB Toplam Hatırlama değerleri için hastanın almış olduğu ilaç tedavisi istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,138$ ;  $p=0,496$ ;  $p=0,317$ ) (Tablo 16).

Yine CES-D ile ölçülen depresyon düzeyine göre kesim noktası olan 16 puanın altında kalan ve buna bağlı olarak depresyon saptanmayan hastalarda da anlamlı bir farklılık yoktur (sırasıyla  $p=0,735$ ;  $p=0,121$ ;  $p=0,317$ ) (Tablo 16).

Tablo 16. CES-D Depresyon ile Öktem-SBST Puanları Karşılaştırması

Wilcoxon Signed Ranks Test

Depresyon			n	Mean Rank	Sum of Ranks
Yok	Toplam Öğrenme	Negative Ranks	3 <sup>a</sup>	5,33	16,00
		Positive Ranks	4 <sup>b</sup>	3,00	12,00
		Ties	0 <sup>c</sup>		
	USB Kendiliğinden Hatırlama	Negative Ranks	5 <sup>d</sup>	4,60	23,00
		Positive Ranks	2 <sup>e</sup>	2,50	5,00
		Ties	0 <sup>f</sup>		
	USB Toplam Hatırlama	Negative Ranks	1 <sup>g</sup>	1,00	1,00
		Positive Ranks	0 <sup>h</sup>	0,00	0,00
		Ties	6 <sup>i</sup>		
Var	Toplam Öğrenme	Negative Ranks	1 <sup>a</sup>	2,00	2,00
		Positive Ranks	4 <sup>b</sup>	3,25	13,00
		Ties	0 <sup>c</sup>		
	USB Kendiliğinden Hatırlama	Negative Ranks	3 <sup>d</sup>	3,33	10,00
		Positive Ranks	2 <sup>e</sup>	2,50	5,00
		Ties	0 <sup>f</sup>		
	USB Toplam Hatırlama	Negative Ranks	0 <sup>g</sup>	0,00	0,00
		Positive Ranks	1 <sup>h</sup>	1,00	1,00
		Ties	5 <sup>i</sup>		

<sup>a</sup>Toplam Öğrenme (son test) < Toplam Öğrenme (ön test); <sup>b</sup>Toplam Öğrenme (son test) > Toplam Öğrenme (ön test); <sup>c</sup>Toplam Öğrenme (son test) = Toplam Öğrenme (ön test); <sup>d</sup>USB Kendiliğinden Hatırlama (son test) < USB Kendiliğinden Hatırlama (ön test); <sup>e</sup>USB Kendiliğinden Hatırlama (son test) > USB Kendiliğinden Hatırlama (ön test); <sup>f</sup>USB Kendiliğinden Hatırlama (son test) = USB Kendiliğinden Hatırlama (ön test); <sup>g</sup>USB Toplam Hatırlama (son test) < USB Toplam Hatırlama (ön test); <sup>h</sup>USB Toplam Hatırlama (son test) > USB Toplam Hatırlama (ön test); <sup>i</sup>USB Toplam Hatırlama (son test) = USB Toplam Hatırlama (ön test)

Test Statistics<sup>a</sup>

Depresyon		Toplam Öğrenme	USB Kendiliğinden Hatırlama	USB Toplam Hatırlama
Yok	Z	-0,338 <sup>b</sup>	-1,549 <sup>c</sup>	-1,000 <sup>b</sup>
	P	0,735	0,121	0,317
Var	Z	-1,483 <sup>b</sup>	-0,680 <sup>c</sup>	-1,000 <sup>c</sup>
	P	0,138	0,496	0,317

<sup>a</sup>Wilcoxon işaretli sıralar testi; <sup>b</sup> Pozitif sıralar bazlı; <sup>c</sup> Negatif sıralar bazlı

Depresyon ile WLG puanları karşılaştırması Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile değerlendirildiğinde, CES-D ile ölçülen depresyon düzeyine göre kesim noktası olan 16 puanın üstünde kalan ve buna göre depresif olarak nitelendirilen hastalarda Hayvan (p=0,345) ve KAS (p=0,068) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 17).

Yine CES-D ile ölçülen depresyon düzeyine göre kesim noktası 16 puanın altında kalan ve buna bağlı olarak depresyon saptanmayan hastalarda Hayvan (p=0,306) ve KAS (p=0,109) ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. CES-D ile WLG Puanları Karşılaştırması

Wilcoxon Signed Ranks Test					
Depresyon			n	Mean Rank	Sum of Ranks
Yok	Hayvan	Negative Ranks	2 <sup>a</sup>	4,00	8,00
		Positive Ranks	5 <sup>b</sup>	4,00	20,00
		Ties	0 <sup>c</sup>		
	KAS	Negative Ranks	0 <sup>d</sup>	0,00	0,00
		Positive Ranks	7 <sup>e</sup>	4,00	28,00
		Ties	0 <sup>f</sup>		
Var	Hayvan	Negative Ranks	1 <sup>a</sup>	4,00	4,00
		Positive Ranks	4 <sup>b</sup>	2,75	11,00
		Ties	0 <sup>c</sup>		
	KAS	Negative Ranks	0 <sup>d</sup>	0,00	0,00
		Positive Ranks	4 <sup>e</sup>	2,50	10,00
		Ties	1 <sup>f</sup>		

<sup>a</sup> Hayvan (son test) < Hayvan (ön test); <sup>b</sup> Hayvan (son test) > Hayvan (ön test); <sup>c</sup> Hayvan (son test) = Hayvan (ön test); <sup>d</sup> KAS (son test) < KAS (ön test); <sup>e</sup> KAS (son test) > KAS (ön test); <sup>f</sup> KAS (son test) = KAS (ön test)

Test Statistics<sup>a</sup>

Depresyon		Hayvan	KAS
Yok	Z	-1,023 <sup>b</sup>	-2,366 <sup>b</sup>
	p	0,306	0,109
Var	Z	-0,944 <sup>b</sup>	-1,826 <sup>b</sup>
	p	0,345	0,068

<sup>a</sup> Wilcoxon işaretli sıralar testi; <sup>b</sup> Negatif sıralar bazlı

CES-D ile ölçülen depresyon düzeyleri ile cinsiyet arasındaki ilişki Mann Whitney U testi ile değerlendirildiğinde, depresyon ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ( $p=0,218$ ) (Tablo 18).

Tablo 18. CES-D ile Cinsiyet Arasındaki İlişki (Mann Whitney U)

	Depresyon	Mean Rank	Sum of Ranks	z	P
Cinsiyet	Yok	5,57	39,00	-1,232	0,218
	Var	7,80	39,00		

Hastaların CES-D ile ölçülen depresyon düzeyleri ile hastalık süreleri arasındaki ilişki Mann Whitney U testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,413$ ). Bununla birlikte depresyon saptanmayan hastaların ortalama hastalık süreleri, depresif olanlara göre daha fazla olarak görülmektedir (Tablo 19).

Tablo 19. CES-D İle Hastalık Süresi Arasındaki İlişki Analizi (Mann Whitney U)

	Depresyon	Mean Rank	Sum of Ranks	z	P
Hastalık süresi	Yok	7,21	50,50	-0,819	0,413
	Var	5,50	27,50		

#### 4.8. MSFC Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastaların MSFC puanlarının ön test-son test açısından yapılan analizler Tablo 20 ve Tablo 21’de verilmektedir. MSFC’de istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar, SDMT, PASAT, T25FW, 9-Delikli Peg (Sağ) alt testlerinde görülmüştür.

Tablo 20. MSFC Puanlarına Ait Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

## Wilcoxon Signed Ranks Test

		n	Mean Rank	Sum of Ranks
SDMT (son test-ön test)	Negative Ranks	0 <sup>a</sup>	0,00	0,00
	Positive Ranks	10 <sup>b</sup>	5,50	55,00
	Ties	2 <sup>c</sup>		
PASAT 3" (son test-ön test)	Negative Ranks	1 <sup>d</sup>	3,50	3,50
	Positive Ranks	10 <sup>e</sup>	6,25	62,50
	Ties	1 <sup>f</sup>		
PASAT 2" (son test-ön test)	Negative Ranks	1 <sup>g</sup>	9,00	9,00
	Positive Ranks	10 <sup>h</sup>	5,70	57,00
	Ties	1 <sup>i</sup>		
T25FW (sn) (son test-ön test)	Negative Ranks	9 <sup>j</sup>	5,00	45,00
	Positive Ranks	0 <sup>k</sup>	0,00	0,00
	Ties	2 <sup>l</sup>		
9-HPT (Sağ) (sn) (son test-ön test)	Negative Ranks	10 <sup>m</sup>	6,45	64,50
	Positive Ranks	1 <sup>n</sup>	1,50	1,50
	Ties	1 <sup>o</sup>		
9-HPT (Sol) (sn) (son test-ön test)	Negative Ranks	9 <sup>p</sup>	5,94	53,50
	Positive Ranks	2 <sup>q</sup>	6,25	12,50
	Ties	1 <sup>r</sup>		

<sup>a</sup> SDMT (son test) < SDMT (ön test); <sup>b</sup> SDMT (son test) > SDMT (ön test); <sup>c</sup> SDMT (son test) = SDMT (ön test); <sup>d</sup> PASAT 3" (son test) < PASAT 3" (ön test); <sup>e</sup> PASAT 3" (son test) < PASAT 3" (ön test); <sup>f</sup> PASAT 3" (son test) < PASAT 3" (ön test); <sup>g</sup> PASAT 2" (son test) < PASAT 2" (ön test); <sup>h</sup> PASAT 2" (son test) > PASAT 2" (ön test); <sup>i</sup> PASAT 2" (son test) = PASAT 2" (ön test); <sup>j</sup> T25FW (sn) (son test) < T25FW (sn) (ön test); <sup>k</sup> T25FW (sn) (son test) > T25FW (sn) (ön test); <sup>l</sup> T25FW (sn) (son test) = T25FW (sn) (ön test); <sup>m</sup> 9-HOLE PEG (Sağ) (sn) (son test) < 9-HOLE PEG (Sağ) (sn) (ön test); <sup>n</sup> 9-HOLE PEG (Sağ) (sn) (son test) > 9-HOLE PEG (Sağ) (sn) (ön test); <sup>o</sup> 9-HOLE PEG (Sağ) (sn) (son test) = 9-HOLE PEG (Sağ) (sn) (ön test); <sup>p</sup> 9-HOLE PEG (Sol) (sn) (son test) < 9-HOLE PEG (Sol) (sn) (ön test); <sup>q</sup> 9-HOLE PEG (Sol) (sn) (son test) > 9-HOLE PEG (Sol) (sn) (ön test); <sup>r</sup> 9-HOLE PEG (Sol) (sn) (son test) = 9-HOLE PEG (Sol) (sn) (ön test)

SDMT için son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 10 hasta vardır. Ön test ve son test sıraları eşit olan (ties) 2 hasta vardır.

PASAT 3" için, son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 1 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 10 hasta ve ön test ve son test sıraları eşit olan (ties) 1 hasta vardır.

PASAT 2" için, son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 1 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 10 hasta ve ön test ve son test sıraları eşit olan (ties) 1 hasta vardır.

T25FW için, son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 9 hasta (negative ranks) ve ön test ve son test sıraları eşit olan (ties) 2 hasta vardır.

9-Delikli-Peg (sağ) için, son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 10 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 1 hasta ve ön test ve son test sıraları eşit olan (ties) 1 hasta vardır.

9-Delikli-Peg (sol) için, son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından düşük olan 9 hasta (negative ranks), son test sonucu sırası ön test sonucu sırasından büyük olan (positive ranks) 2 hasta ve ön test ve son test sıraları eşit olan (ties) 1 hasta vardır.

Test Statistics<sup>a</sup>

	SDMT (son test-ön test)	PASAT 3" (son test-ön test)	PASAT 2" (son test-ön test)	T25FW (sn) (son test -ön test)	9HPT(Sağ) (sn) (son test- ön test)	9HPT(Sol) (sn) (son test- ön test)
Z	-2,809 <sup>b</sup>	-2,625 <sup>b</sup>	-2,136 <sup>b</sup>	-2,675 <sup>c</sup>	-2,803 <sup>c</sup>	-1,824 <sup>c</sup>
P	<b>0,005*</b>	<b>0,009*</b>	<b>0,033*</b>	<b>0,007*</b>	<b>0,005*</b>	0,068

<sup>a</sup> Wilcoxon işaretli sıralar testi; <sup>b</sup> Negatif sıralar bazlı; <sup>c</sup> Pozitif sıralar bazlı

SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi; T25FW: 25 Adım Yürüme Testi; 9HPT: 9-Hole Peg Test

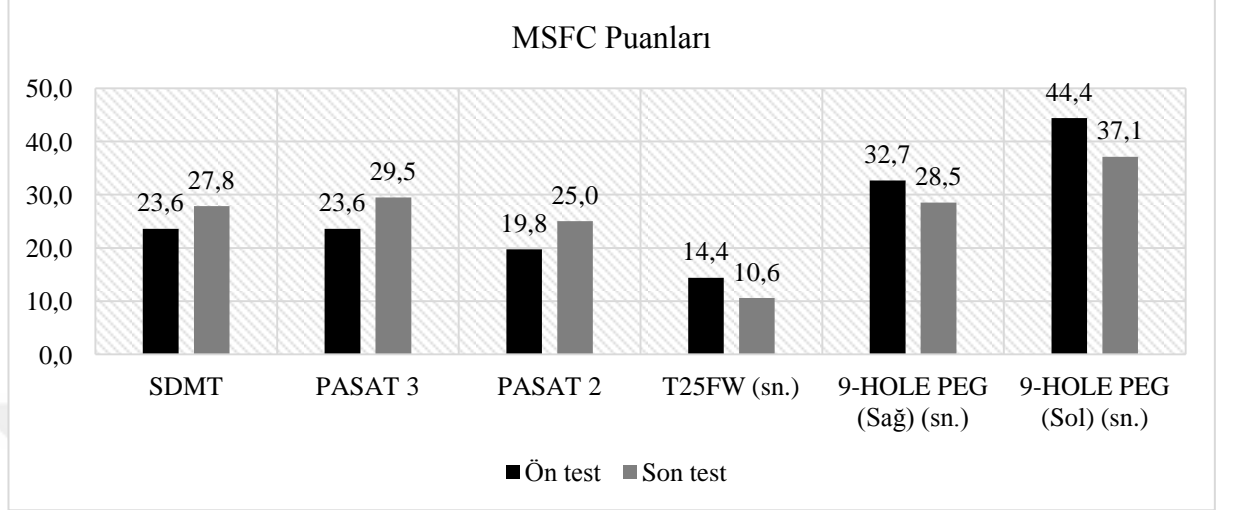
\*p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı fark

SDMT, PASAT, 9-HOLE PEG (Sağ) değişkenleri için istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (sırasıyla p=0,005; p=0,009; p=0,033; p=0,007; p=0,005), 9-HOLE PEG (Sol) alt testi için ön test-son test puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 20).

SDMT son test ölçümünde puanlar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmiştir; bir başka deyişle hastaların performansları artış göstermektedir. PASAT 3" skorlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,009). 9-HolePeg sağ el skorlarında son test ölçümlerinde hastaların saniye cinsinden perforanslarında artış olmuş, hastalar uygulamayı ön testten daha kısa sürede

tamamlamışlardır (p=0,005). T25FW sonuçlarına bakıldığında hastaların yürüme hızlarında artış vardır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,007).

Tablo 21. MSFC Sütun Grafiği



## BÖLÜM 5

### TARTIŞMA

Araştırmamızda dalfampiridin tedavisi alan MS tanılı hastaların tedavi öncesi bilişsel bozuklukları saptanmış, tedaviden 10 hafta sonra aynı nöropsikolojik testler uygulanarak ölçümler tekrarlanmıştır. Böylelikle yürüme bozukluklarının semptomatik tedavisinde kullanılan dalfampiridin etken maddeli tedavinin bilişsel süreçler üzerine olan etkileri belirlenmiştir. MS tanılı hastaların gördükleri bu tedavinin nöropsikolojik süreçler olan bellek, dikkat, vizyospasyal beceriler, öğrenme, hatırlama, uygun olmayan bastırma, görsel-mekansal becerilere ek olarak da depresyon ve anksiyete üzerine etkisi incelenmiş ve sonuçta ÇYBT, Stroop Testin Renk Söyleme ve Enterferans alt boyutları, WLG'nin harf (leksikal) akıcılığını ölçen KAS alt testinde, SDMT, PASAT, 9 Delikli Peg, 25 Adım Yürüme testlerinde anlamlı düzelme saptanmıştır.

Araştırmamızda MSFC dahilinde uygulanan PASAT sonucunda elde edilen skorların, son test ölçümünde ön teste göre anlamlı derecede değişim saptanmıştır. Hastalar ön testte daha düşük performans sergilerken son test performanslarında artış gözlenmiştir. Dalfampiridin bilişsel işlevler üzerine etkisini 52 hasta ile araştıran uzun süreli bir çalışmaya göre, PASAT ile ölçülen bilişsel fonksiyonların 9-12 haftalık tedavi sonrası anlamlı derecede iyileşme gösterdiği bulunmuştur (Ruck ve ark., 2014). PASAT'ın yürütücü işlevlerden olan bilgi işleme hızını, hesaplama becerilerini ve dikkati ölçmek için kullanıldığı kabul edilmektedir (Fischer ve ark.,2001).

MSFC'nin bir diğer alt testi olan T25FW sonuçlarına baktığımızda, araştırmamıza katılan hastaların son test ölçümlerinde ön teste göre anlamlı derecede iyileşme saptanmıştır. Hastaların yürüme hızları ön testte son teste oranla daha yavaştır. Uygulanan tedavi sonucu ölçümlerde yürüme hızında artış bulunmuştur. Dalfampiridin kısa süreli etkisini araştıran bir çalışmada örneklem 30 hasta olarak alınmış bu hastalara MSFC ile birlikte Beck Depresyon Ölçeği uygulanmıştır.

Hastalara günde iki kere 10 mg dalfampiridin tedavisi uygulandıktan 28 gün sonra performansları tekrar ölçülmüştür. Sonuç olarak alt ekstremitte sistemlerini ölçen T25FW ile beraber MSFC'nin ölçtüğü diğer alanlarda da gelişmeler gözlenmiştir (Pavsic ve ark., 2015, Korenke ve ark., 2008). Yine 2016'da 55 hasta örneklemini ile sadece yürüme paternini ölçen bir araştırmada günlük sabah ve akşam olmak üzere iki kere 10 mg dalfampiridin tedavisi gören hastaların T25FW ölçümlerinde anlamlı derece düzelme gözlenmiştir (Zörner ve ark., 2016).

Bulgularımıza göre MSFC'nin diğer alt testi olan 9-Delikli Peg sağ dominant el performansında son testte ön teste göre anlamlı derecede düzelme gözlenmiştir. Hastalar son testte verilen görevi ön testteki aynı göreve göre daha kısa sürede tamamlamışlardır. Dalfampiridin tedavisi sonrası hastaların sağ dominant el performanslarının belirgin düzeyde hızlandığı, buna karşın sol el performanslarında aynı değişimin olmadığı saptanmıştır. 2016 yılında İsrail'de Savin ve ark. tarafından 26 MS hastasıyla yapılan bir çalışmaya göre, dalfampiridin tedavisi gören hastaların 9-Delikli Peg ölçümleri sonucunda %11,3'ünde üç ay içinde anlamlı iyileşme gözlenmiştir (Savin ve ark., 2016).

Çalışmamızda SDMT puanlarında ön teste göre son test ölçümlerinde belirgin düzelme gözlenmiştir. Bu test aracılığı ile değerlendirilen dikkat, vizyospasyal bilgi işleme hızı ve çalışma belleği performansının son testte artış göstermesi literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. 2016 yılında Triche ve ark. MS tanılı hastalarında BB ölçmek için SDMT'yi kullandıkları bir çalışmaya, dalfampiridin tedavisi uygun görülen hastalar dahil edilmiş, 39 katılımcı 14 hafta gözlenmiş, 31 katılımcı da 14 haftadan daha uzun süre gözlenmiştir. Dalfampiridin molekülüne olumlu yanıt veren, yürümesi gelişen hastalar ayrı olarak bölünmüştür. Çalışma sonucunda SDMT sonuçlarında anlamlı derecede düzelme gözlenmiştir (Triche ve ark., 2016). Jensen ve arkadaşlarının (2014) yaptığı bir çalışmada ise tedaviden 28 gün sonra bilişsel fonksiyonlarda anlamlı derecede iyileşme olduğu SDMT ile ortaya konmuştur.

Çalışmamızda hastaların sözel akıcılıklarını değerlendiren WLG performansında semantik akıcılığı ölçen Hayvan Sayma Testinde son testte ön teste göre anlamlı bir fark görülmezken, harf (leksikal) akıcılığı ölçen KAS puanlarının anlamlı derecede düzelme gösterdiği saptanmıştır. WLG, yürütücü işlevlerden dikkati sürdürme ve odaklama becerisini ölçmektedir. Broca bölgesinin ön tarafında kalan sol frontal

bölge hasarı ağırlıklı olmak üzere frontal korteksteki faaliyetlere duyarlı bir testtir (Tekeli, 2013). MS hasta grubunda genellikle dikkat bozukluğuna sekonder olarak akıcılık testlerinde bozukluk görüldüğü kabul edilmektedir (Öktem-Tanör, 2011).

Depresyon, dikkat üzerine bozucu etkisi olabilen psikiyatrik bir bozukluktur. Çalışma hastalarının WLK puanları depresyonu olan ve olmayan gruplar içinde değerlendirildiğinde, sadece depresyonu olmayan hastaların KAS puanlarının son testte anlamlı düzeyde artış gösterdiği bulunmuştur. Bu sonuç depresyonlu hastaların bozulan dikkatlerine sekonder olarak WLK puanlarının düşük çıkabileceği bilgisi ile uyumludur (Öktem-Tanör, 2011).

Çalışmamızda hastaların Stroop test performanslarının Stroop II (Renk Söyleme) ve Enterferans alt testlerinin son test ölçümünde ön teste oranla anlamlı derecede düzelme gösterdiği bulunmuştur. Bununla beraber bir diğer alt test olan Stroop I (Renkli Kelimeleri Okuma) performansında herhangi bir değişim saptanmamıştır. Stroop'da Enterferans süresinin okuma eğilimini bastırma becerisini ifade ettiği kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda karmaşık dikkat işlevi olan çeldirici uyararı bastırabilme becerisi Stroop test ile ölçüldüğünde MS tanılı hastalarda bu beceri daima bozuk çıkmıştır (Öktem-Tanör, 2011, Tekeli, 2013). Literatürde dalfampiridin tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda Stroop ile ölçümlere rastlanmamıştır.

Araştırmada görsel uzamsal algı ölçümünde kullanılan ÇYBT sonuçlarına bakıldığında, hastaların son test performanslarının ön teste göre anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Literatür incelendiğinde, MS tanılı hastaların bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesinde veya dalfampiridin tedavisi etkinliğinin ortaya konmasında ÇYBT kullanılarak yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu test, görsel uzamsal algı, yönelim bozuklukları ve doğru mekansal konumlamayı değerlendirmekte ve sağ parietal bölge işlevlerini ölçmektedir (Öktem-Tanör, 2015).

Çalışmamızdaki sözel bellek süreçlerini ölçmek için kullanılan Öktem-SBST'de hastaların performanslarının ön test ve son test ölçümlerinde farklılık göstermediği bulunmuştur. Sadece Toplam Öğrenme alt puanı son testte ön teste göre bir artış göstermiştir ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Öktem-SBST, genel olarak bellek süreçlerinin araştırılması amaçlı kullanılmış bir nöropsikolojik testtir. Dalfampiridin tedavisi gören MS tanılı hastalarda ilk kez kullanılmaktadır.

MS tanılı hastalar Öktem-SBST’de genellikle dikkate sekonder bellek bozukluğunu içeren subkortikal demans tablosu sergilerler. Bunun açıklaması şudur ki; Alzheimer tipi demanstan farklı bir şekilde, öğrenilen bilgiyi kayıt işlevinde sorun olmazken, USB’ye aktarılan bilgiyi geri çağırma aşamasına gelindiğinde, dikkatlerini toparlayamadıkları için kelimeyi hatırlamada zorluk yaşarlar. Yani USB Kendiliğinden Hatırlama puanı düşük olur. Ancak sonradan Tanıma yapıldığında, hemen hatırlarlar ve USB Toplam Hatırlama puanları normal sağlıklı gruba yaklaşır (Öktem-Tanör, 2011, Tekeli, 2013).

Öktem-SBST puanlarını cinsiyete göre değerlendirdiğimizde, yapılan araştırmalarda hasta örnekleme bellek bozulmasının kadınlarda erkeklere oranla anlamlı olmamakla birlikte daha az seviyede olduğu gözlenmiştir (Öktem-Tanör, 2011, Tekeli, 2013). Bizim çalışmamızda ise Öktem-SBST puanlarının cinsiyet açısından fark oluşturmadığı bulunmuştur. Sadece kadınlarda son testte Toplam Öğrenme puanında artış gözlenirse de tıpkı diğer çalışmalarda olduğu gibi bu artış anlamlı düzeyde değildir.

Öktem-SBST puanlarının depresyonu olan ve olmayan hastalarla karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda depresyonun incelenmesi için CES-D ve HADÖ kullanılmış, hastaların depresyon düzeyleri ön test-son test olarak ölçülmüş, son testte puanlarda bir düşüş gözlenmiş ancak bu düşüşün anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde, MS tanılı hastalarda en sık rastlanan psikiyatrik bozukluğun depresyon olduğu, hayat boyu depresyon yaşama ihtimalinin normal popülasyonun üç katı olduğu ve bu oranın %20-50 şeklinde ifade edildiği görülmüştür (Koch ve ark., 2015, Şen ve ark., 2015). Araştırmamızda ise ön test ölçümünde 12 hastanın 7’sinin depresif, sadece 2’sinin anksiyöz olduğu görülmüştür ve bu sonuç alanda CES-D ve HADÖ ile yapılan diğer çalışmalarla uyumludur.

Dalfampiridin tedavisinin depresyonlu MS tanılı hastalarda işlerliğini araştıran 2016 yılında yapılan çalışmaya göre CES-D ile ölçülen depresyon oranlarında dalfampiridin tedavisinden 14 hafta sonra yapılan kontrolde herhangi bir değişim saptanamamıştır (Triche ve ark., 2016). Ancak dalfampiridin depresyon tedavisinde kullanılmasına yönelik yapılan başka bir çalışmada olumlu sonuçlar elde

edilmiş, Beck Depresyon Ölçeği ve Hamilton Depresyon Ölçeği ile ölçülen depresyonun anlamlı düzeyde azaldığı ortaya konulmuştur (Pavsic ve ark., 2015).

Çalışmamızda depresyon ile hastalık süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır. Bununla birlikte depresyon olmayan hastaların ortalama hastalık süresi, olanlara göre daha fazla olarak görülmektedir. Depresyon üzerinde hastalık süresinin etkili olabileceği düşünülerek yapılan bir çalışmada hastalık süresi uzadıkça depresyonun arttığı bulunmuştur (Şen ve ark., 2015).

Bir diğer noktada MS tanılı hastalarda cinsiyetin depresyon üzerine etkisini araştıran bazı çalışmalarda, cinsiyetin depresyon tanısı için herhangi bir etki oluşturmadığını ortaya koyan sonuçlarla beraber (Onat ve ark., 2015, Emre ve ark., 2003), bazı çalışmalarda da kadın olmanın depresyon tanısı alma noktasında etkili olabileceğine dair sonuçlar bildirilmiştir (Patten ve ark., 2000, Hakim ve ark., 2000). Bizim araştırmamızda ise depresyon tanısının cinsiyete göre farklılık göstermediği saptanmıştır.

Çalışmamızda depresyonun EDSS ile ilişkisine bakılmış ve iki değişken arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Literatürde sekiz yıllık uzun süreli bir çalışmada, depresyon CES-D ile ölçülmüş ve EDSS skoru ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ortaya konmuştur (Soyuer ve ark., 2010, Emre ve ark., 2003). 2009 yılında 60 MS hastası ile yapılan ve depresyonun HADÖ ile ölçüldüğü bir çalışmada EDSS ile anksiyete ve depresyon skorları arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (Baklacioğlu ve ark., 2009). Bazı çalışmalarda da EDSS skorlarının artmasının depresyon ve anksiyete belirtilerini ortaya çıkarabileceği bulunmuştur (Baklacioğlu ve ark., 2009, Onat ve ark., 2015). 2015 yılında 50 MS hastası ile yapılan çalışmada depresyon Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ile ölçülmüş, EDSS skorları ile depresyonun pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır (Şen ve ark., 2015).

Tıbbi bilgilere bakıldığında araştırmamızda hastaların %33'ü birincil ilerleyici MS (PPMS), %17'si ikincil ilerleyici MS (SPMS), %17'si yineleyici ilerleyici MS (RPMS) ve %33'ü ise atak ve iyileşmelerle giden MS (RRMS) olduğu görülmektedir. Literatür bilgisinde ise en sık karşılaşılan MS türünün atak ve

iyileşmelerle giden MS olduğu bildirilmiştir (Ünal ve ark., 2013, Çömez-Yılmaz, 2006, Lublin ve Reingold, 1996).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve güçlü yönleri vardır. Öncelikle en önemli iki kısıtlılık, hasta sayısının az olması ile kontrol grubunun olmamasıdır. Buna karşın hastalarla yüzyüze ve ön test son-test olmak üzere toplam iki kez görüşülmüş olması bulgularımızın güvenilirliğini arttıran çok önemli unsurlardır.

Lezyonların hangi bölgede aktif olarak bulunduğu, lezyon yükünün bilgisi hastaların bilişsel fonksiyonlarındaki bozulmaları etkilemektedir. Son dönemlerde etkinleşen manyetik rezonans görüntüleme teknikleri ile bulunan sonuçlara göre temporal ve frontal kortikal bölgelerin gri maddesindeki nörodejeneratif sürecin BB'a yol açabileceği ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların lezyonlarının bulunduğu bölge bilgisinin ve yükünün geriye dönük dosya taramaları sırasında not edilmemiş olması da bir başka kısıtlılıktır.

Dalfampiridin yürüme bozukluğunun tedavisinde kullanılan bir farmakolojik ajandır. Bu nedenle literatürde bilişsel işlevler üzerine etkisi incelenirken, T25FW testinde iyileşme gösterenler ve göstermeyenler olarak ayrılmış, iyileşme gösterenler ikinci aşama olarak bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesine alınmışlardır (Triche ve ark., 2016). Bu molekülün hali hazırda varolan amacına hizmet ettiği, hastalardan bu yönde olumlu cevap alındığı, sonrasında dalfampiridine olumlu yanıt veren bu hastaların bilişsel işlevlerinin ölçülmesi sonucunda elde edilenler düzelme göstermeyen bilişsel işlevlerin doğru yorumlanmasını sağlayacaktır. Gelecekte yürütülecek benzer çalışmalarda bu nokta mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

## BÖLÜM 6

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak dalfampiridin tedavisi gören MS tanılı hastalarda bilişsel işlevler değerlendirildiğinde, hastaların karmaşık görsel algılarını değerlendiren ÇYBT, karmaşık dikkat işlevlerini değerlendiren Stroop testinin Stroop II (Renk Söyleme) ve Enterferans alt testlerinde, dikkati odaklama ve sürdürmeyi ölçen WLG testinin harf akıcılığını gösteren KAS alt testinde, alt ekstremit motor becerilerini değerlendiren 25 Adım Yürüme Testinde, SDMT, PASAT ve 9-Delikli Peg alt testlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmıştır.

Çalışmamız, ülkemizde bu konudaki ilk araştırmadır. Yabancı literatürde de yeterli kaynak olmaması nedeni ile alanda önemli bir yere sahiptir ve çalışmanın sözü edilen kısıtlılıkların giderilerek tekrarlanması alan için önemli veriler sağlayacaktır.

## Kaynaklar

Akman-Demir, G. (2010). Multipl Skleroz Tedavisi. *Klinik Gelişim*, 1, 65-70.

Akpınar, Z., Gündüz, ZB. (2011). Multipl Skleroz Ve Bilişsel Bozulma. *Selçuk Tıp Dergisi*, 28(1), 75-79.

Aksoy, S., Timer, E., Mumcu, S., Akgün, M., Kıvrak, E. ve Necioğlu-Örken, D. (2013). Multipl Sklerozda Bilişsel Etkilenmenin MOBİD Ölçeği İle Taranması. *Türk Nöroloji Dergisi*, 19, 52-55.

Alp, R., İlhan-Alp, S., Plancı, Y., Yapıcı, Z., Türk-Börü, Ü. (2012). The Prevalence Of Multiple Sclerosis In The North Caucasus Region Of Turkey: Door-To-Door Epidemiological Field Study. *Archives of Neuropsychiatry*, 49, 272-275.

Altıntaş, A., Uygunoğlu, U., Zeydan, B., Coşkun, T. (2013). Özel Durumlarda Multipl Sklerozlu Hastaya Yaklaşım. *Türk Nöroloji Dergisi*, 19, 77-84.

Amato, MP., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Hakiki, B., Giannini, M., Pastro, L. ve Razzolini, L. (2010). Cognitive Impairment In Early Stages Of Multiple Sclerosis. *Neurological Science*, 31, 211-214. doi: 10.1007/s10072-010-0376-4.

Amato, MP. ve Zipoli, P. (2003). Clinical Management Of Cognitive Impairment In Multiple Sclerosis: A Riview Of Current Evidence. *International MS Journal*, 10, 72-83.

Amato, PM., Zipoli, V., Goretti, B., Portaccio, E., Caro, M., Ricchiuti, L., Siracusa, G., Masini, M., Sorbi, S., Trojano, M. (2006). Benign Multiple Sclerosis: Cognitive, Psychological And Social Aspects in A Clinical Cohort. *Journal of Neurology*, 253, 1054-1059. doi: 10.1007/s00415-006-0161-8.

Armutlu, K., Korkmaz, NC., Keser, I., Sümbüloğlu, V., Bıyık, DI., Güney, Z. ve Karabudak, R. (2007). The Validity And Reliability Of The Fatigue Severity Scale In Turkish Multiple Sclerosis Patients. *International Journal Rehabilitation Research*, 30(1), 81-85.

Aydemir, Ö., Güvenir, T., Küey, L. ve Kültür, S. (1997). Hastane Anksiyete Ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik Ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 8, 280-287.

Baklacıglu, HŞ., İcağasıoğlu, A., Haliloğlu, S., Çoban, RŞ., Demir, Y., Öcal-Eriman, E., Arıcı-Düz, Ö. ve Aydın-Cantürk, İ. (2009). Multiple Skleroz Hastalarında Genişletilmiş Durum Özürlülük Skalası İle Anksiyete Depresyon İlişkisi. *Göztepe Tıp Dergisi*, 24(4), 178-182.

Benedict, RH., Fischer, JS., Archibald, CJ., Arnett, PA., Beatty, WW., Bobholz, J., Chelune, GJ., Fisk, JD., Longdon, DW., Caruso, L., Foley, F., LaRocca, NG., Volwes, L., Weinstein, A., DeLuca, J., Rao, SM. ve Munschauer, F. (2002). Minimal Neuropsychology Assessment Of MMS Patients: A Consensus Approach. *The Clinical Neuropsychologist*. 16(3), 381-97. doi: 10.1076/clin.16.3.381.13859

Benton, AL., Varney, NR. ve Hamsher, KdeS. (1978). Visuospatial Judgment: A Clinical Test. *Archive of Neurology*, 35, 364-367.

Bilgiç, B. (2007). Farklı Beyin Hastalıklarında Bellek Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Bellek Bozuklukları Özel Sayısı*, 14(1), 22-27.

Blight, AR., Henney, HR. ve Cohen, R. (2014). Development Of Dalfampridine, A Novel Pharmacologic Approach For Treating Walking Impairment In Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1329, 33-44. doi: 10.1111/nyas.12512.

Brassington, JC. ve Marsh, NV. (1998). Neuropsychological Aspects Of Multiple Sclerosis. *Neuropsychol Review*, 8, 43-77.

Calabrese, M., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M. Bernardi,, V., Barachino, L., Romualdi, C., Rinaldi, L., Perini, P. ve Gallo, P. (2010). Widespread Cortical Thinning Characterizes Patients With MS With Mild Cognitive Impairment. *Neurology*, 74(4), 321-328. doi: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cbcd03

Calabrese, P. (2006). Neuropsychology Of Multiple Sclerosis. *Journal of Neurology*, 253, 1/10-15.

Catanzaro, M., Weinert, C. (1999). Economic Status Of Families Living With Multiple Sclerosis. *International Journal of Rehabilitation Research*, 15, 209.

Chiaravalloti, ND. ve DeLuca, J. (2008). Cognitive Impairment In Multiple Sclerosis. *Lancet Neurology*, 7, 1139-1151.

Chiaravalloti, ND., DeLuca, J., Moore, NB. ve Ricker, JH. (2005). Treating Learning Impairments Improves Memory Performance In Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *Multiple Sclerosis*, 11(1), 58-68. doi: 10.1191/1352458505ms1118oa

Compston, A. (2005). Jean-Martin Charcot on “Sclerose En Plaques”(Multiple Sclerosis). *Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation*, 5(4), 28-29.

Compston, A., ve Coles, A. (2008). Multiple Sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502-1517.

Çelik, Y., Birgili, O., Güldiken, B., Özkan, H., Yılmaz, H., Saip, S. (2003). *Türk Multipl Skleroz Çalışma Grubu: Edirne Şehir Merkezinde Multipl Skleroz Prevalansı Çalışması*. (Abstract). 39. Ulusal Nöroloji Kongresi 22-26 Ekim, Antalya.

Çömez-Yılmaz, N. (2006). *MS ve Otoimmünite*. Tıpta Uzmanlık Tezi. Marmara Üniversitesi Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Dineen, RA., Vilisaar, J., Hlinka, J., Bradshaw, CM., Morgan, PS., Constantinescu, CS., ve Auer, DP. (2009). Disconnection As A Mechanism For Cognitive Dysfunction In Multiple Sclerosis. *Brain*, 132, 239-249. doi: 10.1159/000093895

Drake, MA., Carra, A., Allegri, RF. ve Luetic, G. (2006). Different Patterns Of Memory Performans In Relapsing, Remitting And Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology India*, 54(4), 370-376.

Emre, U., Ergün, E., Yıldız, H., Gedikoğlu, Ü., Vargel, S., Gürel, D. ve İnan, LE. (2003). Multipl Sklerozda Depresyon. *Düşünen Adam Dergisi*, 16(1), 53-56.

Emre, U., Ergün, U., Yıldız, H., Coşkun, Ö. ve İnan, LE. (2013). Multipl Skleroz Ve Psikiyatrik Hastalıklar. *Düşünen Adam Dergisi*, 16(1), 46-49.

Eraksoy M. (1999). Multiple sclerosis in children: a review. In Siva A, Kesselring J, Thompson EJ, (Ed.) *Frontiers in Multiple Sclerosis* içinde (s. 67-73). London: Martin Dunitz.

Eraksoy, M. (2009). *MS Akademisi Türkiye Sapanca Aralık*. İstanbul: Turgut Yayıncılık.

Eraksoy, M., Akman-Demir, G. (2009). Merkezi Sinir Sisteminin Miyelin Hastalıkları. <http://www.itfnoroloji.org/MS/MS.htm>

Ertekin, Ö., Özakbaş, S., İdiman, E. ve Algün, C. (2012). Multipl Skleroz Hastalarında Hafif Ve Şiddetli Yeti Yitiminin Yürüme Yeteneği Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi: 6 Aylık Takip Çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi*, 50, 23-29.

Ertekin, Ö., Özakbaş, S., İdiman, E., Algun, C. (2012). Multipl Skleroz Hastalarında Hafif ve Şiddetli Yeti Yitiminin Yürüme Yeteneği ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi: 6 Aylık Takip Çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi*, 50, 23-29.

Ertekin, Ö., Özakbaş, S., Piri-Çınar, B., Algün, ZC. ve İdiman, E. (2013). Klinik İzole Sendrom Ve MS Tanılı Hastalarında Fiziksel Aktivite Düzeyi, Egzersiz Algısı Ve Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 50, 116-121.

Evlice, A., Demirkıran, M., Aslan, K. ve Bozdemir, H. (2014). Kortikal Multipl Sklerozlu Bir Olgu. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 51, 408-409.

Feinstein, A. (2011). Multiple Sclerosis, Cognitive Dysfunction And The Potential Benefits Of Exercise. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(9), 1032-1033.

Fischer, JS., Jak, AJ., Kniker, JE., Rudick, RA. ve Cutter, G. (2001). Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) Administration and Scoring Manual. National Multiple Sclerosis Society.

Goodman, A., Brown, TR., Krupp, LB., Schapiro RT., Schwid, RS., Cohen, R., Marinucci, LN. ve Blight, AR. (2009). Sustained-Release Oral Fampridine In Multiple Sclerosis: A Randomised, Double-Blind, Controlled Trial. *Lancet*, 373, 732-738.

Güçlü-Altun, İ., Kırbaş, D., Altun, DU., Soysal, A., Sütlaş, PN., Yandım-Kuşçu, D., Behrem-Gayır, N., Arslan, E., Topçular, B. (2015). Relaps Ve Remisyonlarla Seyreden Multipl Skleroz Olgularında Bilişsel Rehabilitasyonun Etkileri. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 52, 174-179.

Hakim, EA., Bakheit, AM. ve Bryant, TN. (2000). The Social Impact Of Multiple Sclerosis. *Disability and Rehabilitation*, 22, 288-293.

Halaçoğlu, F. ve Anlar, Ö. (2014). Multipl Sklerozda Metilprednizolonun Oksidatif Strese Etkisi. *KÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(3), 22-27.

Havrdova, E., Galetta, S., Hutchinson, M. ve ark. (2009). Effect Of Natalizumab On Clinical And Radiological Disease Activity In Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis Of Natalizumab Safety And Efficacy In Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) Study. *Lancet Neurology*, 8, 254-260.

Işık, N., Yıldız-Manukyan, N., Cantürk-Aydın, İ., Candan, F., Ünsal-Çakmak, A., Saruhan-Direskeneli, G. (2014). Multipl Sklerozda Genetik Yatkınlık: FOXP3 Gen Polimorfizminin Rolü. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 51, 69-73.

İdiman, E. (2004). Multipl Skleroz'un Immünpatogenezi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı*, 2, 171-176.

İrkeç, C. (2004). Multipl Sklerozda Akut Atak Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı*, 2, 220-222.

Jefferies, K. (2006). The Neuropsychiatry Of Multiple Sclerosis. *Advances In Psychiatric Treatment*, 12, 214-222.

Jensen, HB., Ravnborg, M., Mamoei, S., Dalgas, U. ve Stenager, E. (2014). Changes In Cognition, Arm Function And Lower Body Function After Slow-Release Fampridine Teratment. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(14), 1872-1880.

Johnson, KP., Brooks, BR., Cohen, JA., Ford, CC., Goldstein, J., Lisak, RP., Myers, LW., Panitch, HS., Rose, JW., Schiffer, RB., Vollmer, T., Weiner, LP., Wolinsky, JS. (1998). Extended Use Of Glatiramer Acetate Is Well Tolerated And Maintains Its Clinical Effect On MS Relapse Rate And Dgree Of Disabilty. *Neurology*, 50, 701-708. pmid: 9521260

Julien, F., Lac, G., Filare, E. (2006). Oksidative Stres Relationship With Exercise and Training. *The American Journal of Sports Medicine*, 36, 327-358.

Karabudak, R. (2008). Multipl Skleroz: Bilimsel Araştırmalardan Tedaviye-Multipl Sklerozda Yeni Yönelimler. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 39, 115-120.

Karakaş, S. (2006). *Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları*. 2. Baskı, Ankara: Eryılmaz Ofset Matbaası.

Karakaş, S., Erdoğan, E., Sak, L., Soysal, AŞ., Ulusoy, T., Yüceyurt, S. (1999). Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik Ve Geçerlik. *Klinik Psikiyatri*, 2(2), 75-88.

Keskin, N., Çakmak, S., Tamam, L., Evlice, AT. (2013). Bipolar Bozukluk-Multipl Skleroz Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu. *Cukurova Medical Journal*, 38(4), 832-836.

Koch, MW., Patten, S., Berzins, S., Zhornitsky, S., Greenfield, J., Wall, W. ve Metz, LM. (2015). Depression In Multiple Sclerosis: A Long-Term Longitudinal Study. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(1), 76-82.

Korenke, AR., Rivey, MP. ve Allington, DR. (2008). Sustained-release Fampridine for Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. *The Annals of Pharmacotherapy*, 42(10), 1458-1465.

Köşkereliolu, A., Gedizliolu, M., Ortan, P., Öcek, Ö. (2015). Multipl Skleroz Hastalarında Immunmodulatör Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 52, 376-379.

Krupp, LB., Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, WF., MacAllister, WS. ve Elkins, LE. (2004). Donepezil Improved Memory In Multiple Sclerosis In A Randomized Clinical Trial. *Neurology*, 63(9), 1579-85.

Krupp, LB., Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, WF., Pai, LY., Muenz, LR., Benedict, RHB., Goodman, A., Rizvi, S., Schwid, SR., Weinstock-Guttman, B., Westervelt, HJ. ve Wishart, H. (2011). Multicenter Randomized Clinical Trial Of Donepezil For Memory Impairment In Multiple Sclerosis. *Neurology*, 76(17), 1500-1507. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318218107a>

Krupp, LB., LaRocca, NG., Muir-Nash, J. ve Steinberg, AD. (1989). The Fatigue Severity Scale Application To Patients With Multiple Sclerosis And Systemic Lupus Erythematosus. *Archives of Neurology Journal*, 46, 1121-1123.

Kuloğlu, M., Sağlam, S., Korkmaz, S., Sağlam, S., Gürok, MG., Kartı-Üstün, S. ve Bulut, S. (2013). Temperament And Charecter Traits And Alexithymia In Patients With Multiple Sclerosis. *Archives of Neuropsychiatry*, 50, 34-39.

Kumsar-Karakoç, A., Olgun, N., ve Korel, ÖK. (2009). Multipl Sklerozlu Hastalarda Yorgunluğun Değerlendirilmesi. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, 2(2), 100-103.

Kurtzke, JF. (1983). Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452.

Kuşçu, DY., Kandemir, M., Ünal, A., Topçular, B. ve Kırbaş, D. (2012). Longitudinal Study Of Cognitive Impairment In Multiple Sclerosis: A 5 Year Follow-Up. *Archives of Neuropsychiatry*, 49, 29-32.

Kürtüncü, M. (2001). Multipl Sklerozda Natalizumab Tedavisi. *Nöropsikiyatri Arşivi Özel Sayı 2*, 56-60.

Lamers, I., Kelchtermans, S., Baert, I. ve Feys, P. (2014). Upper Limb Assessment In Multiple Sclerosis: A Systematic Review Of Outcome Measures And Their Psychometric Properties. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 5(6), 1184-1200.

Lamore, R., Jacob, E., Jacob, SC., Hilas, O. (2010). Dalfampridine (Ampyra). *Druf Forecast P&T Community*, 35(12), 665-669.

Langdon, D. (2010). Cognitive Impairment In Multiple Sclerosis-Recent Advances And Future Prospects. *European Neurological Review*, 5, 69-72.

Langdon, DW., Amato, MP., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Frederikson, S., Hamalainen, P., Hartung, HP., Krupp, L., Penner, IK., Reder, AT. ve Benedict, RH. (2012). Recommendations For A Brief International Cognitive Assessment For Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multipl Sclerosis*, 18, 891-898.

Lanz, M., Hahn, HK., Hildebrandt, H. (2007). Brain Atrophy and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review. *Journal of Neurology*, 254, II 43-48. doi: 10.1007/s00415-007-2011-8.

Lezak, MD. (1995). *Neuropsychological Assessment*. Third ed. Englang: Oxford.

Lublin, FD. ve Reingold, SC. (1996). Defining The Clinical Course Of Multiple Sclerosis Results Of An İnternational Survey. *Neurology*, 46, 907-11.

Miller, DH., Khan, OA., Sheremata, WA. ve ark. (2003). A Controlled Trial Of Natalizumab For Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 348, 15-23.

Minden, SL., Schiffer, RB. (1990). Affective Disorders In Multiple Sclerosis. *Archive Neurology*, 47, 98-104.

Mirza, M. (2002). Multipl Sklerozun Etyoloji ve Epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 24(1), 40-47.

Morrow, SA., Kaushik, T., Zarevics, P., Erlanger, D., Bear, MF., Munschauer, FE. ve Benedict, RH. (2009). The Effects Of L-Amphetamine Sulfate On Cognition In MS Patients: Results Of A Randomized Controlled Trial. *Journal of Neurology*. 256(7), 1095-102. doi: 10.1007/s00415-009-5074-x

Murray, TJ. (2005). *Multiple sclerosis: the history of a disease*. Demos: New York Press.

Mutlu, M. ve Akman-Demir, G. (2008). Multipl Skleroz Tanısında Tarihsel Gelişim ve Son Durum. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 45, Özel Sayı: 1-5.

Oksenberg, JR., Barcellos, LF. (2000). The Complex Genetic Aetiology Of Multiple Sclerosis. *Journal of Neurovirology*, 6 (Suppl 2), 10-14. pmid: 10871777

Onat, ŞŞ., Delialioğlu, SÜ. ve Özel, S. (2015). Multipl Sklerozda Depresyon, Fonksiyonel Durum Ve Yaşam Kalitesi İlişkisi: Bir Rehabilitasyon Merkezi Deneyimi. *FTR Bilim Dergisi*, 18, 139-145.

Öktem-Tanör, Ö. (2011). *Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖKTEM-SBST)*. İstanbul: Türk Psikologlar Derneği. 1.Basım.

Öktem-Tanör, Ö. (2015). *Davranış Nörolojisi*. Oğuz Tanrıdağ (Ed.), Nöropsikolojik Değerlendirme (s.15-29). İstanbul: Nobel Tıp.

Özakbaşı, S. (2011). Multipl Sklerozda Semptomatik Tedavi. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 48 Özel Sayı, 2, 83-89.

Özakbaşı, S. (2015). Cognitive Impairment In Multiple Sclerosis: Historical Aspects, Current Status And Beyond. *Archive of Neuropsychiatr*, 52, (Supplement I), 12-15.

Patten, SB., Metz, LM. ve Reimer, M. (2000). Biopsychological Correlates Of Lifetime Major Depression In A Multiple Sclerosis Population. *Multiple Sclerosis*, 6, 115-120.

Patti, F. (2012). Treatment Of Cognitive Impairment In Patients With Multiple Sclerosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21(11), 1679-1699.

Patti, F., Amanto, MP., Bastianello, S. ve ark. (2010). Effects Of Immunomodulatory Treatment With Subcutaneous Interferon Beta-1a On Cognitive Decline In Mildly Disabled Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 16, 68-77.

Pavsic, K., Pelicon, K., Ledinek, AH., Segal S. (2015). Short-term Impact of Fampridine on Motor and Cognitive Functions, Mood and Quality of Life Among Multiple Sclerosis Patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 139, 35-40.

Penny, S., Khaleeli, Z., Cipolotti, L., Thompson, A., Ron, M. (2010). Early Imaging Predicts Later Cognitive Impairment In Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology* 74(7), 545-552.

Polman, CH., O'Connor, PW., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., David, H., Theodore Phillips, Lublin, D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M., Lynn, F., Panzara, M. ve Sandrock, A. (2006). A Randomized, Placebo-Controlled Trial Of Natalizumab For Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 354, 899-910. doi: 10.1056/NEJMoa044397

Polman, CH., Reingold, S., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H., Kappos, L., Lublin, F., Metz, L., McFarland, H., O'Conner, P., Wolheim, M., Thompson, AJ., Weinstenker, B., Wolinsky, J. (2005). Diagnostic Criteria For Multiple Sclerosis: 2005 Revisions

To The “McDonald Criteria”. *Annals of Neurology*, 58, 840-846.  
doi: 10.1002/ana.20703

Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Iudice, A., Pina, DD., Malentacchi, GM., Sabatini, S., Annunziata, P., Falcini, M., Mazzoni, M. ve Pia Amato, M. (2010). TUSCIMS Study Group. Reliability, Practise Effexts And Change Indices For Rao’s Brief Repeatable Battery. *Multiple Sclerosis*, 16, 611-617.

Portaccio, E., Stromillo, ML., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., Battaglini, M., Giorgio, A., Bartolozzi, ML., Guidi, L., Sorbi, S., Federico, A., Amato, MP., De Stefano, N. (2009). Nöropsikolojik Test ve MRG Parametreleri Selim Multipl Skleozda Kısa Dönemdeki Seyri Öngörebilir. *Neurology*, 73, 498-503.

Raffel, JB., Malik, O. ve Nicholas, RS. (2014). Assessing Dalfampridine Efficacy In The Physician’s Office. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(1), 24-26.

Rao, SM., Leo, GJ., Bernardin, L., ve Unverzagt, F. (1991). Cognitive Dysfunction In Multiple Sclerosis. *Neurology*, 41(5), 685-691. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.41.5.685>

Rao, SM., Leo, GJ., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L. ve Unverzagt, F. (1991). Cognitive Dysfunction In Multiple Sclerosis II. Impact On Employment And Social Functioning. *Neurology*, 41, 692-696.

Rey A. (1964). *L’examen clinique en psychologi*. Paris: Presses Universitaires de France.

Rossini, PM., Pasqualetti, P., Pozzilli, C., Grasso, MG., Millefiorini, E., Graceffa, A., Carlesimo, GA., Zibellini, G., Caltagirone, C. (2001). Fatigue In Progressive Multiple Sclerosis: Results Of A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial Of Oral 4-Aminopyridine. *Multiple Sclerosis Journal*, 7(6), 354-358.

Rubin, SM. (2013). Management Of Cognition And Fatigue. *Disease-a-Month*, 59, 269-272.

Ruck, T., Bittner, S., Simon, OJ., Göbel, K., Wiendl, H., Schilling, M., Meuth, SG. (2014) Long-term Effects of Dalfampridine in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 337, 18-24.

Savin, Z., Lejbkowitz, I., Glass-Marmor, L., Lavi, I., Rosenblum, S. ve Miller, A. (2016). Effect Of Fampridine-PR (Prolonged Released 4-Aminopyridine) On The Manual Functions Of Patients With Multiple Sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 360, 102-109.

Smith, A. (2002). *Symbol Digit Modalities Test: Manual*. University Of Michigan. Western Psychological Services.

Smits, RC., Emmen, HH., Bertelsmann, FW., Kuling, BM., van Loenen, AC., Polman, CH. (1994). The Effects Of 4-Aminopyridine On Cognitive Function in Patients With Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Neurology*, 44(9), 1701-1705.

Soyuer, F., Ünalın, D. ve Mirza, M. (2010). Multipl Sklerozda Depresif Semptomlar; Sosyodemografik Faktörler Ve İşlevsellik İlişkisi. *Türk Nöroloji Dergisi*, 16, 31-35.

Soyuer, F. (2002). Multipl Skleroz Rehabilitasyonu. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(2), 76-83.

Soyuer, F. ve Mirza, M. (2006). Multipl Skleroz'da Alt Ekstremitte Kas Kuvveti Ve Denge Arasındaki İlişki. *Journal of Neurological Sciences*, 23(9), 257-263.

Soyuer, F. ve Mirza, M. (2007). Multipl Skleroz'lu Olgularda Düşmelerin Risk Faktörleri. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 14(4), 241-244.

Soyuer, F., Mirza, M. ve Öztürk, A. (2005). Multipl Skleroz'da Yaşam Kalitesi Üzerine Yorgunluk Ve Yetersizliğin Etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 27(4), 147-151.

Şen, N., Gürbüz-Genç, Ş., Kılıç-Aydın, N., Kılınçel, O., Altınışik, İ., Kılınçel, Ş., Köle, İH. ve Eker, SS. (2015). Multipl Sklerozda Depresyon Ve Anksiyete. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 41(2), 73-77.

Tatar, A., ve Saltukoğlu, G. (2010). The Adaptation Of The CES-Depression Scale Into Turkish Through The Use Of Confirmatory Factor Analysis And Item Response Theory And The Examination Of Psychometric Characteristics. *Bultein of Clinical Psychopharmacology*, 20(3), 213-227.

Tekeli, Ç. (2013). *Multipl Skleroz (MS) ve Hidrosefali Hastalarının Bilişsel Profillerinin Bellek, Dikkat, Yönetici İşlevler ve Görsel-Mekansal Algı Açısından Karşılaştırılması*. (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Bilim Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.

Triche, EW., Ruiz, JA., Olson, KM., Lo, AC. (2016). Changes in Cognitive Processing Speed, Mood and Fatigue in an Observational Study of Persons with Multiple Sclerosis Treated With Dalfampridine-ER. *Clinical Neuropharmacology*, 39(2), 73-80.

Tumaç, A. (1997). *Normal Deneklerde Frontal Hasarlara Duyarlı Bazı Testlerde Performansa Yaş ve Eğitimin Etkisi*. (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.

Tunalı, G. (2004). Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı*, 2, 161-165.

Tülek, Z. (2007). Multipl Sklerozlu Hastanın Hemşirelik Bakımı. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 11(2), 25-32.

Türk Börü, U., Alp, R., Sur, H., Gul, L. (2006). Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to-Door Survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*, 27, 17-21.

Türk, Ü. (1994). Multipl Sklerozda Rehabilitasyon. *Turgut Özel Tıp Merkezi Dergisi*, 1(3), 241-245.

Ünal, A., Mavioğlu, H. ve Emre, U. (2013). *Multipl Skleroz Tanı Tedavi Klavuzu*. İstanbul: Galenos Yayınevi.

Üstün, S., Sağlam, S., Sağlam, S., Kuloğlu, M. ve Bulut, S. (2012) Multipl Sklerozlu Hastalarda Yorgunluk Mizaç Karakter Profili İle İlişkili Mi?. *Türk Nöroloji Dergisi*, 18(2), 57-61.

Wallin, MT., Wilken, JA., Kane, R. (2006). Cognitive Dysfunction In Multiple Sclerosis: Assessment, Imaging And Risk Factors. *Journal of Rehabilitation Research&Development*, 43(1), 63-72.

Wilken, JA., Kane, R., Sullivan, CL., Wallin, M., Usiskin, JB., Quig, ME., Simsarian, J., Saunders, C., Crayton, H., Mandler, R., Kerr, D., Reeves, D., Fuchs, K., Manning, C. ve Keller, M. (2003). The Utulity Of Computerized Neuropsychological Assessment Of Cognitive Dysfunction In Patients With Relapsing-Remitting Multipl Sclerosis. *Multipl Sclerosis*. 9(2), 119-127.

Yetik, ŞB., Koç, ER., Erdemoğlu, AK. (2012). Multipl Skleroz Hastalarında Otonom Sinir Sistemi İle İlişkili Sempatik Cilt Yanıtlarının Değerlendirilmesi Ve Yorgunluk Skorları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 3(3), 387-391.

Zigmond, AS. ve Snaith, PR. (1983). The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.

Zörner, B., Filli, L., Reuter, K., Kapitza, S., Lörincz, L., Sutter, T., Weller, D., Farkas, M., Easthope, CS., Czaplinski, A., Weller, M. ve Linnebank, M. (2016). Prolonged-Release Fampridine In Multiple Sclerosis: Improved Ambulation Effected By Changes In Walking Pattern. *Multiple Sclerosis Journal*, 1-13.

## EK A

### Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ)

Hasta Adı Soyadı:

Tarih:

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşülmeyin, ilk aklınıza gelen yanıt doğru olacaktır.

1) Kendimi gergin, 'patlayacak gibi' hissediyorum.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman
- Bazen
- Hiçbir zaman

Hemen hemen her zaman

Çok sık

Bazen

Hiçbir zaman

9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

Hiçbir zaman

Bazen

Oldukça sık

Çok sık

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- Aynı eskisi kadar
- Pek eskisi kadar değil
- Yalnızca biraz eskisi kadar
- Neredeyse hiç eskisi kadar değil

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

Kesinlikle

Gerekli kadar özen göstermiyorum

Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum

Her zamanki kadar özen gösteriyorum

3) Sanki kötü birşey olacaktı gibi bir korkuya kapılıyorum.

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- Evet, ama çok da şiddetli değil
- Biraz, ama beni endişelendiriyor.
- Hayır, hiç öyle değil

11) Kendimi sanki hep birşey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

Gerçekten de çok fazla

Oldukça fazla

Çok fazla değil

Hiç değil

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- Her zaman olduğu kadar
- Şimdi pek o kadar değil
- Şimdi kesinlikle o kadar değil
- Artık hiç değil

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Her zamankinden biraz daha az

Her zamankinden kesinlikle daha az

Hemen hemen hiç

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, ama çok sık değil
- Yalnızca bazen

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

Gerçekten de çok sık

Oldukça sık

Çok sık değil

Hiçbir zaman

6) Kendimi neşeli hissediyorum.

- Hiçbir zaman
- Sık değil
- Bazen
- Çoğu zaman

14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

Sıklıkla

Bazen

Pek sık değil

Çok seyrek

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- Kesinlikle
- Genellikle
- Sık değil
- Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

## EK B

### Epidemiyolojik Çalışmalar Merkezi Depresyon Ölçeği (CES-D)

#### CES-Depresyon Ölçeği-Türkçe Formu

Aşağıda duygu ve davranışlarınızla ilgili ifadeler yer almaktadır. Lütfen geçen hafta boyunca aşağıdakileri ne sıklıkla hissettiğinizi veya yaşadığınızı belirtin.	Her zaman-Nadiren (1 günden daha az)	Birazcık - Birkaç Kez (1-2 gün)	Arada Sırada-Bazen (3-4 gün)	Çokça-Çoğu zaman (5-7 gün)
	1. Genellikle canımı sıkmayan şeyler canımı sıktı.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Açlık hissetmedim, iştahım yerinde değildi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Arkadaşlarım veya ailemin yardımına rağmen kötü ruh halinden kurtulamadım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ruh halimin diğer insanlar kadar iyi olduğunu hissettim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Yaptığım işe odaklanmakta zorlandım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Kendimi depresyonda hissettim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Her şeye çaba harcamam gerektiğini hissettim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Gelecek için umutlu hissettim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hayatımın bir başarısızlık olduğunu düşündüm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Korktuğumu hissettim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Huzursuz uyudum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Mutluydum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Her zamankinden az konuştum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Kendimi yalnız hissettim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. İnsanlar arkadaş canlısı değildi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Yaşamdan zevk aldım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ağlama nöbetleri geçirdim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Kendimi üzgün hissettim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. İnsanların benden hoşlanmadığını hissettim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. İşler yolunda gitmedi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## EK C

### Sosyodemografik ve Tıbbi Bilgi Formu

#### SOSYODEMOGRAFIK VE TIBBİ BİLGİ FORMU

Hastanın adı soyadı: .....

Tarih: .....

Cinsiyet:  Kadın  Erkek

Doğum tarihi:.....

Eğitim düzeyi:  İlköğretim  Lise  Üniversite

Eğitim yılı:.....

Meslek:.....

Halen çalışıyor mu?  Evet  Hayır

Medeni durum:  Evli  Hiç evlenmemiş  Boşanmış/Dul

Şu an yaşadığı yer?: İl  İlçe   
Köy

MS başlangıç tarihi: .....

Hastalığın türü?:  Primer Progresif Seyir Tipi (PPMS)

Sekonder Progresif Seyir Tipi (SPMS)

Relapsing Progresif Seyir Tipi (RPMS)

Relapsing Remitting Seyir Tipi (RRMS)

EDSS skoru? : .....

İlaç kullanımı?:  Var  Yok

Kullanılan ilaçlar?: .....

En son atak tarihi?: .....

Geçmişte psikiyatrik bir hastalık?:  Var  Yok

Halen psikiyatrik bir hastalık?:  Var Nedir?.....  Yok

25-adım yürüme testi: .....sn.

9-delikli Peg test: Dominant el: .....

Sağ:..... Sol:.....

## EK D

### Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

#### Katılımcı İçin Bilgiler

...../...../.....

Bu çalışmanın amacı dalfampiridin tedavisinin multipl skleroz (MS) hasta grubundaki bilişsel süreçlere etkisini araştırmaktır.

Bu çalışmada iki ay arayla nöropsikolojik testleriniz tekrarlanacaktır. Testlerin hepsi yaklaşık olarak bir saat civarında sürmektedir.

Araştırma için sizden yapmanızı istediğimiz, size uyguladığımız her bir testte en uygun şekilde katılım göstermenizdir. Araştırmaya katılımınız halinde kişisel bilgilerinizin gizliliğine saygı gösterilecek, araştırma sonuçlarının bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da özenle korunacaktır.

Bu yazıyı okuduktan sonra araştırmaya gönüllü olarak katılmak istiyorsanız aşağıdaki onay bölümünü doldurunuz ve imzalayınız.

#### Katılımcının Beyanı:

Işık Üniversitesi Klinik Psikoloji Koordinatörlüğü bilgisi dahilinde yürütülen bu çalışma hakkında verilen yukarıdaki bilgileri okudum. Yapılan tüm açıklamaları ayrıntıları ile anlamış bulunuyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle katılmayı kabul ediyorum.

...../...../.....

Katılımcı Adı Soyadı:

.....

Adres/Tel:.....

İmza:

**Araştırmacı:** Psk. Merve Umay Candaş

Işık Üniversitesi Klinik Psikoloji Yüksek Lisans Programı öğrencisi

Ades/Tel: Işık Üniversitesi Büyükdere Cd. 34398 Maslak-İstanbul / 02125287032

İmza:

**Tanık:** .....

Adres/Tel: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D./ .....

İmza:

## Özgeçmiş

Merve Umay Candaş-Demir 28 Eylül 1990 yılında İstanbul'da doğdu. İlk ve orta öğretimini Kadıköy'de tamamladı. 2013 yılında Maltepe Üniversitesi Felsefe bölümünden birincilikle, 2014 yılında ise yine aynı üniversitenin Psikoloji bölümünden mezun oldu. Mezuniyet sonrası özel kurumlarda psikolog olarak görev yaptı ve alanda gereken eğitimlerine devam etti. Gönüllü stajlarını İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda ardından Fransız Lape Hastanesi'nde, zorunlu stajlarını ise İstanbul Çağlayan Adliyesi Aile Mahkemeleri, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi ile Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde tamamladı. Halen özel bir kurumda psikolog olarak çalışmaktadır.