

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY ORD. PROF. DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
III. Nöroloji Kliniği
Başhekim: Doç. Dr. Erhan KURT
Klinik Şefi: Doç. Dr. Dursun KIRBAŞ

**RELAPS VE REMİSYONLA SEYREDEN MULTİPL
SKLEROZ OLGULARINDA KOĞNİTİF
REHABİLİTASYONUN ETKİLERİ**

Dr. İlknur GÜÇLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Barış TOPCULAR

İSTANBUL-2011

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY ORD. PROF. DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
III. Nöroloji Kliniği
Başhekim: Doç. Dr. Erhan KURT
Klinik Şefi: Doç. Dr. Dursun KIRBAŞ

**RELAPS VE REMİSYONLA SEYREDEN MULTİPL
SKLEROZ OLGULARINDA KOGNİTİF
REHABİLİTASYONUN ETKİLERİ**

Dr. İlknur GÜÇLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Barış TOPCULAR

Yardımcı Araştırmacılar

Uzm. Dr. Barış TOPCULAR: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji
Kliniği
Uzm. Dr. Demet Yandım KUŞCU: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3.
Nöroloji Kliniği
Uzm. Dr. Pakize Nevin SÜTLAŞ: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3.
Nöroloji Kliniği

İSTANBUL

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: DR. İLKNUR GÜÇLÜ

UZMANLIK DALI: NÖROLOJİ

TEZİN ADI: "RR MS HASTALARINDA KOGNİTİF REHABİLİTASYONUN ETKİLERİ."

1-Sayfa Sayısı:	: 91
2-Tablo Sayısı	: 13
3-Şekil Sayısı:	: 23
4-İstatistik Sayısı:	: 6
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 174
6-Yazı Tertibi	: BAŞARILI
7-Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: BAŞARILI
8-İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: BAŞARILI
9-Orijinal Olup Olmadığı	: ORJİNAL

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ



Üye

Doç. Dr. Dursun KIRBAŞ
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast.Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Klinik Şefi
Sicil No: 17245

Üye

Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Klinik Şefi
Sicil No: 29644

Üye

Doç. Dr. Baki ARPACI
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Kliniği Şefi
Sicil No: 15169

ONAY

...../.....2011

Doç. Dr. Erhan KURT
Başhekim



1.ÖNSÖZ

Nöroloji uzmanlık eğitimim süresince kendisinden hem insani hem de hekimlik anlamında çok şeyler öğrendiğim, engin bilgi ve deneyimleri ile mesleki gelişmeye önemli katkıları bulunan, sevgi ve desteğini eksik etmeyen, hoşgörüsü ve yardımseverliği ile örnek aldığım çok değerli hocam, klinik şefim Doç. Dr. Dursun KIRBAŞ'a, asistanlık sürem boyunca eğitimime olan katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım 1. Nöroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Baki ARPACI ve 2. Nöroloji Klinik Şefi Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ'a,

Değerli bilgi ve önerilerinden faydalandığım, deneyimlerini paylaşan ve farklı bakış açılarıyla yol gösteren sevgili şef yardımcımız Dr. Pakize Nevin SÜTLAŞ'a, tez oluşum aşamasında desteğini esirgemeyen, tez danışmanım Dr. Barış TOPÇULAR'a, sahip oldukları bilgi ve beceriler ile yolumuzu aydınlatan, hepsi birbirinden değerli uzmanlarım Dr. Nazan Karagöz SAKALLI, Dr. Demet Yandım KUŞÇU, Dr.Günay GÜL'e, kısa bir süre çalışmamıza rağmen çok şey öğrendiğim Dr. Işıl Kalyoncu ASLAN'a ve Dr. Nilüfer Kale İÇEN'e, tezime verdiği desteklerden dolayı Doç.Dr. Aysun SOYSAL'a, EEG ve EMG rotasyonlarım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve emeği geçen tüm uzmanlarıma,

Rotasyonlarım sırasında huzurlu ve yararlı bir eğitim dönemi geçirmemi sağlayan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum 5. Psikiyatri Klinik Şefi Doç.Dr. Duran ÇAKMAK'a, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Mustafa YENİGÜN'e,

Tezimde büyük katkıları olan, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum Psik. Pınar KAYA ve Psik. Elif KURT'a,

Kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum iyi ve kötü birçok anıyı paylaştığım sevgili nöroloji asistanı arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili psikiyatri asistanı arkadaşlarıma, sevgili servis hemşirelerimize, değerli EEG ve EMG hemşirelerimize, sevgili poliklinik ve yoğun bakım hemşirelerimize, çok değerli nöroloji acil servisi çalışanlarına, sevgili klinik sekreterimize ve tüm personelimize,

Ve beni hiç yalnız bırakmayan, her koşulda varlıklarıyla kuşatıp cömert sevgileriyle destekleyen, sabır ve emeklerini hiç esirgemeyen canım aileme; sevgili annem ve babama, değerli kardeşlerim Meltem ve Umut'a,

Sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunuyorum...

Dr. İlknur GÜÇLÜ

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR	VIII
VI. TABLO LİSTESİ.....	X
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multipl Skleroz.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Genetik.....	4
2.1.5. Patoloji ve Immunogenez.....	4
2.1.6. Hastalık Seyri ve Prognoz.....	6
2.1.7. Klinik Özellikler.....	6
2.1.7.1. Somatosensoryel Semptomlar.....	7
2.1.7.2. Motor Semptomlar.....	7
2.1.7.3. Görsel Semptomlar.....	7
2.1.7.4. Serebellar Semptomlar.....	8
2.1.7.5. Beyin Sapı Semptomları.....	8
2.1.7.6. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar.....	8
2.1.7.7. Fatig ve Uyku Bozuklukları.....	9
2.1.7.8. Genitoüriner ve Gastrointestinal Sistem Semptomları.....	9
2.1.7.9. Paroksizmal Bozukluklar.....	9
2.1.8. Tanı.....	9
2.1.9. Tedavi.....	12
2.1.9.1. Atak Tedavisi.....	12
2.1.9.2. Koruyucu Tedavi.....	12
2.1.9.3. İmmunmodulator Tedavi.....	12
2.1.9.4. İmmünyüpresyon Tedavi.....	12

2.2. Multipl Skleroz ve Kognisyon.....	15
2.2.1. MS'in Önemli Bir Semptomu Olarak Kognitif Bozukluk	15
2.2.2. MS'de Sık Etkilenen Kognitif İşlevler	16
2.2.3. MS'de Sık Etkilenen Kognitif İşlevler İle İlgili Özellikler	17
2.2.3.1. Bellek.....	17
2.2.3.2. Çalışma Belleği	19
2.2.3.3. Dikkat.....	19
2.2.3.4. Vizyospasyal Yetenekler.....	20
2.2.3.5. Yürütücü İşlevler	21
2.2.3.6. İnhibisyon	21
2.2.3.7. Frontal Subkortikal Devreler	21
2.2.3.7.1. Dorsolateral Prefrontal Devre	22
2.2.3.7.2. Orbitofrontal Devre	23
2.2.3.7.3. Anterior Singulat Devre	23
2.2.4. Kognitif Performansa Komorbid Hastalıkların Etkisi.....	23
2.2.5. MS Hastalarında Kognitif Bozukluk Tespiti.....	24
2.2.6. Nöropsikolojik Testler (NPT)	24
2.2.7. MR Görüntüleme	26
2.2.8. MS'de Kognitif Bozukluğun Farmakolojik Tedavisi	27
2.2.9. Kognitif Rehabilitasyon.....	29
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	31
3.1. Çalışmada Kullanılan Testler	32
3.2. Rehabilitasyon Uygulamaları	34
3.3. İstatistiksel İncelemeler	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR	64
8. EKLER.....	81

III. ÖZET

Relaps ve Remisyonla Seyreden Multipl Skleroz Olgularında Kognitif Rehabilitasyonun Etkileri

Dr. İlknur GÜÇLÜ

Amaç: Bu çalışmada relaps ve remisyonla seyreden MS (RRMS) olgularında Brief Repeatable Battery Neuropsychology (BRB-N) ile kognitif bozukluk şiddetinin belirlenmesi, bilişsel kayıpları yavaşlatarak başa çıkma stratejileri geliştirilmesi ve mümkünse rejenerasyonun sağlanması amacıyla yürütülen kognitif rehabilitasyon programlarının faydalarının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji kliniği MS polikliniğine başvuran RRMS tanısı almış hastalara BRB-N ile kognitif tarama yapılmıştır. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerine uygun, kognitif bozukluk saptanan 32 hasta Mart 2010- Mart 2011 tarihleri arasında ardışık 8 hafta süresince haftada 1 kez psikolog eşliğinde bilgisayar destekli kognitif rehabilitasyon programına alınarak 4 hafta arayla tekrarlanan testlerle kognitif rehabilitasyon programının etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, grupların takipli karşılaştırmalarında eşlendirilmiş varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, verilerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson Korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 32 olgunun yaşları 24 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $36,09 \pm 7,19$ yıldır. Olguların %75'i kadın (n=24), %25 'i (n=8) erkektir. Olguların %46,88'i (n=15) ilkokul mezunu, %43,75'i (n=14) ortaokul ve lise mezunu, %9,37'si (n=3) üniversite ve üstü eğitim grubunda yer almaktadır. Başlangıç, 1. Kontrol, 2. Kontrol MSNQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,079$). Başlangıç, 1. Kontrol, 2. Kontrol SPART (Spatial Recall Test) I, SPART II, SPART III değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Başlangıç, 1. Kontrol, 2. Kontrol PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Başlangıç, 1. Kontrol, 2. Kontrol WLG (The Word List Generation) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Başlangıç, 1. Kontrol, 2. Kontrol SRT (Selective Reminding Test) 1 ve SRT 2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$).

Sonuçlar: Hastaların yaşları ve eğitim durumları ile kognitif rehabilitasyona yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kognitif rehabilitasyonun vizyospasyal öğrenme üzerinde etkisiz olduğu tespit edildi. Kognitif rehabilitasyon ile dikkati sürdürme, çalışma belleği ve bilgi işleme hızında belirgin düzelme saptandığı tespit

edildi. Kognitif rehabilitasyon ile verbal bellek, verbal akıcılık ve verbal öğrenmede belirgin düzelme olduğu saptandı. MS hastalarında sık görülen ve yaşam kalitesini bu derece olumsuz etkileyen kognitif bozukluğun etkin tedavisinin yapılabilmesi için daha kapsamlı araştırmaların planlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Kognitif Rehabilitasyon, BRB-N

İletişim Adresi: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3.Nöroloji Kliniğı 34147 Bakırköy/İstanbul

E-mail: ilknurguclu@yahoo.com

IV. ABSTRACT

The Effects of Cognitive Rehabilitation at the Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients

İlknur GÜÇLÜ

The Aim: The aim of this study is to determine the severity of cognitive disorder with Brief Repeatable Battery Neuropsychology (BRB-N) and to show the benefits of cognitive rehabilitation programs that develop strategies for coping by decelerating the cognitive dysfunction and maintain regeneration if possible in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients (RRMS)

Materials and Methods: Cognitive screening with BRB-N is applied to RRMS patients, which came to 3rd Neurology Clinic of Bakırköy Psychiatric and Neurological Diseases Hospital. 32 patients with cognitive disorder, appropriate to inclusion and exclusion criteria, participated a computer-assisted program, accompanied by a psychologist, once a week for 8 weeks between March 2010-March 2011 and the effects of the program was evaluated with the tests repeated in every 4 weeks. In this study, NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) software package program was used for statistical analysis. Evaluation of operating data was made by using analysis of variance in comparisons between groups, Tukey's multiple comparison test in subgroup comparisons, Newman Keuls multiple comparison test and Pearson Correlation test in relationship of groups with each other. The significance evaluated with $p < 0.05$

Results: Ages of 32 cases in study were between 24 and 45, mean was 36.09 ± 7.19 years. %75 of cases (n=24) were women and %25 was (n=8) were men. %46.88 (n=15) was graduated from primary school, %43.75 (n=14) from secondary school and high school, %9.37 was from university or higher educational status. There was no significant statistical differentiation between MSNQ values of Preface, 1. Control and 2. Control ($p=0.079$). There was no significant statistical differentiation between SPART 1, 2 and 3 values of Preface, 1. Control and 2. Control ($p > 0.05$). There was significant statistical differentiation between PASAT values of Preface, 1. Control and 2. Control ($p=0.0001$). There was significant statistical differentiation between WLG values of Preface, 1. Control and 2. Control ($p=0.0001$). There was significant statistical differentiation between SRT values of Preface, 1. Control and 2. Control ($p=0.0001$).

Conclusion: There was no significant relationship between ages and educational status of patients and response to cognitive rehabilitation. Sustaining attention, working memory and information processing speed, significantly improved with cognitive rehabilitation. Cognitive rehabilitation was found to be ineffective on visuospatial learning. Verbal memory, verbal fluency and verbal learning were significantly improved with cognitive rehabilitation. However the scarcity of cases, lack of a control group, shorter duration of follow-up, the data obtained was mostly consistent with the

literature. More extensive studies should be planned to treat cognitive disorder which is frequently seen in MS patients and affect their life. The more comprehensive studies should be planned for more effective treatment of cognitive disorder that badly affect life quality of MS patients.

Key Words: Multiple Sclerosis, Cognitive Rehabilitation, BRB-N

Corresponding Author Address: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3.Nöroloji Kliniği 34147 Bakırköy/İstanbul

E-mail: ilknurguclu@yahoo.com

V.KISALTMALAR

MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
BRB-N	: Brief Repeatable Battery Neuropsychology
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
KSB	: Kan Sinir Bariyeri
RRMS	: Relaps ve Remisyonlarla giden MS
PPMS	: Primer Progresif MS
SPMS	: Sekonder Progresif MS
PRMS	: Progresif Relapsing MS
INO	: İnternukleer Oftalmopleji
MR	: Manyetik Rezonans
EFNS	: Avrupa Nöroloji Federasyonu
NO	: Nitrik Oksit
IFN	: İnterferon
GA	: Glatiramer Asetat
EDSS	: Expanded disability status scale
FDA	: Food and Drug Administration
PML	: Progresif Multifokal Lökensefalopati
KİS	: Klinik İzole Sendrom
NPT	: Nöropsikolojik Testler
MMSE	: Mini Mental State Examination
SEFCI	: Screening Examination for Cognitive İmpairment
FST	: The Faces Symbol Test
MUSIC	: The Multiple Sclerosis İnventory Cognition
PASAT	: Paced Auditory Serial Addition Test
SPART	: Spatial Recall Test
SRT	: Selective Reminding Test
SDMT	: The Symbol Digit Modalities Test
WLG	: The Word List Generation
MSNQ	: Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Quastionare
fMRI	: Fonksiyonel MR Görüntüleme
BDE	: Beck Depresyon Envanteri
FAMS	: Functional Assessment of Multiple Sclerosis
NCSS	: Number Cruncher Statistical System

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: MS’de alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri

Tablo 2: Cinsiyete göre yaş ve hastalık süresi dağılımı

Tablo 3: Cinsiyete göre eğitim durumu dağılımı

Tablo 4: Kullanılan testlerin puan ortalamaları, standart sapma ve uç değerleri

Tablo 5: Kullanılan kognitif testlerin puan ortalamaları, standart sapma ve uç değerleri

Tablo 6: Kullanılan kognitif testlerin analizi

Tablo 7: Kullanılan kognitif testlerin çoklu analizi

Tablo 8: Kullanılan WLG, SDMT, SRT testlerinin analizi

Tablo 9: Kullanılan WLG, SDMT, SRT testlerinin çoklu analizi

Tablo 10: Yaş ile kognitif testler arasında korelasyon analizi

Tablo 11: Eğitim durumu ile kognitif testler arasında varyans analizi

Tablo 12: Eğitim durumu ile SDMT arasında çoklu analiz

Tablo 13: Hastalık süresi ile kognitif testler arasında korelasyon analizi

VII. ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil1 : Kognitif yıkımı olan MS hastalarında artmış serebellar fMRI aktivitesi
- Şekil2a : NeuroSOFT Kognitif rehabilitasyon uygulaması ana ekranı
- Şekil2b : Vizyospasyal öğrenme çalışması ekranı
- Şekil2c : Dikkat çalışması ekranı
- Şekil2d : Vizyospasyal öğrenme çalışması ekranı
- Şekil2e : Bellek çalışması ekranı
- Şekil2f : Verbal bellek çalışması ekranı
- Şekil2g : Bilgi işleme hızı çalışması ekranı
- Şekil2h : Dikkat çalışması ekranı
- Şekil2i : Dikkat çalışması ekranı
- Şekil2j : Dikkat çalışması ekranı
- Şekil2k : Yoğunlaşma çalışması ekranı
- Şekil2l : Görsel bellek ve dikkat çalışması ekranı
- Şekil2m : Görsel bellek ve dikkat çalışması ekranı
- Şekil2n : Görsel bellek ve dikkat çalışması ekranı
- Şekil2o : Verbal bellek çalışması ekranı
- Şekil2p : Bellek çalışması ekranı
- Şekil3 : Rehabilitasyon programına göre MSNQ testi sonuçları
- Şekil4 : Rehabilitasyon programına göre PASAT testi sonuçları
- Şekil5 : Rehabilitasyon programına göre SPART testi sonuçları
- Şekil6 : Rehabilitasyon programına göre WLG testi sonuçları
- Şekil7 : Rehabilitasyon programına göre SDMT testi sonuçları
- Şekil8 : Rehabilitasyon programına göre SRT testi sonuçları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), çoğunlukla genç erişkinleri etkileyen, atak ve remisyon dönemleriyle seyredabilen veya ilerleyici olabilen, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılan, merkezi sinir sisteminde (MSS) miyelin kılıf harabiyeti ile karakterize kronik, inflamatuvar ve demiyelinizan bir hastalıktır (1). Hastalarda MSS' nin tutulan bölgesine ve demiyelinizasyon odağının büyüklüğüne bağlı olarak motor, somatosensoriyal, görsel, kognitif ve psikiyatrik bozukluklar olmak üzere çok çeşitli ve değişken semptomlar görülebilmektedir (2).

1980'lerden beri araştırmalar kognitif bozuklukların MS'ye eşlik ettiğine işaret etmektedir. Kognitif bozukluk hastalığın erken evrelerinden itibaren görülebilmektedir (3). Tüm MS hastaları göz önüne alındığında görülme prevalansı %43-70 arasında değişmektedir (4).

MS hastalarında yaşam kalitesi fiziksel özürlülük, psikiyatrik semptomlar, hastalık süresi yanı sıra kognitif fonksiyonlar ile de ilişkilidir. MS hastalarında kognitif etkilenme günlük yaşam aktivitelerini doğrudan etkilemektedir (5). MS hastalarındaki kognitif etkilenmeye paralel olarak sosyal aktivitelere katılımın daha az olduğu, işsizlik oranının daha yüksek olduğu, rutin ev işlerini yapmada daha çok güçlük yaşandığı ve sonuçta psikiyatrik hastalık görülme riskinin daha yüksek olduğu yapılan çalışmalar tarafından gösterilmiştir (6).

MS hastalarında özellikle karar verme sürecindeki zorlukların günlük yaşam aktivitelerindeki işlevselliği olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir. Yeni bilgi öğrenmedeki bozukluk tablonun ağırlaşmasında asıl sorumlu parametre olarak ileri sürülebilir (7). MS hastalarında işsizlik oranı %40-80 arasındadır ve kognitif bozukluğun yüksek işsizlik oranında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8). İşsizlikte özellikle bellek sorunları, yürütücü işlev bozukluğu ve bilgi işleme etkinliğinde (information processing efficiency) azalmanın rol oynadığı düşünülmektedir (9).

MS'de ön planda etkilenen kognitif fonksiyonlar; öğrenme, bellek, dikkat, bilgi işleme hızı, viziospasiyal yetenekler ve yürütücü işlevler olarak sıralanabilir (10). Bilgi işleme hızı, görsel öğrenme ve uzun süreli bellek MS'de en sık etkilenenlerdir (9). Basit dikkat ve temel verbal yetenekler genellikle ileri döneme dek korunur (6). Uzun süreli bellek yeni bilgi öğrenilmesi ve bu bilgiyi ileride hatırlayabilme yeteneğidir (11). Uzun süreli bellek MS hastalarında hemen daima etkilenen kognitif işlevlerden biridir ve MS

hastalarının %45-60'ında etkilenme görülür (12). Bilgi işleme etkinliği bilgiyi akılda tutma ve işleme yetisi (çalışma belleği) ve bilgiyle işlem yapma hızı (işleme hızı) gibi iki ana parametreden oluşmaktadır. İşlem hızında azalma MS' deki en sık kognitif defisit (13) olup işlem hızının değerlendirilmesi uzun dönemdeki kognitif yıkım hakkında fikir verebilir (14). Yürütücü işlevler, hedefe yönelik kompleks davranışlar, çevresel değişiklik veya taleplere uyum için gerekli kognitif yeteneklerdir. Bellek ve bilgi işleme verimliliğindeki bozukluklara göre daha nadir (~%17) görülmektedir (15). MS hastalarında kognitif bozukluğun tipinin ve derecesinin belirlenmesi ve buna bağlı olarak etkili rehabilitasyon programlarının geliştirilmesi çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Kognitif rehabilitasyon programlarının kognitif yıkımı belirgin bir biçimde yavaşlattığı gösterilmiş (16) olmakla beraber rehabilitasyon çalışmaları henüz başlangıç aşamasındadır (17).

Bu çalışmada; relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) olgularında Brief Repeatable Battery-Neuropsychology (BRB-N) kısa tekrarlanabilir nöropsikoloji bataryası ile kognitif bozukluk şiddetinin ve tipinin belirlenmesi, bilişsel kayıpları yavaşlatarak başa çıkma stratejileri geliştirilmesi ve mümkünse rejenerasyonun sağlanması amacıyla yürütülen kognitif rehabilitasyon uygulaması için hazırlanmış Nörosoft yazılım programını uygulayarak hastalarda kognitif rehabilitasyonun faydalarının gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen bulgularla MS hastalarında kognitif bozukluklara yönelik rehabilitasyon programlarının arttırılması ve geliştirilmesi ile MS hastalarının yaşam kalitesinin arttırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

2.1.1. Tanım

Multipl Skleroz, Merkezi Sinir Sistemi'nin inflamatuvar demyelinizan hastalıkları içinde en sık görülen ve en iyi bilinen formudur. MSS'de ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve gri maddeyi de etkileyebilen (18) otoimmün, inflamatuvar demyelinizasyon yanında akson kaybı ile seyreden kronik ve nörodejeneratif bir hastalıktır (19). Genç erişkinlerde gelişen yeti yitiminin başta gelen nedenidir (1).

2.1.2. Tarihçe

Multipl skleroz olgusuna dair en eski tanımlar, 14.yüzyılda Hollanda 'da yaşayan Lidwina'ya aittir. Bu olguda ilk belirtiler yürüme güçlüğü şeklinde başlamış zamanla görme kaybı gelişmiştir (20).

19.yüzyıl ortalarında Robert Carswell MS lezyonlarının patolojisinin tanımlanmasına büyük katkıda bulunmuştur. Hastalığın en önemli klinik ve patolojik yönlerini ortaya koyan Fransız nörolog Jean Martin Charcot 1868 yılında, klinik spektrumunu tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir ve patolojik süreci "Sclerose en plaques" olarak tanımlamıştır (20).

MS hastalarının yaklaşık %65' ini etkileyen kognitif bozukluk 1980'li yıllardan sonra bilinmeye başlamıştır. Rao ve arkadaşları 1991' de MS hastalarındaki kognitif bozukluğun sıklığı, derecesi ve yaşam kalitesine olan etkilerini araştırıp ard arda makaleler yayınlamışlardır (4, 6). 2000' li yılların başlarında MS' ye özgün nöropsikolojik testlerin geliştirilmesiyle bu ciddi problemin daha iyi anlaşılması ve irdelenmesi sağlanmıştır (6, 21).

MS 'de kognitif bozukluğa yönelik rehabilitasyon çalışmaları ise henüz başlangıç aşamasındadır.

2.1.3. Epidemiyoloji

MS semptomları hastaların 2/3' ünde 20-40 yaş arasında başlar ve insidansı yaklaşık 12/100.000'dir (22). Kadınlarda görülme olasılığı erkeklerden 2 kat fazladır. MS farklı coğrafik dağılım gösteren bir hastalıktır. Prevalansın yüksek (>30/100000) görüldüğü yerler Kuzey Amerika, Kanada, Kuzey ve Orta Avrupa, İtalya'dır. Orta prevalansta (5-20/100000) görüldüğü yerler Doğu Avrupa, Güney Amerika, Kuzey Avusturalya, Kuzey Akdeniz Bölgesi'dir. Düşük prevalanslı (<5/100000) yerler ise Afrika, Asya, Meksika olarak bilinmektedir (23).

MS prevelansının yüksek olduğu ülkelerden riskin düşük olduğu bölgelere göç edenlerde eğer göç ettiklerinde 15 yaşın altında ise prevelans göç edilen ülkeye uymaktadır, 15 yaşından sonraki göç edenlerde ise prevelans terk edilen ülkeninki ile uyum göstermektedir (24).

2.1.4. Genetik

MS'li olguların akrabalarında MS görülme riskinin %15-20 arasında değiştiği gösterilmiştir. Birinci derece akrabalarda risk %3-5 arasındadır. Monozigot ikizlerde konkordans %25-34, dizigotlarda ise %2-4 arasındadır (25).

MS ile ilişkili olduğu düşünülen gen veya genler özellikle 6. kromozomun kısa kolunda bulunan HLA DR ve HLA DQ lokuslarındadır. HLADR2, DR3, B7, A3, DR15, DQ6, DW2 MS riskini arttırdığı gösterilmiştir (26). En kuvvetli ilişki HLADR2 ile saptanmıştır (27). Ülkemizde yapılan genetik araştırmalarda HLA DQ2 ve HLA DR14 antiijenlerine sık rastlandığı tespit edilmiştir (25, 27).

2.1.5. Patoloji ve Immunogenez

MS 'nin en belirgin patolojik bulgusu, her ne kadar spektroskopi ve patolojik çalışmalar akson kaybının da hastalık sürecinin bir parçası olabileceğini öne sürse de aksonların kısmen korunduğu belirgin demiyelizasyon alanlarını içeren serebral ve ya spinal plakların gösterilmesidir (28).

Lezyon patogenezinde kan beyin bariyerindeki (KBB) bozulma kritik erken basamak olarak görülmektedir. Periventriküler inflamasyon, demiyelinizasyon ve gliozis MS'nin klasik patolojik özelliklerini oluşturur (29).

Periferde immün yanıt oluşturmak üzere aktive olan immünokompetan hücrelerin MSS'de KBB ve Periferik Sinir Sistemi (PSS) 'nde de kan sinir bariyerini (KSB) geçmesi gerekir. Bu transendotelial migrasyon mekanizması çok basamaklı bir süreçtir. İlk basamakta sellüler adezyon molekülleri, lökositlerden ve vasküler endotelden salınır (30). Bu şekilde damar duvarı boyunca dolanan lökositlerin, yavaşlaması ve damar endoteline tutunması sağlanır (31, 32, 33). Hastalığın bu fazında makrofaj ve mikroglialar önemli roller üstlenmektedir. Bu hücreler lokal antijen sunan hücrelerle beraber sitokin, proteaz ve glutamat da dahil olmak üzere çeşitli toksik mediyatörlerin salınımı ile, immün aracılı demiyelinizasyon sürecinin gelişimine neden olmaktadır. Myelin kılıfında gelişen güçlü inflamatuvar reaksiyon, ek olarak aksonal hasarlanmaya yol açar. Bu durum MS'de irreversibl nörolojik tutulumun patolojik karşılığıdır (34, 35).

Akut fazda aktive mononükleer hücreler (lenfositler, mikroglia) ve makrofajlar, miyelin ve oligodentrositleri değişik derecelerde parçalarlar, süreç ilerledikçe makrofajlar miyelini önce proteinlerine en sonunda lipidlerine kadar parçalar ve zamanla gliosis oluşur (36). Kalan az sayıda oligodendrosit miyelini tekrar oluşturmaya başlar. Ancak bu sınırlı remiyelinizasyon inflamasyon derecesi ile ters orantılıdır. Kronik lezyonlarda demiyelinize aksonlar yavaş ama yaygın olarak wallerian dejenerasyona uğrayarak uzun dönem özrürlülüğü oluşturur (36). MS' de CD4+ T hücrelerinin MSS içinde inflamasyonla sonlanan immün cevabın düzenlenmesi ve sürdürülmesinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir. CD8+ T hücrelerinin sayısı MS'li hastaların beyin dokusunda CD4+ T hücrelerinden yüksek bulunmuştur (37). CD8+ T hücreleri ve makrofajların sayısının MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile paralellik gösterdiği ortaya konmuştur (38). B hücre aktivitesiyle MS bağlantısı, MS 'li hastalarda intratekal immunglobulin sentezinin bildirilmesiyle açığa çıkmıştır (39). B hücrelerinin antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikör salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceği düşünülmektedir (39).

2.1.6. Hastalığın Seyri ve Prognoz

1996 'da yayınlanan uluslararası bir çalışmanın sonuçları hastalığın dört kategoride toplanabileceğini ortaya koydu (40) Bunlar:

Relaps ve Remisyonlarla giden (RR) MS: Akut ataklar ve bunları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri ve ataklar arasında hastalığın stabil kalması ile karakterize en sık rastlanan (%85) formdur. İlerleyen dönemde sekonder progresif forma dönebilme eğilimi vardır.

Primer Progresif (PP) MS: Hastalığın başlangıcından itibaren plato veya remisyon göstermeksizin, disabilitede progresyon veya zaman zaman plato ve geçici küçük ilerlemeler ile karakterizedir.

Sekonder Progresif (SP) MS: Başlangıçta relaps ve remisyonlar ile giden, ataklarda düzelme olmaksızın her bir atakta eklenen defisitle özürüllüğün giderek arttığı formdur.

Progresif- relapsing (PR) MS: Başlangıcından itibaren progresyon gösteren ancak tam iyileşmenin olduğu veya tam iyileşmenin olmadığı akut atakların eşlik ettiği tablo ile karakterizedir.

Tüm MS popülasyonunu içeren çalışmalarda, özürüllük hızının her çalışmada olmasa da genellikle yüksek olduğu belirtilmiş klinik özellikler (41):

1. Erkek hasta
2. Progresif başlangıç
3. Başlangıç semptomunun motor, serebellar, sfinkterik oluşu
4. Başlangıç yaşının ileri oluşu
5. İlk 5 yıldaki özürüllük skorunun fazla oluşu
6. İlk 5 yılda tutulan fonksiyonel sistem sayısı
7. İlk iki epizod arasındaki sürenin kısa oluşu
8. İlk epizodun sekelli sonuçlanması

2.1.7. Klinik Özellikler

MS tanısı, MSS'nin farklı bölgelerinin tutulumunun klinik olarak ortaya çıkarılması ile konur ve MSS'ne ait çok farklı belirti ve bulgunun farklı zamanlarda ortaya çıkması söz konusudur.

2.1.7.1. Somatosensoriyal Semptomlar

Hastalar tarafından en sık tanımlanan belirtilerdir. Hastaların % 52-70'inde ortaya çıkar. Bunlar pozitif duyuusal semptom (dizestezi, allodini) ve negatif semptom (hipoestezi) şeklinde olabilmektedir (42).

Lhermitte bulgusu genellikle boyun fleksiyonundan sonra ortaya çıkan, ekstremitelere veya sırtta doğru yayılan ani başlangıçlı elektriklenme hissi izlenebilir. MS hastalarının büyük çoğunluğu kalıcı duyu kusuru gösterirler. Genellikle alt ekstremitelerde distalde vibrasyon ve pozisyon duyuusu azalmıştır (42, 44).

MS seyrinde görülebilen sık ağrı manifestasyonları arasında Trigeminal nevralji başta gelir. Ayrıca spastisiteye bağlı sekonder ağrı da ilerlemiş olgularda görülebilir (44).

2.1.7.2. Motor Semptomlar

Motor belirtiler kortikospinal ve kortikobulber yolların tutulumu ile ortaya çıkar ve MS hastalarında ikinci sıklıkta izlenen başlangıç belirtilerdir. En sık görülen alt ekstremitelerde kuvvet kaybıdır. Motor tutulum refleks canlılığı ya da Babinski bulgusu gibi hafif olabileceği gibi, spastik paraparezi gibi ağır da olabilir. Motor belirti ve bulgular, akut ya da süregelen ve ilerleyici olarak görülebilir (42, 44).

2.1.7.3. Görsel Semptomlar

Üçüncü sıklıkta izlenen başlangıç belirtilerini oluşturur (% 17). Hastaların % 50'den fazlası yaşamının bir döneminde bir optik nöropati atağı geçirebilir. Bütün hastaların %25'inde başlangıç belirtisi optik nörit atağıdır. Optik nörit geçirmiş kadınların %74'ünde, erkeklerin %34'ünde görme kaybının gelişmesinden sonraki 15 yıl içinde MS gelişmektedir (45). En sık karşılaşılan belirti, bir gözde birkaç gün içerisinde gelişen görme azalmasıdır.

Afferent pupil defekti (Marcus Gunn pupili), görme keskinliğinin azalması ve renk algılamasında bozulma görülebilir. Görme alanı testinde sıklıkla tipik olarak santral veya parasantral bir skotom tespit edilir. Gözdibi muayenesi genellikle normaldir (retrobulber nörit), fakat bazen optik sinir başında şişmeyle beraber hemoraji veya eksudalar görülebilir (papillit).

Kalıcı görme bulanıklığı, değişen renk algısı, Uhthoff fenomeni (görme bulanıklığı güçlü bir egzersizi takiben veya pasif olarak ısıya maruz kalma ile ortaya çıkar ve vücut ısısı normale dönünce veya dinlenmeyi takiben düzelir) görülebilir. Bu fenomen vücut sıcaklığında artmayla ileti etkinliğinde azalmanın klinik hale gelmesidir (1). Hastalarda optik nöropati öyküsü olmaksızın, gözdibi muayenesinde ve uyandırılmış potansiyel incelemelerinde tespit edilen optik sinir tutulumuna ait bulgulara rastlanabilir (42, 44).

2.1.7.4. Serebellar Semptomlar

Tüm hastalık süresince yaklaşık % 50 oranında ortaya çıkarlar ve yaşam kalitesini çok etkileyen semptomlardır. Sık görülen serebellar semptomlar, yürüme ataksisi, dismetri, disdiadokokinezi, dizartri ve intensiyonel tremordur (42, 44).

2.1.7.5. Beyin Sapı Semptomları

İnternükleer oftalmopleji (İNO) MS seyrinde görülen en karakteristik bulgulardan birisidir ve medial longitudinal fasikülün tutulumuna bağlıdır. Bazen 9 ve 10. sinir tutulumu ve buna bağlı yutma güçlüğü ve nazone konuşma olur, genellikle geç dönemde görülür. Fasyal güçsüzlük, miyokimi, blefarospazm olabilir. Göz hareket bozuklukları, nistagmus, vertigo MS 'de sık görülen semptomlar arasındadır (42, 44).

2.1.7.6. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar

MS'nin erken döneminden itibaren görülebilen kognitif bozukluklar hastaların yaklaşık % 40-70'inde mevcuttur. MS'de MR'de görülen total lezyon yükü, kortikal atrofi, genişlemiş ventriküller ve korpus kallosumun incilmesi gibi bulgular kognitif bozulmanın derecesi ile bağlantılı olabilir. Nöropsikolojik muayenede hastalarda özellikle öğrenme, bellek, dikkat, bilgi işleme hızı ve yürütücü işlevlerde bozukluklar saptanabilmektedir.

Psikiyatrik tablolar, MS hastalarında genel popülasyona göre daha sıktır. Depresyon MS hastalarında en sık görülen psikiyatrik semptomdur ve hastaların yaklaşık %75'inde görülür. Genellikle çok ağır değildir ve tedaviye yanıtı iyi olarak kabul edilir (42, 44).

2.1.7.7. Fatig ve Uyku Bozuklukları

Fatig, hastaların %75'inde en sık yakınılan ilk 3 semptomdan biriyken, %25 hastada en sık şikayet edilen yakınmadır. Ataklar sırasında daha belirgin olan fatig, ataksız dönemlerde de görülebilir ve yaşam kalitesini bozabilir. MS 'nin ağırlığı, MR 'deki lezyon yükü, hastaların yaş ve cinsiyeti ile ilişki gösterilememiş olup, yorgunluk tanımlayan hastaların %20'sinde depresyon saptanmıştır.

Yakın zamanlı çalışmalarda MS hastalarında uyku bozukluklarının da sık olduğu dikkati çekmektedir (42, 44).

2.1.7.8. Genitoüriner ve Gastrointestinal Sistem Semptomları

Miksiyon bozukluğu MS hastalarının %5'inde başlangıç belirtisidir, hastalık süresince sıklığı %80 dir. Genitouriner sistem belirtileri, sık idrara çıkma, yetişememe, idrar yapmaya başlamada güçlük ve tam boşaltamama gibi şikayetlerdir. Konstipasyon veya gaita inkontinansı daha az görülür. Seksüel disfonksiyon MS hastalarında sık görülebilmektedir. Yaklaşık olarak hastaların 2/3'ü azalmış libido bildirir. Genellikle erektil disfonksiyon şeklinde olmakla beraber ejakülasyon kusuru da olabilmektedir (42, 44).

2.1.7.9. Paroksizmal Semptomlar

En sık görülen paroksizmal belirti trigeminal nevraljidir, % 5 oranında görülebilir (46).

Epileptik nöbetler normal popülasyona oranla daha siktir (%5). Tonik spazmlar kısa süreli, unilateral aterotipik kasılmalardır. Yoğun ağrı, aynı tarafta ya da çapraz duysal belirtiler bunlara eşlik edebilir (42, 44).

2.1.8. Tanı

MS tanısı klinik ve nörolojik muayene ile konulup yardımcı tanı yöntemleriyle desteklenmektedir. Bu amaçla 1954' ten bu yana çeşitli tanı kriterleri elde olan veriler ve yeni tanı yöntemleri ışığında oluşturulagelmiştir (47).

İlk tanı kriterleri 1965' te Schumacher tarafından öykü ve muayene bulgularına dayandırılarak, lezyonların zaman ve alan içinde dağılımı dikkate alınarak yapılmıştır. MS hastalığı 10-50 yaşları arasında beynin ak maddesini tutan, ataklar ve progresyon ile

seyreden kronik bir MSS hastalığı olarak tanımlanmıştır. Schumacher tanı kriterlerinde yardımcı tanı yöntemlerine yer verilmemiş, tanının diğer ayırıcı tanılarının dışlanarak konması gerektiği vurgulanmıştır (48).

Poser 1983 yılında öne sürdüğü tanı kriterlerinde klinik parametrelere ek olarak, yardımcı tanı yöntemlerinin parametrelerine de yer vermiştir, yaş sınırı 59'a yükseltilmiştir (49).

Poser kriterlerini gözden geçirmek ve gerekli değişiklikleri yapmak amacıyla 2000 yılında McDonald öncülüğünde uluslararası panel toplanmış ve MR kriterlerinin de dahil edildiği McDonald tanı kriterlerini yayımlamıştır (50).

2005 yılında bu kriterler revize edilerek tanı kriterlerinin özgüllüğü ve duyarlılığının artırılması sağlanmaya çalışılmıştır. Günümüzde gerek klinik tanı ve tedavi aşamasında gerekse de araştırma protokollerinde revize McDonald kriterleri olarak adlandırılan uluslararası panel tanı kriterleri kullanılmaktadır (51).

Tablo 1: MS' de Alansal ve Zamansal Yayılım İle İlgili MRG Kriterleri (McDonald 2001, 2005 ve Yeni Kriterler)

	Alansal	Zamansal
McDonald 2001	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon ve ya ≥ 1 kontrast tutan lezyon ≥ 3 periventriküler lezyon ≥ 1 jukstrakortikal lezyon ≥ 1 infratentorial lezyon 1 spinal kord lezyonu 1 beyin lezyonu olarak sayılabilir	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG'de kontrast tutan lezyon veya Yeni T2 lezyonunun saptanması
McDonald 2005	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon ve ya ≥ 1 kontrast tutan lezyon ≥ 3 periventriküler lezyon ≥ 1 jukstrakortikal lezyon ≥ 1 infratentorial lezyon spinal kord lezyon/lezyonları İnftratentorial lezyon yerine geçebilir. Total lezyon sayısına dahil olabilir. Kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir.	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG'de kontrast tutan lezyon (ilk klinik olayla ilişkili alanda değilse) ve ya İlk klinik olayda çekilen referans MRG 'den en az 30 gün sonra çekilen referans MRG'de, referans MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi
Swanton 2007 Yeni Kriter	≥ 2 karakteristik lokalizasyonda ≥ 1 lezyon, periventriküler, jukstrakortikal, posterior fossa, spinal kord. Beyin sapı ve spinal kord sendromundakiler hariç semptomatik bölgedeki tüm lezyonlar	Bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG 'de yeni T2 lezyonu
McDonald 2010	≥ 2 karakteristik lokalizasyonda ≥ 1 lezyon, periventriküler, jukstrakortikal, infratentorial, spinal kord. Kontrast tutulumu şart değil. Beyin sapı ve spinal kord sendromundaki lezyonlar dahil değil.	Takip MR'da yeni T2 ve/ve ya kontrast tutan lezyon. Eş zamanlı MR'da asemptomatik kontrast tutan ve kontrast tutmayan lezyon varlığı.

2.1.9. Tedavi

Günümüzde geniş hacimli, plasebo kontrollü çift kör çalışmalarla desteklenmiş ve etkinliği kanıtlanmış birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu tedavi seçenekleri ne yazık ki MS' yi tamamen tedavi edebilmekte yetersiz kalmakla beraber hastalığın yol açtığı özürllükte ciddi azalmalara yol açmakta ayrıca ileri özürllük durumuna ilerlemeyi de geciktirmektedirler.

2.1.9.1. Atak Tedavisi

MS'nin alevlenmesi, nörolojik disfonksiyonun alternatif etyolojilere bağlanmaksızın spontan ortaya çıkması olarak tanımlanır (52). Atak belirtileri sıklıkla yeni gelişen semptomları içerir, en az 24 saat sürmeli ve vücut sıcaklığında artışa neden olarak klinik kötüleşmeye neden olacak enfeksiyon gibi durumlar dışlanmalıdır. Demyelinizasyona sekonder geliştiği düşünüldüğünden; inflamatuvar sürece ve immun sisteme etkileri nedeni ile kortikosteroidler tedavide kullanılırlar. Tedavide başlıca amaç atakların ciddiyetini hafifletmek ve potansiyel kalıcı defisitleri azaltmaktır (52, 53).

MS ataklarında glukokortikoid tedavisi Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu (EFNS) tarafından ilk seçenek tedavi olarak bildirilmiştir (54, 55). Ülkemizde de bu protokolleri uygulayan merkezler olduğu gibi, bazı merkezlerde de 7-10 gün süreli ardışık pulse steroid tedavisi tercih edilmektedir.

2.1.9.2. Koruyucu Tedaviler

MS' de atakların sıklığı özürllüğü belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğundan atakları geciktirmek ya da atak sıklığını azaltmak ve/veya şiddetini azaltmak büyük öneme sahiptir.

2.1.9.2.1. İmmunmodulatuvar Tedaviler

Yapılan kontrollü çalışmalar immünmodulatuvar tedavilerin özellikle ataklarla seyreden MS olgularında etkili olduğunu, atak sayısını, MR lezyon oranını azalttığını göstermiştir.

İnterferonlar multipl skleroz patogeneğinde şu mekanizmalar ile etkili olurlar:

- Mikrogliaların inflamatuvar etkilerini azaltma
- Antijen prezentasyonunu baskılama
- Antikor sentezini azaltma
- Proinflamatuvar sitokinleri azaltma ve antiinflamatuvar sitokinleri arttırma
- Kan beyin bariyerinin hasarlanmasını ya da T hücrelerinin bariyere adhezyonunu azaltma
- Süpresor T hücreleri arttırma ve sitotoksik T hücrelerini azaltma
- Aksonların metabolik düzelmesini/iyileşmesini sağlama, nitrik oksit (NO) aracılıklı mitokondri hasarını durdurma

İnterferon Beta-1b (Betaferon®), İnterferon Beta-1a (Avonex®), İnterferon Beta-1a (Rebif®) yaygın olarak kullanılan interferonlardır.

Yan Etkiler

Grip benzeri semptomlar (flu-like symptoms) interferon tedavisinin en sık (%60) görülen yan etkileridir. Diğer bir önemli yan etki injeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. IFN kullanan hastalarda tedavinin ilk aylarında spastisitede kötüleşme olduğu da bildirilmiştir. Ayrıca interferonların depresyon riskini arttırdığı da bilinmektedir. Klinik çalışmalarda IFN tedavisinin anemi, lökopeni, trombositopeni ve serum ALT-AST düzeylerinde yükselme yapabildiği görülmüştür.

Glatiramer Asetat (GA) (Copaxone)

GA ile yapılan birçok klinik araştırma sonucuna göre atak sıklığında azalmaya, Expanded Disability Status Scale (EDSS) değerlerinde iyileşme ve durağanlaşmaya ve MR' da kontrast tutan lezyon sayısında ve yıllık lezyon yükünde azalmaya yol açtığını göstermiştir (56, 57). Glatiramer asetat etkilerini MHC klas II moleküllerine antijen sunumunu kompetatif antagonizma ile engelleyerek, Th2 hücre gelişimini uyararak, dendritik hücrelerden IL-10 sentezini arttırarak göstermektedir. Ayrıca deneysel modellerde glatiramer asetat kullanımı ile GA spesifik T hücreleri geliştiği ve bu hücrelerin regülatör supresör hücreler olarak etki gösterdiği görülmüştür. Ayrıca GA, Th1 sitokin profilini Th2 lehine çevirici etki sergilemektedir.

Yan etkiler

GA kullanan hastalarda grip-benzeri semptomlar görülmediği gibi, nötralizan antikor gelişimi ve buna bağlı klinik etkinlikte azalma da görülmemektedir. İnterferonlarla olduğu gibi GA kullanımında da ağrı, eritem, endurasyon gibi lokal allerjik reaksiyonlar görülebilmektedir.

Natalizumab (Tysabri®; Anti-VLA-4 AB)

Natalizumab, etkisini T hücrelerinin kan beyin bariyerinden MSS' ye geçişini engelleyerek gösterir (58).

AFFIRM ve SENTINEL adı verilen ve RRMS hasta grubunda yapılan iki büyük çalışmanın ön sonuçları doğrultusunda natalizumab MS'nin relapsing formunda Kasım 2004'te FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Bundan çok kısa süre sonra, iki çalışma hastasında progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişmiştir. Bu bilginin ışığında FDA, PML riski açısından Natalizumab'ın sınırlı koşullarda kullanımına onay vermiştir (59).

AFFIRM ve SENTINEL çalışmaları doğrultusunda klinik ve MR parametrelerinde hastalık aktivitesinde anlamlı yarar elde edilmiştir. MR aktivitesinde % 80-90 oranında, klinik aktivitesinde % 50-70 oranında azalma izlenmektedir (59).

Natalizumab'a bağlı allerjik reaksiyonlar ve diğer hipersensitif reaksiyonlar % 2-9 oranında görülür. Natalizumab tedavisi altında % 1 oranında anaflaktik reaksiyon görülmüştür (61). Natalizumab, 300mg, IV dozunda 28 günde bir kullanılır. Elde edilen ön verilere göre Natalizumab kullanım süresi ve PML ortaya çıkma riski arasında ilişkinin varlığını göstermektedir (62).

2.1.9.2.2 İmmüsupresif Tedavi

İmmüsupresif ilaçlar olarak kullanılan azathiopurin, siklofosfamid, metotreksat, mitoksanton immün sistemin önemli komponentleri üzerinde yarattıkları inhibitör etki nedeni ile immün disfonksiyona neden olurlar. Özellikle progresif seyir gösteren MS alt tiplerinde ve immünmodulator tedaviye dirençli olgularda yaygın olarak kullanılmaktadırlar (63).

2.2.MS ve Kognisyon

MS hastalığının zengin semptomları içinde yer alan kognitif bozukluk, hastalığın erken dönemlerinde ve hatta klinik izole sendromda da görülmektedir. Tüm MS hastalarının %65'inde gözlenen ve günlük yaşam aktivitelerini etkileyen önemli bir bulgudur (3, 4). Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklardaki kognitif bozulmanın sonuçlarının iyi bilinmesine karşın, MS' ninde önemli bir özelliği olduğu son 20 yıldır dikkat çekmektedir. MS'de ataktan bağımsız gelişen kognitif semptomların remisyonu sık görülmemektedir.

Kognitif bozukluğun nadir ve sadece hastalığın ileri döneminde görüldüğü şeklindeki yanlış inanış, kısa poliklinik şartlarında saptanmasının ve değerlendirilmesinin zor olması ve kognitif testlerin uygulanması zor, pahalı ve zaman alıcı testler olması nedeniyle genellikle semptomlar gözden kaçmaktadır. MS hastalarındaki kognitif bozukluk, iş yapabilme, araba kullanma, sosyal ilişkileri sürdürme ve zevk alabilme gibi günlük yaşam aktivitelerini etkileyerek hayat kalitesini azaltmaktadır (6, 64, 65). Bu nedenle MS hastalarının yaşam kalitesini değerlendirirken, kognitif fonksiyonları da değerlendirmek büyük önem taşımaktadır.

MS' ye bağlı kognitif bozukluğun etkin bir tedavisinin henüz bulunmamasına rağmen, kognitif bozukluğun erken tespiti semptomların kontrolü için, tedavi seçeneklerini değerlendirebilmek ve kognitif bozukluğun ilerlemesini önlemek açısından da önem arz etmektedir. Kognitif bozukluk ayrıca hastaların tedaviyi anlama kabiliyetlerini ve tedavi rejimlerine katılımlarını da azaltmaktadır (6). Bu nedenle erken evrede tespit edilmesi, yeni tedavi stratejileri ile kontrolünün sağlanması önemlidir.

MS' de yaygın demyelinizasyon ve akson hasarının nöron iletimini bozarak fiziksel ve kognitif bozukluğa yol açtığı düşünülmektedir (66). Ak madde hasarına bağlı bilişsel işleme alanlarının diskonneksiyonu MS 'deki kognitif bozukluk için olası mekanizmayı oluşturur. Spesifik ak madde lokalizasyonlarına bağlı ne tür kognitif bozukluk geliştiği ise henüz net değildir (67)

2.2.1. MS' nin Önemli Bir Semptomu Olarak Kognitif Bozukluk

MS hastalarında kognitif bozukluk hakkında geniş çaplı araştırmalar çok azdır. Hastalık seyri açısından hastalar arasındaki heterojenite, hastalık alt tiplerinin ve süresinin kognisyon üzerine olan potansiyel etkileri gibi nedenlerle verilerin yorumlanması oldukça zor olmaktadır. Hastalığın süresi, evresi, tipi veya disabilite

seviyesi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki hakkında net bir fikir birliği henüz bulunmamaktadır (64, 68).

Kognitif bozukluk her türlü MS alt tipini ve formunu etkileyebilmektedir (69). RRMS ile progresif MS karşılaştırıldığında RRMS'nin kognitif bozulmanın daha düşük derecelerini gösterdiğine dair kanıtlar vardır (70, 71). SPMS ile RRMS ve PPMS karşılaştırıldığında ise sekonder progresif hastalarda kognitif bozukluğun daha sık ve daha ağır olduğu gösterilmiştir (69, 72, 73)

Kognitif semptomların sıklığı ve şiddeti kişiden kişiye göre değişmektedir (10, 66). Kişisel risklerin sınıflamasını yapmak güç olmakla beraber ileri yaş, düşük zeka seviyesi, eğitim düzeyi ve depresyonu içeren risk faktörleri tanımlanmıştır (74, 75).

Kognitif fonksiyon ile hastalık süresi, evresi ve dizabilite derecesi arasındaki ilişki hakkında görüş birliği olmamasına rağmen, kognitif bozukluğun hastalık süresinin artması, (64, 68) progresif hastalık seyrinin başlamasına (10, 69) bağlı olarak artan fiziksel özürülülüğün ilerlemesiyle arttığına inanılmaktadır (67). Ayrıca kognitif bozukluklar da sadece mental işlevleri etkilemeyip hastalarda fiziksel özürülülüğü arttırabilir.

MS' deki kognitif bozukluk hakkındaki bilgilerimizi arttırabilmemiz için iyi planlanmış, geniş kesitsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Son zamanlarda iki yeni geniş uluslararası gözlemsel ve kesitsel çalışma onay almıştır. CogniMS ve CogniCIS adı verilen bu çalışmalarda 2 yıl süresince sırasıyla erken MS ve klinik izole sendrom (KİS) hastalarındaki kognitif fonksiyonlar değerlendirilecektir. Bu çalışmalar aynı zamanda MS ve KİS hastalarındaki kognitif bozuklukların coğrafi farklılıklarla ilişkisini de araştırmayı hedeflemektedir.

2.2.2. MS' de Sık Etkilenen Kognitif İşlevler

Multipl Skleroz'da ön planda etkilenen kognitif fonksiyonlar; öğrenme, bellek, dikkat, bilgi işleme hızı, viziospasijal yetenekler ve yürütücü işlevler olarak sıralanabilir (10). Buna karşın demansiyel tablo ve dil bozuklukları yaygın değildir. Bilgi işleme hızı, görsel öğrenme ve bellek MS'de en sık etkilenenlerdir (9).

İşlem hızında azalma MS' deki en sık kognitif defisit olup (13) işlem hızının değerlendirilmesi uzun dönemdeki kognitif yıkım hakkında fikir verebilir (14). Yeni bilgi öğrenmedeki bozukluk tablonun ağırlaşmasında asıl sorumlu parametre olarak ileri

sürülebilir (7). Uzun süreli bellek MS hastalarında çok sık etkilenen kognitif işlevlerden biridir ve MS hastalarının %45-60'ında etkilenme görülür (12).

Basit dikkat ve temel verbal yetenekler genellikle ileri döneme dek korunur (6). Yürütücü işlevler, bellek ve bilgi işleme verimliliğindeki bozukluklara göre daha az sıklıkta (~%17) görülmektedir (15).

2.2.3.MS'de Sık Etkilenen Kognitif İşlevler İle İlgili Özellikler

Kognitif ve davranışsal alan, yapısal temelleri geri dönüşlü olarak birbiri ile bağlantılı kortikal üst merkezler etrafında organize olmuş, kısmen örtüşen, geniş boyutlu şebekelerdir (76).

İnsan beyinde en az 5 tane geniş boyutlu şebeke tanımlanabilir (77, 78, 79)

1.Dorsal posterior korteks, frontal göz alanı ve singulat girustaki üst merkezleriyle sağ hemisfer baskın mekansal dikkat şebekesi

2.Wernicke ve Broca alanlarındaki üst merkezleriyle sol hemisfer baskın dil şebekesi

3.Hippokampo-entorhinal alanlar ve amigdaloid kompleksdeki üst merkezler ile bellek-emosyon şebekesi

4.Lateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks ve posterior parietal korteksdeki üst merkezleriyle yürütücü işlev-sosyal davranış şebekesi

5.Lateral temporal ve temporapolar kortekslerdeki üst merkezleriyle yüz ve nesne tanıma şebekesi

2.2.3.1 Bellek

Bellek terimi geçmiş deneyimlerin anımsanması ile ilgili çeşitli faktörleri içeren bir genellemedir. Bellek bir uyarının algılanması ile onun yeniden anımsanması arasında gerçekleşen özgün fizyolojik ve psikolojik süreçlere dayanır. Yeni bilginin öğrenilmesi süreci, o bilginin belleğe kaydedilmesi sürecini de başlatır. Öğrenme ve bellek iç içe geçmiş, sürekliliği olan bir bütün olarak düşünülebilir. Bellek, yeni öğrenilenlerin kaydedilmesi ve depolanmasından başka, uzun ya da kısa bir süre saklanması, istenildiği zaman ulaşılması ve hatırlanması sürecini de içerir (80, 81).

Mesulam; belleğin, hiyerarşik olarak dizilmiş belli beyin yapıları tarafından gerçekleştirilen bir süreç olmaktan çok, geniş ve birbiri ile ilişkili bir ağ sistemi içerisinde, paralel olarak dağılmış şekilde işleyen bir süreçler bütünü olduğunu

savunmuş ve çeşitli bellek süreçlerinde bu ağın belli unsurlarının özelleşmeler gösterebileceğini söylemiştir (82).

Ebbinghaus kısa süreli bellek ile uzun süreli belleği birbirinden ayırmıştır (83). Baddeley'in ortaya attığı çalışma belleği, bilginin aktif biçimde çevrimiçi tutulması ve manipülasyonuna karşılık gelir ve depolanmış bilginin geri çağırım için hazırlanmasını da içerir. Uzun süreli bellek ise bilginin dakikalar ile on yıllar arasındaki süreleri kapsayacak şekilde çevrimdışı depolanmasına karşılık gelir (84). Belleğin içeriğini temel alarak oluşturulmuş birtakım terimler mevcuttur. Bunlar; epizodik bellek, semantik bellek, ifade edilir bellek, açık bellek, örtük bellek, prosedürel bellek, hazırlama ve koşullamadır (84).

Bilginin sistemde tutulduğu süre baz alındığında kısa süreli bellek (daha sonra Çalışma Belleği şeklinde yaygınlaşmıştır) ve uzun süreli bellekten; sistemdeki bilginin bilinçli kaydı veya bilinçli hatırlanmasından söz ediliyorsa açık (İng: explicit) veya örtük (İng: implicit) bellekten (veya deklaratif ve non-deklaratif) söz ediliyor demektir. Eğer sistemde tutulan bilgiler olayların kronolojisi, zamansal boyutu hakkındaysa epizodik bellek, herkesin paylaştığı bilgi anlamında genel geçer bilgilerse semantik bellek denmektedir. Eğer uzun süreli belleğe kaydedilmiş bilgilerden son zamanlarda kaydedilenler kastediliyorsa yakın bellekten, çok daha önceleri kaydedilmiş olanları kastediliyorsa uzak bellekten bahsedilmiş olunur.

Limbik lezyonlar, uzun süreli belleğin seçici olarak bozulmasına yol açarken, frontal lob lezyonları çalışma belleğinin seçici olarak zarar görmesine neden olur (84). Yapılan çalışmalar özellikle dorsolateral prefrontal korteksin çalışma belleğinden sorumlu olduğunu göstermiştir (85, 86). Limbik sistemin içerisinde iki adet birbiriyle iletişim içerisinde olan döngü bulunur. Bunlar; hippocampusun çevresinde yer alan Papez döngüsü (87) ve bazolateral limbik döngüdür (88). Papez döngüsü bilginin uzun süreli belleğe aktarılmasında (89), Amigdaloid döngü emosyonel işlemeyle ilgilidir.

Bilginin assosiasyon korteksi boyunca depolandığı ama limbik sistemin de depolanma ve belki de geri çağırma sırasında bu bilgiyi bağlamada kritik rolü olduğu düşüncesi yaygındır (84).

İnferolateral prefrontal ve temporopolar bölgelerin eski anıları geri getirmede önemli rol oynadığı ve sağ hemisferin epizodik (otobiyografik) bilginin geri getirilmesinde daha kritikken, sol hemisferin depolanmış genel bilginin (semantik anılar) geri getirilmesinde daha kritik olduğu düşünülmektedir (90, 91).

2.2.3.2. Çalışma Belleği

Çalışma belleği, bilginin geçici bir süreliğine diğer zor görevlerle başa çıkması için depolanmasıdır (92). Çalışma belleği terimi, bilginin bir şekilde ve geçici olarak saklanmasının anlama, muhakeme ve öğrenme gibi daha kompleks yetiler için gerekli olduğu varsayımına dayanır. Yine araştırmaların sonuçlarına göre çalışma belleğinin şu üç ana unsurdan oluştuğu kurgulanmıştır.

- 1- Sözel materyalin zihinden tekrarlanması için fonolojik/artikulator döngü.
- 2- Görsel materyalin zihinden tekrarlanması için görsel çizgi mekansal eskiz defteri (İng: sketchpad).
- 3- Bu iki sistemi kontrol ederek kullanacak merkezi yürütücü sistem. Merkezi yürütücü sınırlı kapasitelidir ve uzun süreli bellekle diğer iki sistem arasında bağ kurmakla yükümlüdür. Strateji seçmek ve planlama bu sistemin işidir.

Prefrontal korteksin dorsolateral ve ventrolateral kısımları da mekansal ve mekansal olmayan çalışma belleğine katkıda bulunmaktadır. Çalışma belleği, daha çok frontoparietal ağın kontrolü altında bir dikkat işlevi iken uzun süreli açık bellek, limbik ağın kontrolü altındadır.

Nöropsikolojik ölçümlere ilişkin yayınlar MS hastalarında çalışma belleği bozukluğunu bildirmişlerdir (93).

2.2.3.3. Dikkat

Suurun tam olarak açık olduğu durumda düşünce, algılama, kavrama gibi zihinsel yetileri başka uyaranları dışlayarak belirli bir uyaran üzerine yoğunlaştırma gücüdür.

Anatomi olarak bu sistemin başlangıç düzeyinin rostral beyin sapında (mezensefal ve ponsun 1/3 üst bölümü) olduğu bilinmektedir. Bilinç sisteminde 2 düzey projeksiyon sistemleridir. Spesifik sistem talamusun intralaminar grup çekirdeklerinden kortekse yaygın bir projeksiyon oluşturmaktadır. Nonspesifik sistem ise rostral beyin sapından daha çok bazal ön beyin yolu ile (medial forebrain bundle) kortekse projekte olmaktadır.

Dikkatle ilgili süreçler; uyarılma(genel cevaplılık düzeyi, yönelim, duyu organlarının yeniden düzenlenmesi), seçici dikkat (bazı uyaranların diğerlerine tercih

edilmesi), sürdürülen dikkat (vijilans) ve bölünmüş dikkati(birçok olayı aynı anda dikkate almak) içerir (94).

Dikkat ile ilgili öne sürülen modellerin ortak yanı kortikal (frontal, prefrontal, parietal) ve subkortikal yapılar (limbik sistem, retiküler aktive edici sistem ve bazal ganglionlar) arasında bir etkileşim olduğunu ve bazal ganglionlar, talamus ve frontal loblar arasındaki yolların komplike işlevsel bir sistem oluşturduğunu ileri sürmeleridir.

Frontal loblar talamus aracılığı ile hem retiküler sistemi etkiler hem de retiküler sistemden etkilenir. Oriyantasyon yanıtı ile ifade edilen bu yapıda frontal loblar, hedefe sabitlenmekten ve diğer işlevlerden sorumludur. Retiküler sistemin katkısı ise uyanıklığın düzeyini belirleme, hazır olma, dikati sürdürme ve belirli bir düzeydeki uyanıklığı devam ettirme noktalarındadır. Limbik sistemde özellikle anterior singulat girusun dikkat süreçleri ve motivasyon ile ilişkisi söz konusudur. Limbik sistem, retiküler aktive edici sistem ve hipotalamus kaynaklı subkortikal etkiler, dikkatin kontrolü için gerekli olan sistemik matriksi oluştururlar. Orbital prefrontal korteks, hem limbik sistemden hem de hipotalamustan kaynaklanan impulsların düzenleyicisi olarak görülmektedir. Posterior parietal korteks ise bir iç duysal harita sağlar.

Sürdürülen dikkat frontal loblardaki, limbik yapılarıdaki ve subkortikal yapılarıdaki nöral sistemlerin bir etkileşimi sonucudur. Parietal lobdaki nöral sistemler ise seçici dikkat için şarttır.

2.2.3.4. Vizyospasyal yetenekler

Görsel ve konstruksiyonel yetenekler oluşum ve etkileşimleri açısından bütün olup, sağ hemisfer parietal lobda yer alırlar. Görsel uyarının ne olduğu, nerede olduğu, rengi, derinliği, hareketi ve formu ile ilişkili olan bilgileri, talamustan (lateral genikulat nucleus) başlayan inferior temporal kortekse ve ya ventral intraparietal, medial superior temporal ve parietal bölgeye projekte olan yollar sağlar.

Konstruksiyon fonksiyonu, uzay – mekan ilişkilerinin anlaşılması ve bunun motor beceri ile bütünleşmesinden oluşur. Özellikle üç boyutlu nesnelere boyutlarının ve bu boyutların birbirlerine göre durumlarının algılanması ve bunların görerek kopyalanması işlevini yerine getirir. Sağ hemisferin posterior kısımları, özellikle vizyospasyal algı ve konstruksiyon yetisi ile ilgilidir.

2.2.3.5.Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler, hedefe yönelik kompleks davranışlar, çevresel değişiklik ve ya taleplere uyum için gerekli kognitif yeteneklerdir. Genellikle birden fazla kognitif işlevin işletilmesi gerektiği durumlarda, performansı optimize eden mekanizmalardan söz etmek için kullanılmaktadır. Yeni hareket planları geliştirilmesi ve uygun yanıt dizelerinin seçilip zamanlamasının yapılması gerektiğinde yürütücü işleve gerek vardır. Alt işlevleri arasında, kısa süreli belleğin güçlendirilmesi, çalışma belleği, dikkat kaynaklarının yöneltilmesi, belirli koşullar altında uygunsuz yanıtların inhibisyonu ve affektif ya da motivasyonel duruma göre davranışın denetlenmesi yer almaktadır.

Sosyal davranış bozuklukları orbitofrontal ve komşu medial frontal korteks lezyonları sonrası daha sık görülürken, yürütücü bozukluk ve çalışma belleği bozuklukları dorsolateral prefrontal korteks hasarlarıyla daha fazla ilişkilidir (95). Prefrontal korteks beynin rostral kutbunda bulunan talamusun medyodorsal çekirdeğinden projeksiyon alan serebral korteks kısmıdır ve korteksin geri kalanına kıyasla daha büyük gelişme göstermiştir (96).

2.2.3.6. İnhibisyon

Bir nöral yapının ya da sistemin diğer bir yapının ya da sistemin aktivitesini sona erdirmesi olayına nöral inhibisyon adı verilmektedir. İnhibisyona katkıda bulunan nörolojik yapılar; limbik sistem, medial temporal lob, singulat ve ön beyin yolaklarıdır. Luria'nın modeli temel alındığında, hem kaudat hem de hipokampus uygunsuz uyarana yanıtın inhibisyonunda rol oynamaktadır. Bazı araştırmacılar frontal/limbik sistemlerin ve hipotalamusun inhibisyon sürecinde rol oynadığına işaret etmektedir.

2.2.3.7.Frontal Subkortikal Devreler

Frontal korteksin işlevsel bölgelerini, motor aktivite, göz hareketleri ve davranış için ortam sağlayan şebekelerdeki bazal gangliyonlar ve talamusla birleştiren devrelerdir. Beş devre belirlenmiş, işlev veya kortikal konumlarına göre isimlendirilmiştir (97); 1. Motor, 2. Okülomotor, 3. Dorsolateral prefrontal, 4. Lateral orbitofrontal, 5. Anterior singulat. Her devre, frontal lob, striatum, globus pallidus, substansia nigra ve talamusu içeren aynı üye yapılardan oluşur.

Kaudat, putamen, nukleus accumbens ve talamus; bazal ganglia-talamokortikal davranış kontrolü “devreleri” ile, frontal kortekse bağlanırlar (98, 99, 100). Bu devrelerin her biri değişik yapılardan geçmelerine rağmen, frontal devrelerin hepsi dizayn olarak benzerdir. Her devrede eşleşen frontal kortikal alan ve striatum daha posterior olan kortikal bölgelerden girdiler alır (101). Bu girdiler, her devrenin etkileştiği süreçleri ortaya çıkararak işlevsel görevlerine ışık tutar.

İlk olarak, bu devreler, bilgiyi geniş alana yayılmış, kortikal bölgelerden görece küçük, talamokortikal hedeflere yöneltirler. Bu hedeflerin hepsi davranışlar/kognitif kontrol görevleriyle tutarlı olarak prefrontal kortekstedirler. İkinci olarak, bu devreleri işaretleyen davranışlar, yolaklarının üzerinde birçok noktada oluşacak lezyonlar ile tekrar oluşturulabilirler. Örneğin, belli vizyospasyal ödevleri (bilginin manipülasyonu sırasında bilginin kısa süreli devam lılığını içerir) uygulayabilme yeteneği dorsolateral prefrontal korteksin bütünlüğüne bağlıdır. Ama aynı ödevler dorsofrontal devredeki kaudat (102) ve mediodorsal talamik çekirdek lezyonlarında da (103) bozulabilir. Bu ilişki frontal kortikal hasarın, yürütücü kontrol yokluğu için yeterli ama şart olmayan bir neden olduğunu ön görmektedir. Son olarak, devreler ayrık (ör: örtüşmeyen) ve mekansal olarak zorunlu görünmektedirler. Devreler korteks seviyesinde oldukça ayrılmışlardır. Kortikal lezyonlar bir devreyle ilişkili olan davranışları diğer devrelerden ayırabilir. Subkortikal olarak bu devreler çok daha yakın bir ilişki içerisindedirler. Bu anatomi subkortikal patolojinin birden fazla devrede eşzamanlı lezyon oluşturarak sendromları birbirine karıştırabileceğini ön görmektedir.

Üç frontal devre yönetici kontrolle özellikle özellikle ilişkilidir: Dorsolateral prefrontal devre, orbitofrontal devre, anterior singulat devre (104)

2.2.3.7.1.Dorsolateral Prefrontal Devre

Dorsolateral prefrontal devre, frontal lobların dorsolateral konveksitesinde yer alır. Parietal ve temporal korteksten bilgi alır ve böylece bu bölgeler mekansal ve zamansal bilgiye erişim sağlar. Bu devrenin lezyonları hedef seçimi, planlama, sıralama, cevap seti oluşturma, set değiştirme, sözel ve mekansal çalışma belleği, içgörü ve kendinin farkındalığı gibi birçok yüksek kortikal işlevlerin etkilenmesine yol açmaktadır (105).

2.2.3.7.2. Orbitofrontal Devre

Orbitofrontal korteks terimi frontal lobların bütün ventral yüzeylerini tanımlamak üzere kullanılır (106). Orbitofrontal devre, amigdala ve temporal kutuplardaki limbik merkezlerden girdiler aldığı gibi oksipital ve temporal loblardaki görme ve işitme alanlarından da girdiler alır.

Viseral ve emosyonel durumların kognisyon ve sosyal davranış ile entegrasyonunda kritik bir rol oynadığı düşünülen orbitofrontal korteks, (106) orbitofrontal devrede sosyal ve içten yönetilen davranışlar ve uygunsuz davranışsal tepkilerin inhibisyonunda da etkili görülmektedir. Orbitofrontal devre risk değerlendirmesi için özellikle gerekli olabilir. Küçük ama olabilirliği yüksek ödüller ve büyük ama olma ihtimali düşük ödüller arasındaki seçim, inferior ve orbitofrontal bölgeleri aktive eder. “Go/ No Go” ödevinde başarısızlık insanlarda ve hayvanlarda (107) orbitofrontal lezyonlarla ilişkilendirilmiştir.

2.2.3.7.3. Anterior Singulat Devre

Anterior singulat devreye dahil olduğu düşünülen frontal alanlar daha çok medial yerleşimlidir. Anterior singulat/meziofrontal korteks girdilerini hipokampus, amigdala ve paralimbik korteksten alır. Bu nedenle bazı yazarlar anterior singulatu paralimbik olarak isimlendirmişlerdir. Anterior singulat içgörü ve hata düzeltme için önemlidir (108).

2.2.4. Kognitif Performansa Komorbid Hastalıkların Etkisi

MS hastalarında kognitif fonksiyonları etkileyebilecek birçok faktör tanımlanmıştır. MS hastalığı ile sık olarak komorbidite gösteren depresyon, anksiete ve fatig bunlar arasında sayılabilir. Hastanın kognitif becerilerindeki düşüşün farkında olması hastanın anksiete ve depresyonunu arttırabilir. Ayrıca depresyonu da olan hastalar kognitif bozukluklarının olandan daha fazla değerlendirebilmekte ve bu durum ileride depresyon seviyelerinin daha da artmasına sebep olabilmektedir (109, 110).

Fatig özellikle bilgi işleme hızı ve sürdürülebilir dikkat gibi kognitif fonksiyonları bozabilmektedir. Fatig’ e yol açtığı bilinen MSS aktif ilaçlar(anti epileptikler, baklofen gibi) fatig kognitif bozukluk ilişkisi düşünüldüğünde göz önünde

bulundurulmalıdır. Bu ilaçları alanlarda kognitif bozukluğun eşlik ettiği bildirilmişse de tetiği çeken kesin neden gösterilememiştir (116).

2.2.5. MS Hastalarında Kognitif Bozukluğun Tespiti

MS seyri ile ilgili yapılan gözlemler, MS hastalarının çoğunda kognitif bozukluk geliştiğini, kognitif bozuklukların hastalığın erken döneminde de gelişebileceğini ve rutin bir kognitif değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Kognisyondaki azalmayla ilgili risk faktörleri hakkında çok az veri olması nedeniyle risk altındaki bireylerin belirlenmesi oldukça güç olmasına rağmen ileri yaş, düşük zeka seviyesi veya eğitim durumu (117) ve depresyon (45) gibi bazı risk faktörleri belirlenmiştir.

Hastalığın erken evrelerinde kognitif disfonksiyonun varlığı en azından kısa dönemde sürmekte olan kognitif düşüş açısından major risk faktörü gibi görünmektedir (118). Ancak uzun vadede kognitif fonksiyonlardaki azalma riski bütün hastalarda artmaktadır. İlginç olarak, hastaların kendilerinin beyan ettikleri kognitif azalmanın gerçek bozukluk açısından duyarlı bir belirteç olmadığı belirlenmiştir (110).

Kognitif bozulmayı tespit etmek için en duyarlı method nöropsikolojik testleri uygulamaktır. MS'li hastalarda kognitif fonksiyonun değerlendirilmesinde yeterli olabilecek, minimum nöropsikolojik test bataryasının belirlenmesi için araştırmalar devam etmektedir (67).

2.2.6. Nöropsikolojik Testler (NPT):

Kognitif değerlendirme MS hastalarında yaygın olan kognitif yıkımı erken dönemde saptamak açısından önemlidir. Bunun için yapılan kognitif testler basit, ucuz, kısa sürede uygulanabilir olmalı ve kognitif bozukluk prevalansından bağımsız olarak kognitif yıkımı olanla olmayanı etkili biçimde ayırt edebilecek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalıdır. Nöropsikolojik testler genel olarak komplike, zaman alıcı ve pahalı olarak kabul edildiğinden ve bu testlerin çoğu eğitilmiş bir uzman tarafından yapılmayı gerektirdiğinden yaygın olarak rutinde uygulanmamaktadır.

MS hastalarındaki kognitif bozukluğu rutin olarak değerlendirebilme olanağı sağlayan minimum nöropsikolojik testleri belirlemekle ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bu test bataryaları MS tarafından sıkça etkilenen kognitif bölgelerdeki değişikliklere duyarlı olmalı bunun yanında motor disfonksiyondan etkilenmemelidir (119). İlginç olarak hastaların kendilerinin rapor ettikleri kognitif bozuklukla nöropsikolojik testlerin sonuçları çok az korelasyon göstermektedir. Aynı durum örneğin çocukları ya da diğer aile bireyleri gibi hasta hakkında bilgi veren kişilerin raporları konusunda geçerli değildir (120.). Hasta hakkında bilgi verebilecek kişiler tarafından doldurulabilecek testle (örneğin MS nöropsikolojik değerlendirme anketi gibi) (120) hastanın kendisinden alınacak bilgilere göre daha değerli olacaktır.

MS Uzmanları Uluslararası Konferansı günümüzde MS hastalarında kullanılması önerilen bir test bataryası sunmuştur. Kelime akıcılığı, vizyospasyal yetenekler, verbal bellek, vizyospasyal bellek, işlem hızı, çalışma belleği, yürütücü işlevleri inceleyen 7 testten oluşan bu batarya MS hastalarında görülen karakteristik kognitif profil için duyarlıdır. MS hastalarındaki kognitif bozulmanın optimal değerlendirilmesi için öneriler içeren bir çalışma yayımlanmıştır (119). Nöropsikolojik testler tekrarlandıkça değişkenlikleri ve pratik etkileri artar, bu durum testin alternatifinin uygulanması ile kısmen kompanse edilebilir.

Kısa akıl muayenesi (Mini-Mental State Examination MMSE) ve türevleri MS ile ilişkili kognitif bozukluğun tespitinde duyarlılığı düşük (% 28-36) bulunmuştur. MMSE 10 dk süren, MS'de seçiciliği % 89-100 olan özellikle oryantasyon, bellek, dil ve vizyospasyal yetenekleri değerlendiren bir testtir. Kognitif bozukluk tarama testi (Screening Examination for Cognitive Impairment SEFCI) sözel bellek, görsel bellek, dikkat ve konsantrasyonu ölçer, 25 dk sürer, MS için duyarlılığı %74-86, seçiciliği %90-91'dir. Basso değerlendirme bataryası (The Basso screening battery) sözel öğrenme, sözel akıcılık, dikkat, duyuşal- algısal kapasiteyi ölçer, 30 dk sürer, MS'de duyarlılığı % 68-71, seçiciliği % 85-94'dir. FST (The Faces Symbol Test) özellikle dikkat, bilgi işleme hızı, çalışma belleğini ölçen, 5 dk süren MS için duyarlılığı %84, seçiciliği %85 olan bir testtir. MUSIC (The Multiple Sclerosis Inventory Cognition) öğrenme, bellek, sözel akıcılığı ölçen, 10 dk süren, duyarlılığı ve seçiciliği henüz belirlenmemiş bir testtir.

Tek başına hızla ilişkili testler ve Rao' nun kısa tekrarlanabilir bataryası (İng: Rao' s Brief Repeatable Battery) (4), gibi kapsamlı testlerin her ikisi de MS hastalarındaki kognitif bozukluğu tespit etmede duyarlıdır (120) BRB-N klinik

çalışmalarda ve hatta klinik pratikte yaygın olarak kabul görmüş bir kognitif bataryadır. Fraklı populasyonlarda yapılan çalışmalarda bataryanın dil ve kültürel farklılıklardan çok az etkilendiği, yaş ve eğitim seviyesinden belirgin etkilendiği gösterilmiştir. BRB-N uygulaması yaklaşık 30 dk sürer, MS için duyarlılığı % 71, seçiciliği % 94 ‘dür, doktor olmayan bu konuda eğitilmiş kişilerce de uygulanabilir, iki paralel versiyonu seri uygulamalarda olası pratik etkiyi minimize etmek için mevcuttur, ancak çalışmalarda iki versiyonun birbirine denk olmadığı gösterilmiştir. BRB-N son hali ile şu testleri içerir; PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), 10/36 SPART (Spatial Recall Test), SRT (Selecting Reminding Test),SDMT (The Symbol Digit Modalities Test), WLG(The Word List Generation)

MSNQ(Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire) 5 dk süren, her bir sorunun 0-4 arasında puanlandırıldığı 15 sorudan oluşan kendi kendine uygulama anketidir, hem hasta için hem hastaya bakım veren kişi için olan iki çeşiti mevcuttur. Testin uygulanması için özel bir eğitim gerekmemekte ancak MS uzmanı tarafından yorumlanması gerekmektedir, MS ‘de duyarlılığı %83-87, seçiciliği %84-97’dir.

2.2.7.MR Görüntüleme

MS’ in beyin lezyonlarını değerlendirmede MR altın standart haline gelmiş ve MS tanı kriterleri arasına girmiştir (121). MR ile beyin görüntüleme kognitif bozukluğu olan veya risk altındaki kişilerin tespiti için de kullanılabilir (122). Kognitif bozukluk ve klasik MR görüntüleme bulguları uyumlu fakat ılımlı bir korelasyon göstermektedir. Özellikle T1 lezyon yükü, T2 lezyon yükü, diffüz beyin hasarı ve beyin atrofisi gibi parametrelerle ilişkili bulunmuştur (123, 124, 125).

Yeni kesitsel bir çalışmanın analizlerine göre interferon beta 1-b ile tedavi edilen RRMS’ li hastalar 16 yıl boyunca takip edilmiş ve MR bulgularının sadece kognitif bozukluğuın şimdiki durumu hakkında fikir vermediği MR T2 yükünün 16 yıl sonraki kognitif bozukluk durumu hakkında dahi bilgi verdiğini göstermiştir (126). Yeni MR teknikleri artmış özgüllüğe sahiptir ve spesifik beyin bölgelerine ait lezyonların MS hastalarındaki kognitif bozukluğua ne derece ve ne şekilde yol açacakları hakkında daha fazla fikir vermektedir (127).

Erken evre RRMS hastalarında kognitif bozukluğuın hastalık yayılımı ve yükünden çok beyin parenkim atrofisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Beyin parenkim

atrofisinin nedeni olarak yaygın ve erken aksonal harabiyet olduğunu ileri süren araştırmacılar bulguları doğrultusunda koruyucu tedavilerin mümkün olduğu kadar erken başlanması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (128).

İlimli özürüllüğü olan RRMS hastalarında beyin atrofisi ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda ilimli özürüllüğü olan hastalarda toplam lezyon yükü ile kognitif bozukluk arasında ilişki bulunmadığını göstermişlerdir. Kognitif bozuklukla en iyi ilişkilendirilebilecek parametrenin beyindeki atrofik değişiklikler olduğunu belirten araştırmacılar, atrofiyi en iyi gösteren parametrenin ise 3. ventrikülde genişleme olduğunu belirtmektedirler. Ayrıca araştırmacılar bu parametrenin MS hastalarındaki kognitif bozukluk açısından hastalık progresyonunu değerlendirmekte önemli bir belirteç olabileceğini de iddia etmektedirler (129).

Beynin farklı topoğrafik bölgelerinin etkilenmesine göre hangi kognitif fonksiyonların daha çok etkilendiğini araştıran çalışmalarda, 3. ventrikül genişliğinin parenkimal atrofi için önemli bir belirteç olduğu ve atrofisinde de ileride ortaya çıkabilecek kognitif bozukluk açısından belirleyici olduğu ancak lezyon yükünün böyle bir özelliğinin olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca araştırmacılar MS ile ilişkili demiyelinizasyonun yaygın kortikal şebekede kısmi bağlantı kopmalarına yol açtığı bilgisine rağmen çalışmaları sonucunda aynı şekilde lezyon yüküne sahip ancak yaygın plakları olan hastalarla karşılaştırıldığında, ventrikül etrafında bulunan lezyonların sadece kısmi olarak psikomotor hızda negatif bir etkisi bulunduğunu kaydetmişlerdir. Böylece lezyon lokalizasyonunun, kognitif bozukluğun alt tiplerinden hangisinin daha çok etkilenebileceği ile ilgili fikir verebileceğini ileri sürmüşlerdir (130).

Subkortikal atrofi, tüm beyin atrofisi ve lezyon genişliğine göre kognisyonla daha yüksek oranda koreledir (131, 132). Neokortikal volüm, nöropsikolojik testlerin geniş bir yelpazesi içinde kognitif performansla korele bulunmuştur (133). Ayrıca, hastalıkta beyin atrofisinin erken gelişimi, 5 yıllık bir süreçte kognitif bozulma gerçekleşeceğinin belirtisi olarak görülmüştür (134).

2.2.8. MS' de Kognitif Bozukluğun Farmakolojik Tedavisi

Kognitif bozukluğun erken tespiti, semptomları azaltıcı ya da ileri kognitif bozulmayı önleyici bir terapötik uygulamaya imkan vermesi açısından önemlidir. MS 'le ilişkili kognitif yıkımın en iyi nasıl yönetileceği ise henüz açık değildir. Farmakolojik tedavilerin MS'li hastalardaki kognitif bozulmaya etkilerini araştıran birkaç çalışma

olmasına rağmen elimizde net veriler bulunmamaktadır ve korunma ve tedavi stratejileri geliştirmeye yönelik incelemelere ihtiyaç vardır (122).

1990'lerden beri kullanılan hastalık modifiye ilaçlar MS'li hastalar için önemli sonuçlar ortaya çıkarmıştır, inflamatuvar süreci azaltabilir ve yeni beyin lezyonlarının gelişiminden, progresif beyin atrofisinden koruyabilir, böylelikle MS'li hastalar için kognitif açıdan faydası olabilir (135).

RRMS 'li hastalarda, IFN beta 1a'nın kognitif faydası, çok merkezli faz 3 çalışması şeklinde retrospektif olarak değerlendirilmiştir (136). En çok vurgulanan etkiler, MS tarafından en yaygın etkilendiği bilinen kognitif alanlar üzerinde olmuştur. Buna göre; yüksek doz, sık aralıklı, sc IFN beta 1a 'nın MS'li hastalardaki kognisyona olumlu etkisi kesin bir şekilde durmaktadır. IFN beta 1b 'nin kognitif faydaları da iki çalışmada gösterilmiştir (137). Glatiramer Asetat 'ın kognitif fonksiyonlara olumlu etkisi hakkında kanıtlanmış herhangi bir veri yoktur (138, 139).

27 hastanın değerlendirildiği ve ortalama hastalık süresinin 13,5 yıl olduğu ve hasta popülasyonunun büyük bir çoğunluğunun sekonder progresif MS hastalarından oluştuğu küçük ölçekli bir çalışmada MS' nin progresif formları ya da koruyucu tedavilere yanıt alınamayan durumlarda Mitoxantrone' un kognisyona faydalı etkileri bulunabileceği ileri sürülmüştür (140). Mitoksantrone tedavisinin (ortalama tedavi süresi 21,6 ay) PASAT ve Auditory Consonant Triagram testleri ile değerlendirilen hastalarda kognitif performansta iyileşme ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir.

Demans tedavisinde kullanılan asetilkolin esteraz inhibitörleri (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) MS 'i içeren diğer kognitif bozukluklarda da test edilmektedir (141). MS 'deki kognitif defisit, demiyelinizasyon ya da aksonal dejenerasyona bağlı olarak asetilkolinin aksonal transportunun bozulması olarak hipotezlenir. Bu alandaki en temel gelişmeyi sunan tek merkezli, randomize, çift kör donepezil çalışması kognitif bozulma saptanmış, günlük 10 mg donepezil ve ya plasebo alan 69 hastayı içeren 24 haftalık bir çalışmadır (142). Sonuç olarak donepezil alan hasta grubunda sözel öğrenme, bellek testlerinde önemli gelişme, dikkat testlerinde bir miktar gelişme tespit edilmiştir. Çalışmada terapötik etkiler istatistiksel olarak anlamlı olsa da etkileyici değildir. Örneklem boyutunun küçük olması, genel popülasyonu yansıtmaması ve takip süresinin çok kısa olması gibi çalışma kısıtlılıkları nedeniyle sonuçlar anlamlı değildir (135).

Diğer bir asetil kolinesteraz inhibitörü olan rivastigmin ile yapılan 36 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 12 haftalık izlem süresini içeren çalışmada da benzer şekilde sonuçlar net değildir (143).

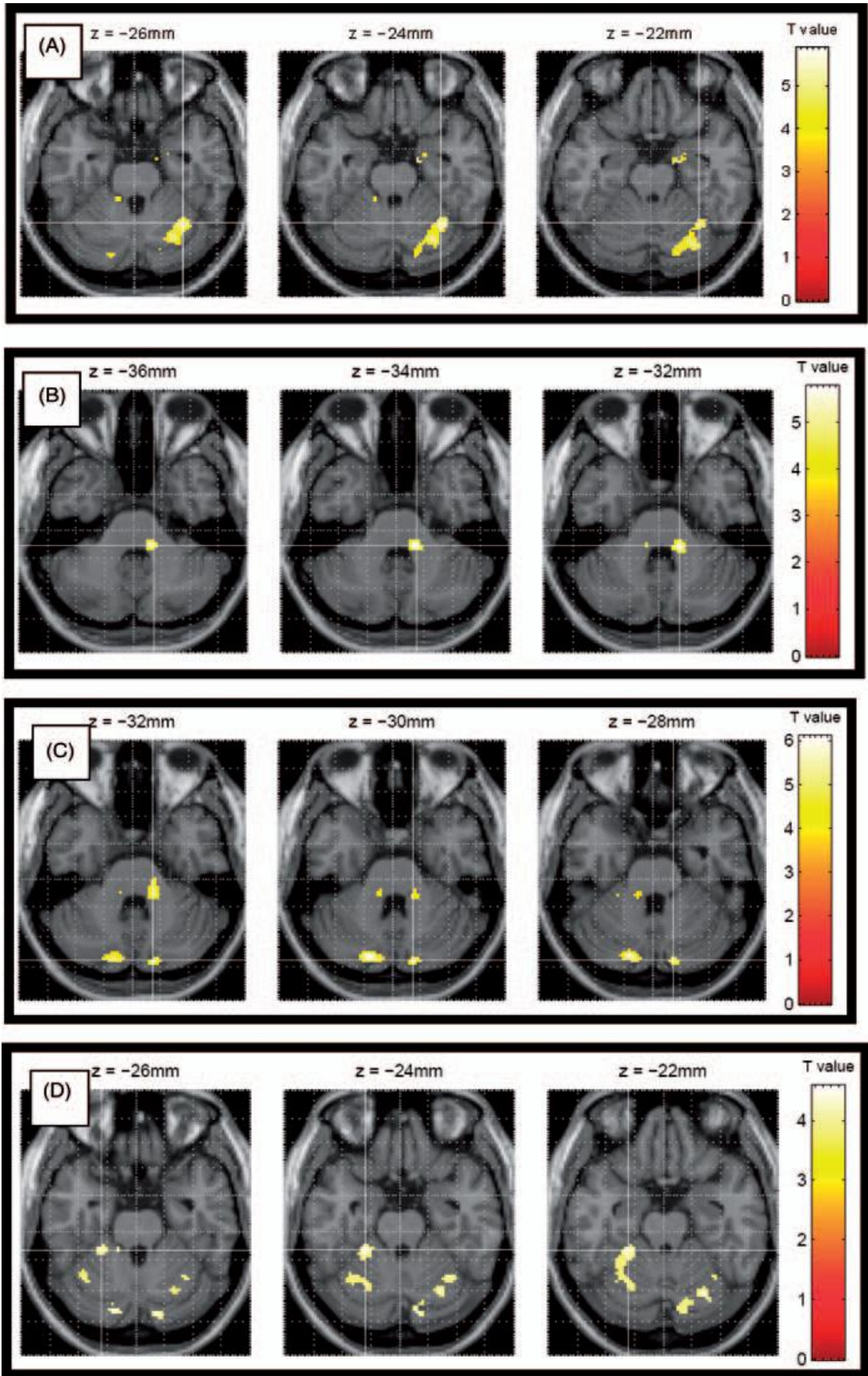
2.2.9. Kognitif Rehabilitasyon

Kognitif bozukluğun tespit edildiği MS hastalarının idamesinde farmakolojik tedavinin yanında bir diğer seçenek de hastaların kognitif rehabilitasyon programlarına alınmasıdır. Kognitif rehabilitasyon programlarının çeşitli çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (144). Bu programların heyecan verici sonuçlarına rağmen henüz yeterli seviyede olduklarını söylemek güçtür (17). Özellikle dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerin düzeltilmesi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. En çok öğrenme ve bellek fonksiyonlarında iyileşme gösterilmiştir. Rehabilitasyonun bir parçası olarak verilen birtakım teknikler (ilişkilendirme, yerleştirme vb.) sayesinde hastaların kognitif performanslarının artırılması sağlanmaya çalışılmaktadır (145).

Stroke, kafa travması gibi beyin hasarı sonrası gelişen kognitif bozukluklara uygulanan kognitif rehabilitasyon çalışmalarında A, B ve C derecesinde kanıta ulaşılmasına rağmen hasta seçimi ve tedavinin standardizasyonu için iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır (146).

MS' de yapılan kognitif rehabilitasyon çalışmalarının sayısı az olmakla birlikte yapılan çalışmalarda hasta grubunun az olması, kısa süreli takip edilmesi, iyileşmeyi belirleyen kriterlerin spesifik olmaması bu alanda daha çok çalışmayı gerektirmektedir. (17).

Kognitif bozukluğu olan MS hastalarında beyin aktivasyonundaki değişikliğin belirlenmesine dayanan Fonksiyonel MR (f MRI) kognitif rehabilitasyonun etkinliğini göstermede kullanılabilen bir araçtır. Sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında kognitif yıkımı olan MS hastalarında birçok serebellar alanda artmış f MRI aktivitesi saptanmıştır (147).



ŞEKİL 1: Kognitif yıkımı olan MS hastalarda artmış serebellar FMRI aktivitesi (147)

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışmada relaps ve remisyon ile seyreden MS hastalarının kognitif bozukluğunun tipinin ve derecesinin belirlenmesi, yıkım olan kognitif alanlara ilişkin bilgisayar destekli kognitif rehabilitasyon programının sonuçlarının değerlendirilmesi planlanmıştır. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji kliniği MS polikliniğine başvurmuş olup, Mart 2010'dan önce takip edilen RRMS tanısı almış hastalara BRB-N, Beck depresyon envanteri, FAMS ve MSNQ testleri ile kognitif tarama yapılmıştır, çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerine uygun, kognitif bozukluk saptanan 32 hasta Mart 2010- Mart 2011 tarihleri arasında ardışık 8 hafta süresince haftada 1 kez psikolog eşliğinde bilgisayar destekli kognitif rehabilitasyon programına alınarak 4 hafta arayla tekrarlanan testlerle kognitif rehabilitasyon programının etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- 1- 2005 Revize McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olması
- 2- Klinik formunun RRMS şeklinde olması
- 3- Her iki cinsiyette 18-45 yaş aralığında olması
- 4- Okuma yazma biliyor olması
- 5- EDSS \leq 5.5 olması
- 6- Beck Depresyon Ölçeği puanı \leq 17 olması
- 7- MS hastalarından son bir ay içinde atak geçirmemiş ya da steroid tedavisi almamış olanlar
- 8- Son 3 yılda alkol, madde ve psikotrop ilaç kullanımı olmayan MS hastaları

Dışlama kriterleri;

- 1- Progresif seyreden (sekonder progresif ve primer progresif alt tipler) multipl skleroz olguları
- 2- Son 1 ay içinde atak geçirmiş, steroid tedavisi almış MS hastaları
- 3- Kognitif durumu etkileyebilecek akut psikiyatrik tablosu ve nörolojik hastalığı olan hastalar
- 4- Kognitif durumu etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanıyor olan hastalar
- 5- EDSS $>$ 5.5, Beck Depresyon Ölçeği puanı $>$ 17 olması

Hastaların kognitif rehabilitasyon programına dahil edilebilmeleri amacıyla Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. nöroloji kliniği MS polikliniğine başvuran hastalara Mart 2010' dan bu yana rutin olarak, 15 soruluk bir kendi kendine değerlendirme anketi olan MSNQ (MS Neuropsychological Screening Questionnaire), bir nöropsikolojik test bataryası olan BRB-N, Beck depresyon envanteri, özürllük durumunu değerlendirebilmek amacıyla EDSS, işlevselliği ve yaşam kalitesini ölçmek amacıyla FAMS (Functional Assessment of Multiple Sclerosis) uygulanmaktadır. Bu testlerin uygulandığı hastalardan dışlama ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan kognitif bozukluk saptanan 32 hasta Mart 2010- Mart 2011 tarihleri arasında ardışık 8 hafta süresince haftada 1 kez psikolog eşliğinde bilgisayar destekli kognitif rehabilitasyon programına alınmıştır. Bu süre boyunca başlangıçta, 4. haftada ve 8. haftada olmak üzere toplamda 3 kez tekrarlanan testlerle (BRB-N, MSNQ) kognitif rehabilitasyon programının etkinliği değerlendirilmiştir. Yaş, öğrenim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, tedavi öyküsü, EDSS düzeyi gibi bilgiler çalışma için uygun olan hastaların takiplerinin başlangıcında hastaların beyanına dayalı olarak alınmıştır. Sosyodemografik verilerin kognitif rehabilitasyon sonuçlarına etkileri değerlendirilmiştir.

17.08.2010 tarihinde 38 protokol ile Etik Kurul Onayı alınmıştır.

3.1. Çalışmada Kullanılan Testler

Kısa Tekrar Edilebilir Batarya (Brief Repeatable Battery-Neuropsychology [BRB-N])

MS hastalarında kognitif durumu değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir nöropsikolojik test bataryasıdır. Yaklaşık 30 dakika kadar sürmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu duyarlılığı %71, özgüllüğü %94 olarak bulunmuştur (148).

Çalışmada BRB-N' deki en az iki testte %50 veya altında performans gösterenlerin kognitif durumu kötü diğerleri kognitif olarak iyi kabul edildi.

Bu batarya aşağıdaki farklı testleri içermektedir;

- a) Selective Reminding Test (SRT): Verbal öğrenme ve geri çağırma değerlendirilir. Değerlendirici listedeki 12 kelimeyi okur ve hastadan bu listedeki kelimeleri hafızasında tutması ve tekrar etmesi istenir. 2. denemede hastaya sadece bir önceki denemede hatırlayamadığı kelimeler söylenir ve tüm

listeyi söylemesi istenir. Bu işlem 6. denemeye kadar devam eder ve 6 denemede hatırlanabilen bütün kelimelerin sayısı toplanır. (ek 1)

- b) Spatial Recall Test (10/36) (SPART) : Vizyospasyal öğrenme ve uzun süreli bellek değerlendirilir. Karelerden oluşan 6X6' lık bir tabloda 10 kare işaretlenerek hastanın bu işaretli kareleri hatırlaması istenir. 3 ardışık deneme ve 20-25 dk sonra tekrar deneme şeklinde uygulanır. Skor 3 denemenin toplamı ve uzun süreli bellek toplamı ile elde edilir. (ek 2)
- c) Symbol Digit Modalities Test (SDMT) : Dikkat, görsel/mekansal bilgi işleme hızı ve çalışma belleği değerlendirilir. 1' den 9' a kadar olan rakamlardan her birine farklı bir sembol eşleştirilir. Sonrasında hastadan 90 saniye boyunca önceden hazırlanmış bir diagramda sembollere karşılık gelen rakamları yazması istenir. Doğruların sayısı skoru verir. (ek 3)
- d) PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test): Dikkati sürdürme, çalışma belleği ve bilgi işleme hızı değerlendirilir. Bir kasetçalar vasıtasıyla hastaya rastgele tek haneli rakamlar okunur. Hastadan her rakamı duyduğunda bir önceki rakamla olan toplamı söylemesi istenir. Maksimum 60 doğru verilebilir. PASAT, MS'deki kognitif bozukluk için son derece hassastır (sensitivite %74, spesifite %65) (ek 4)
- e) Sözel Akıcılık Testi (WLG): Sözel akıcılık değerlendirilir. Hastadan 90 saniyede sayabileceği en fazla sayıda hayvan (versiyon A) veya sebze/meyve (versiyon B) ismi sayması istenir. Skoru saydığı doğru kelime sayısı belirler.

Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Beck ve arkadaşları 1961 yılında depresyon tanısının basit ve kısa sürede konmasına yardımcı olan ve günümüzde yaygın olarak kullanılan Beck depresyon envanterini ortaya konulduğu makalelerini yayımlamışlardır (149).

Beck Depresyon Envanteri formunda 21 belirti kategorisinin her biri için dört seçenek vardır. Hastadan uygulama günü de dahil son bir hafta içinde kişinin kendini nasıl hissettiğini en iyi ifade eden cümleyi seçerek işaretlemesi istenir. (Ek-5) Her madde 0 ile 3 arasında puan alır. Alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Toplam puanın yüksek oluşu depresyon düzeyinin ya da şiddetinin yüksek oluşunu gösterir. On beş yaş üzerindeki kişilere uygulanabilir. Bu envanterde eşik değer 17 ve üzeri olarak kabul edilmiştir. 17 ve üzeri skorları olan hastalarda depresyon varlığından söz edilebilir.

MS Nöropsikolojik Tarama Testi (MSNQ)

MS nöropsikolojik tarama testi (MSNQ), klinik ortamında nöropsikolojik bozulma riski altındaki MS hastalarına tanı koymak için hazırlanmıştır. Herhangi bir özel eğitim bu testi uygulamak için gerekli değildir, ancak testin sonuçlarının bir MS uzmanı tarafından yorumlanması gerekmektedir. Araştırmalar bu testin güvenilir ve tutarlı sonuçlar verdiğini göstermiştir (120,150).

MSNQ, 15 sorudan oluşan ve her bir sorunun 0-4 arasında puanlandırıldığı bir kendi kendine değerlendirme formudur. (Ek-6) Bu formun hem hasta için hem de hastaya bakım hizmeti veren kişi için olan iki çeşiti mevcuttur. Hasta için olan formunun eşik değeri 23, hastaya bakım verenler için olan formunun eşik değeri 22 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızdaki veriler hastaların kendi kendilerinin doldurdukları formlardan elde edilmiştir.

MS İşlevsellik Değerlendirme Formu-Functional Assessment of MS (FAMS)

MS hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan FAMS, 1996 yılında yayımlandı (151). O tarihten bu yana MS hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla çeşitli çalışmalarda ve günlük MS hasta pratiğinde uygulanmaktadır. FAMS, altı alt skaladan oluşmaktadır (mobilite, semptomlar, emosyonel durum, genel durum ve aile/sosyal durum). Toplam 54 önerme içermekte ve hastadan her bir önermeye kendi durumuna uygunluğuna göre 0 ile 4 arası bir puan vermesi istenmektedir. (Ek-7) FAMS' ın maksimum skoru 216' dır. Çalışmamızda hastaların yaşam kaliteleri ile kognitif bozukluğun derecesi arasında ilişki olup olmadığını değerlendirebilmek amacıyla hastaların FAMS verileri değerlendirilmiştir.

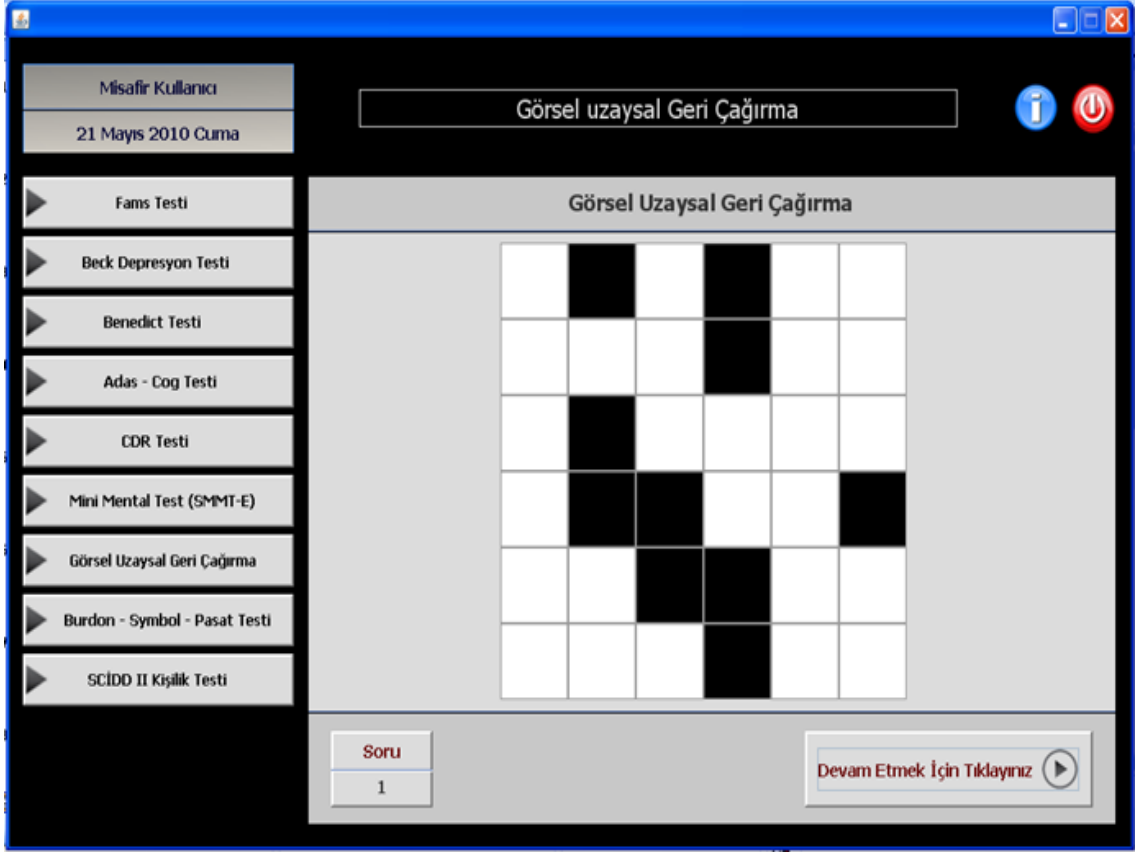
3.2.Rehabilitasyon Uygulamaları

Kognitif bozukluğu saptanan 32 hastaya ardışık 8 hafta süresince haftada 1 kez psikolog tarafından bilgisayar destekli ağırlıklı olarak dikkat ve bellek fonksiyonlarını geliştirmeye yönelik kognitif rehabilitasyon programı uygulandı. Bu süre boyunca başlangıçta, 4. haftada ve 8. haftada olmak üzere toplamda 3 kez tekrarlanan testlerle (BRB-N, MSNQ) NeuroSOFT Kognitif Rehabilitasyon Programı'nın (Şekil2.a-Şekil

2.p.) etkinliği değerlendirildi. Uygulamalarda 6zellikle dikkat, bilgi işleme hızı, verbal ve g6rsel bellek 7alışıldı.



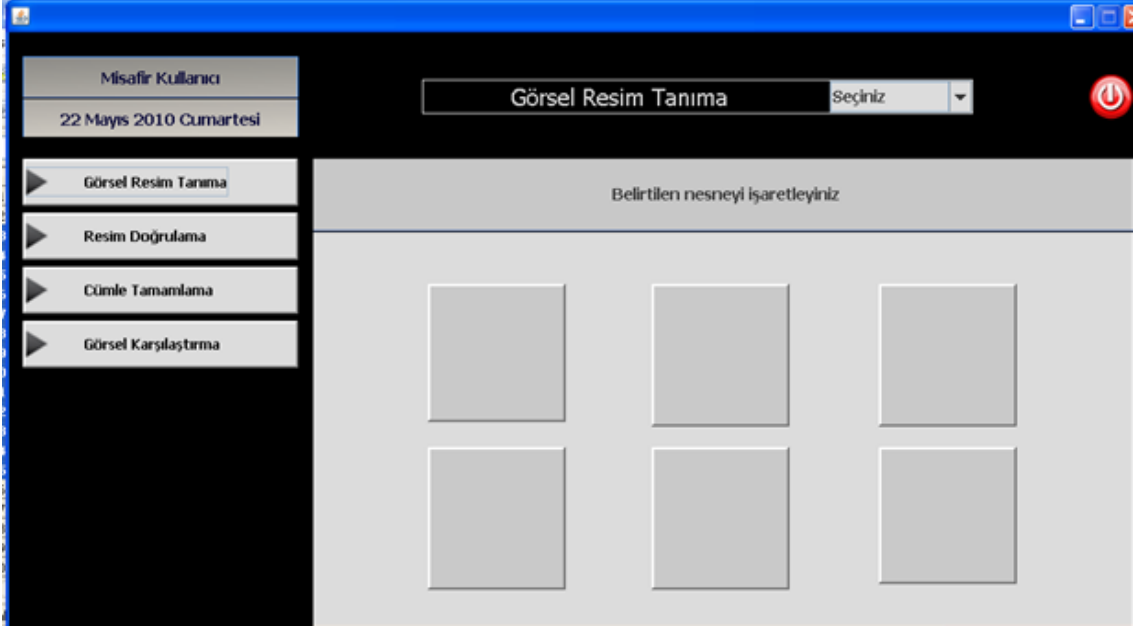
şekil 2.a.NeuroSOFT Kognitif Rehabilitasyon Uygulaması Ana Ekranı



Şekil 2.b.Vizyospasial Öğrenme Çalışması Ekranı



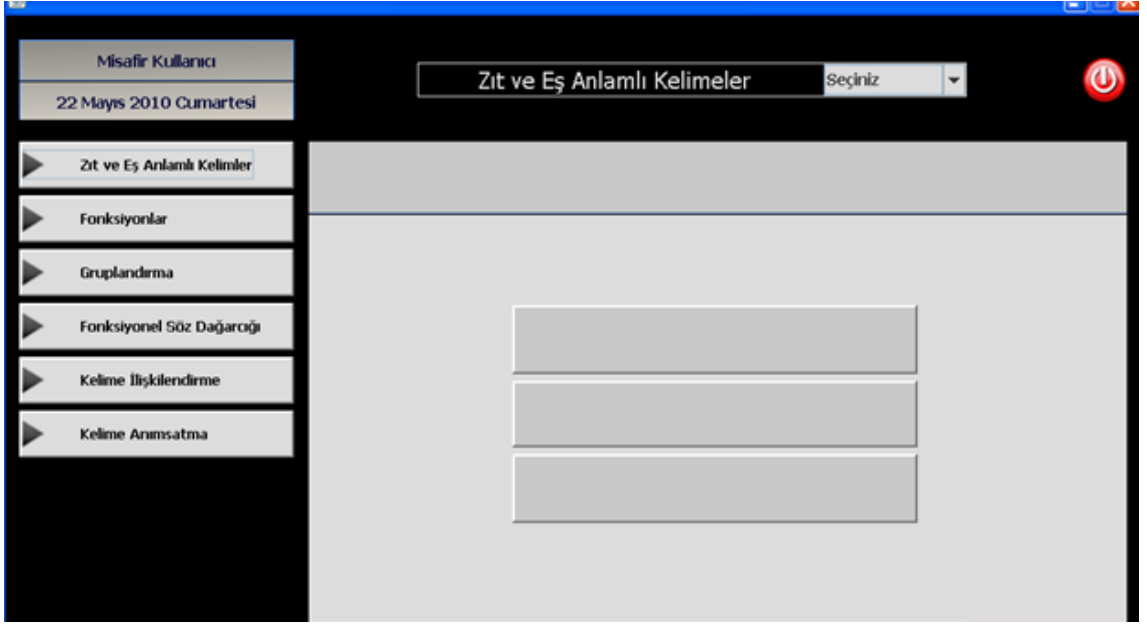
Şekil 2.c.Dikkat Çalışması Ekranı



Şekil 2.d.Vizyospasial Öğrenme Çalışması Ekranı



Şekil 2.e.Bellek Çalışması Ekranı



Şekil 2.f. Verbal Bellek Çalışması Ekranı



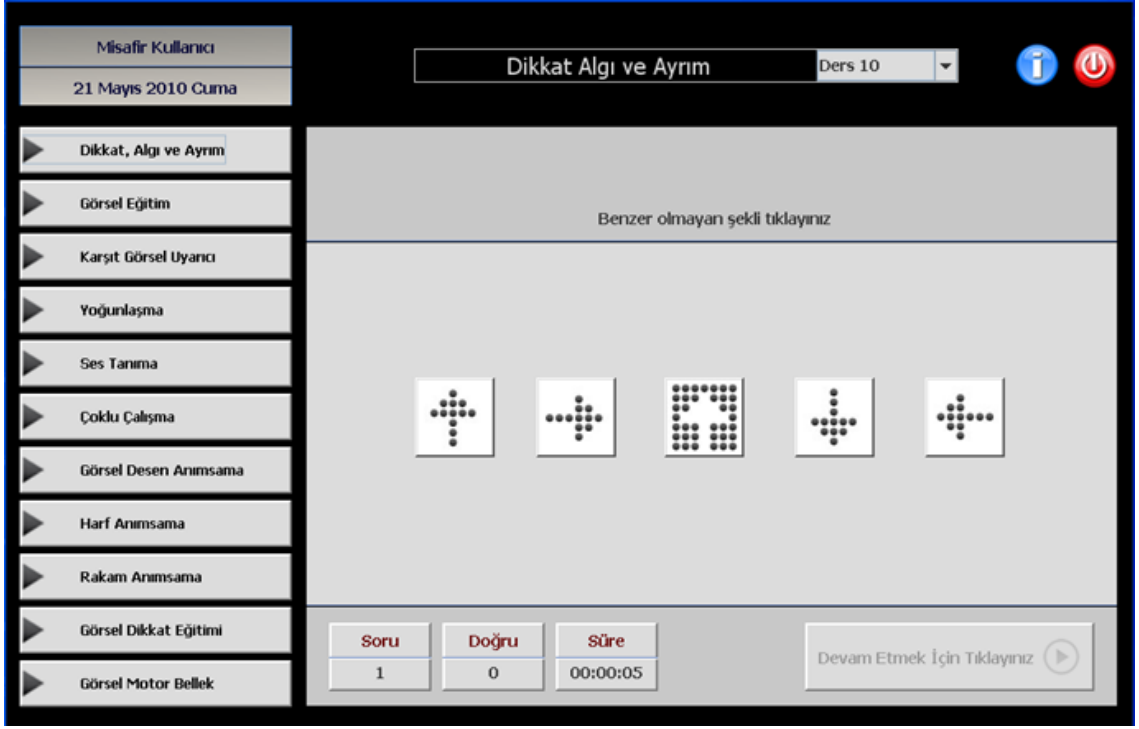
Şekil 2.g. Bilgi İşleme Hızı Çalışması Ekranı



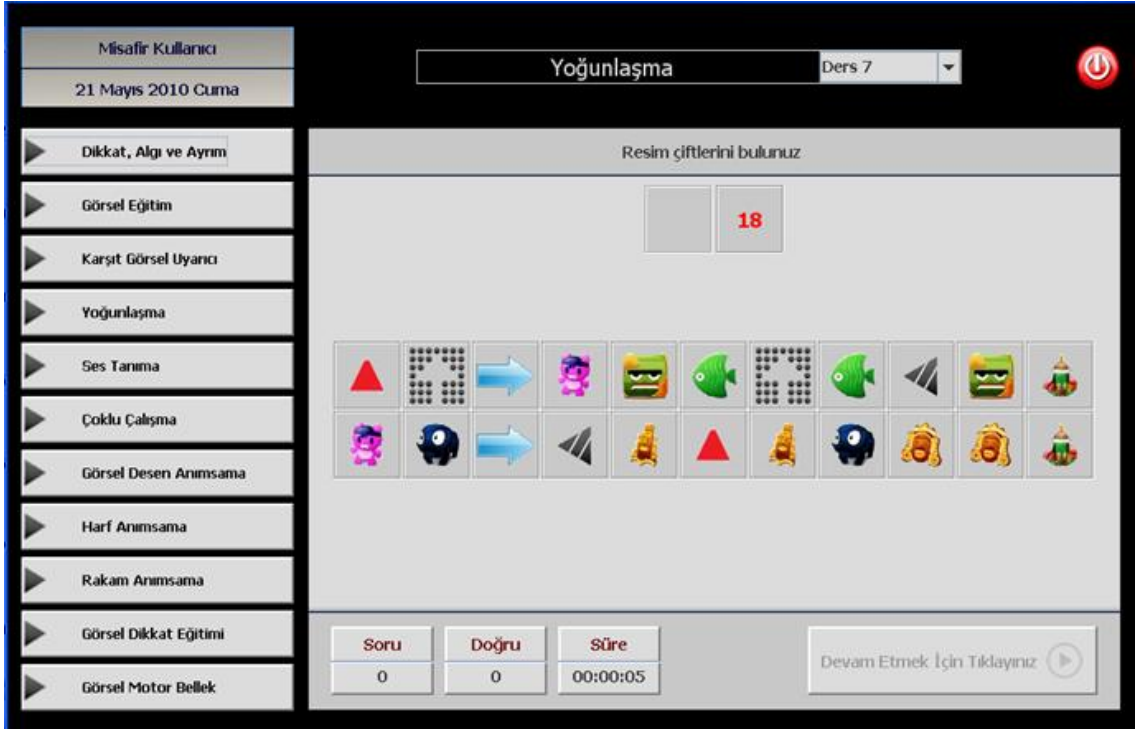
Şekil 2.h.Dikkat Çalışması Ekranı



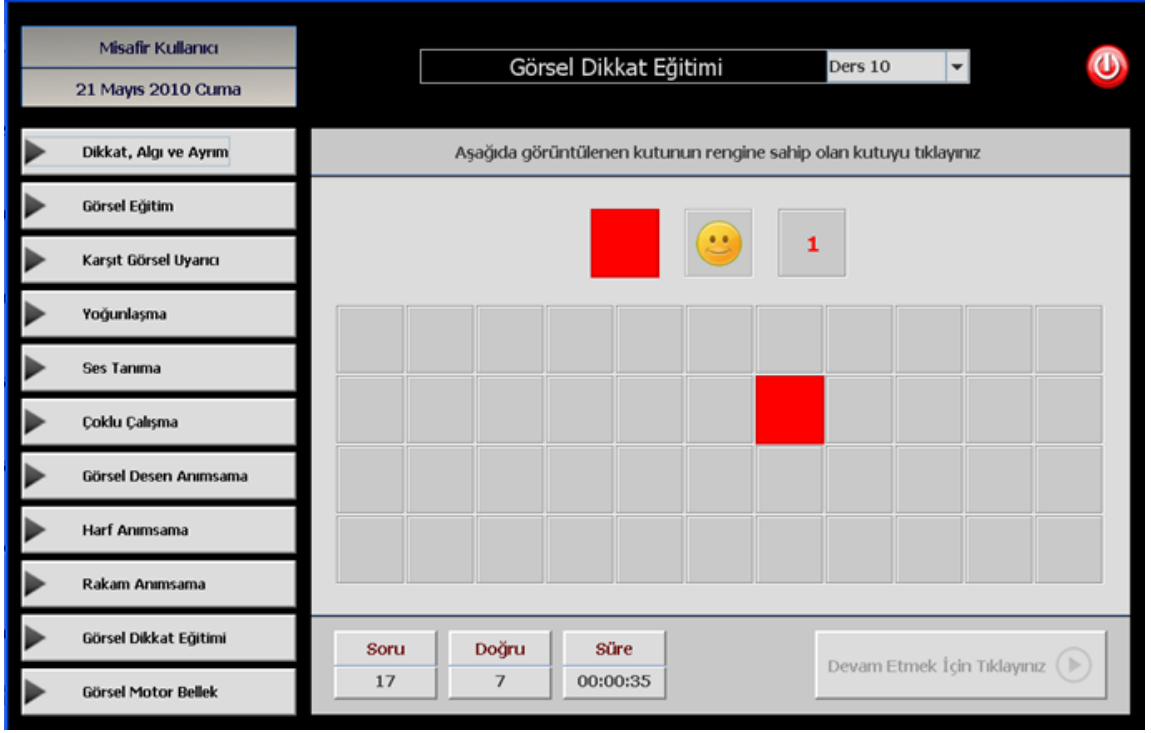
Şekil 2.i.Dikkat Çalışması Ekranı



Şekil 2.j.Dikkat Çalışması Ekranı



Şekil 2.k.Yoğunlaşma Çalışması Ekranı



Şekil 2.1.Görsel Bellek ve Dikkat Çalışması Ekranı



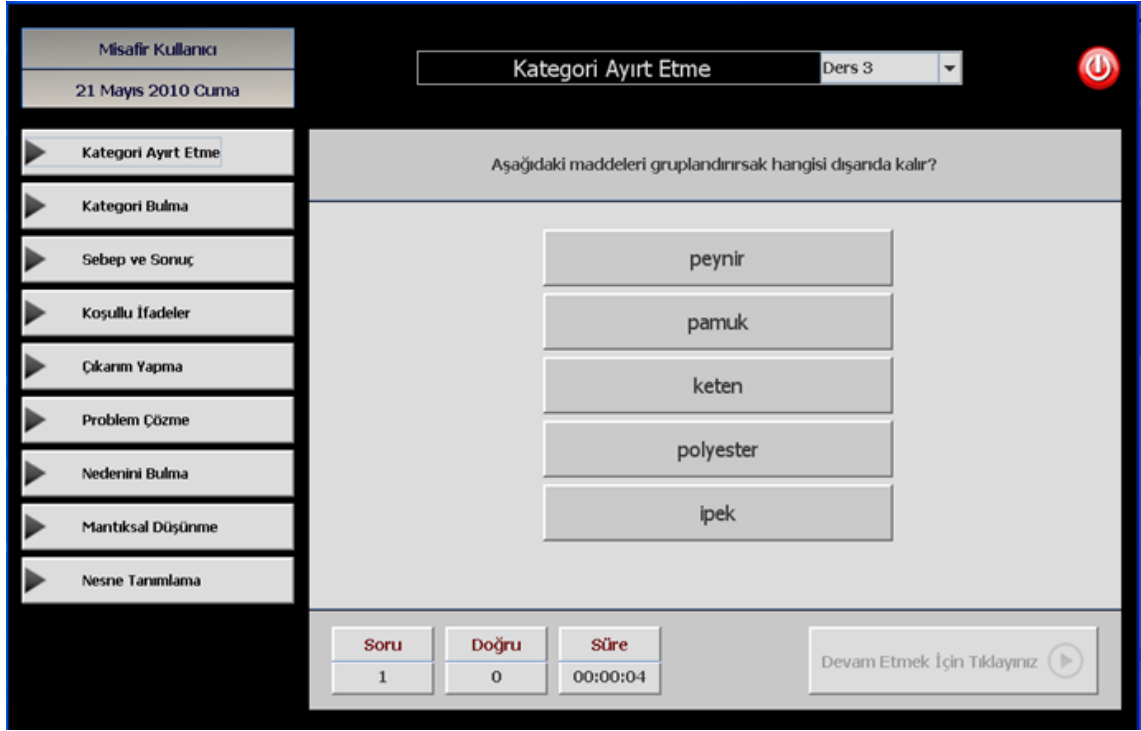
Şekil 2.m.Görsel Bellek ve Dikkat Çalışması Ekranı



Şekil 2.n.Görsel Bellek ve Dikkat Çalışması Ekranı



Şekil 2.o.Verbal Bellek Çalışması Ekranı



Şekil 2.p.Bellek Çalışması Ekranı

3.3. İstatistiksel İncelemeler

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, grupların takipli karşılaştırmalarında eşlendirilmiş varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, verilerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson Korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma RRMS tanısı almış 32 hastaya 8 hafta boyunca haftada 1 kez 45 dakikalık bilgisayar destekli rehabilitasyon programı uygulayarak, hastaların başlangıç, 4. haftada ve 8. haftada BRB-N bataryası ile kognitif durumlarının değerlendirilmesi ile yapılmıştır.

Tablo 2: Cinsiyete göre yaş ve hastalık süresi dağılımı (yüzde, ortalama, standart sapma ve uç değerleri)

		N	%*	Ortalama	Standart Sapma (\pm)	Minimum	Maksimum
Yaş	Kadın	24	75,0	35,58	7,35	24	45
	Erkek	8	25,0	37,62	6,92	26	45
	Toplam	32	100,0	36,09	7,19	24	45
Hastalık süresi	Kadın	24	75,0	9,70	7,29	1	24
	Erkek	8	25,0	8,12	8,70	1	22
	Toplam	32	100,0	9,31	7,55	1	24

*sütun yüzdesi kullanılmıştır.

Olguların yaşları 24 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $36,09 \pm 7,19$ yıldır.

Olguların %75'i kadın (n=24), %25 'i (n=8) erkektir.

Olguların hastalık süresi 1 ile 24 arasında değişmekte olup, ortalaması $9,31 \pm 7,55$ yıldır.

Tablo 3: Cinsiyete göre eğitim durumu dağılımı

	Kadın(n)	%*	Erkek(n)	%*	Toplam(n)	%**
İlkokul mezunu	13	86,67	2	13,33	15	46,88
Ortaokul ve lise mezunu	10	71,43	4	28,57	14	43,75
Üniversite ve üstü	1	33,33	2	66,67	3	9,37
Toplam	24	75,00	8	25,00	32	100,00

*Satır yüzdesi kullanılmıştır.

**Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

Olguların %46,88'i (n=15) ilkokul mezunu, %43,75'i (n=14) ortaokul ve lise mezunu, %9,37'si (n=3) üniversite ve üstü eğitim grubunda yer almaktadır.

Tablo 4: Kullanılan testlerin puan ortalamaları, standart sapma ve uç değerleri

	Ort±SS	Min.	Max.
FAMS	69,5±30,27	27	173
BECK D.E.	12,97±3,81	4	17
EDSS	2,08±0,99	1	4

FAMS skorları 27 ile 173 arasında değişmekte olup, ortalaması 69,5±30,27'dir.

Beck Depresyon Envanteri skorları 4 ile 17 arasında değişmekte olup, ortalaması 12,97±3,81'dir.

EDSS skorları 1 ile 4 arasında değişmekte olup, ortalaması 2,08±0,99'dur.

Tablo 5: Kullanılan kognitif testlerin puan ortalamaları, standart sapma ve uç değerleri

	I			II			III		
	Ort±SS	Mn	Mx	Ort±SS	Mn	Mx	Ort±SS	Mn	Mx
MSNQ	19,97±8,49	0	40	19,63±8,29	3	39	17,34±7,75	3	31
PASAT	48,66±29,99	0	93	64,91±28,04	0	100	70,72±25,71	7	100
SPART I	4,72±2,02	1	9	4,31±1,80	0	9	4,22±1,74	0	8
SPART II	5,63±2,09	2	10	5,28±2,05	2	10	5±1,80	2	10
SPARTIII	5,94±2,54	1	10	5,53±2,09	1	10	5,16±2,23	1	10
SRT I	8,03±2,36	3	12	9,59±2,05	5	13	10,09±1,77	6	13
SRT II	6,72±2,74	0	11	7,91±2,60	2	12	9±2,29	2	12
SDMT	40,44±17,04	0	69	46,41±17,26	18	82	46,47±17,94	19	82
WLG	32,88±9,87	8	52	37,31±11,13	14	59	40,44±9,95	19	60

MSNQ değerleri başlangıç ortalaması 19,97±8,49, 1.kontrol ortalaması 19,63±8,29, 2. kontrol ortalaması 17,34±7,75'dir.

PASAT değerleri başlangıç ortalaması 48,66±29,99, 1.kontrol ortalaması 64,91±28,04, 2.kontrol ortalaması 70,72±25,71'dir.

SPART 1 değerleri başlangıç ortalaması 4,72±2,02, 1.kontrol ortalaması 4,31±1,8, 2.kontrol ortalaması 4,22±1,74'dür.

SPART 2 değerleri başlangıç ortalaması 5,63±2,09, 1.kontrol ortalaması 5,28±2,05, 2.kontrol ortalaması 5±1,8'dir.

SPART 3 değerleri başlangıç ortalaması 5,94±2,54, 1.kontrol ortalaması 5,53±2,09, 2.kontrol ortalaması 5,16±2,23'dür.

SRT 1 değerleri başlangıç ortalaması 8,03±2,36, 1.kontrol ortalaması 9,59±2,05, 2.kontrol ortalaması 10,09±1,77'dir.

SRT 2 değerleri başlangıç ortalaması 6,72±2,74, 1.kontrol ortalaması 7,91±2,6, 2.kontrol ortalaması 9±2,29'dur.

SDMT değerleri başlangıç ortalaması 40,44±17,04, 1.kontrol ortalaması 46,41±17,26, 2.kontrol ortalaması 46,47±17,94'dür.

WLG değerleri başlangıç ortalaması 4032,88±9,87, 1.kontrol ortalaması 37,31±11,13, 2.kontrol ortalaması 40,44±9,95'dir.

Tablo 6: Kullanılan kognitif testlerin analizi

	MSNQ	PASAT	SPART I	SPART II	SPART III
Başlangıç	19,97±8,49	48,66±29,99	4,72±2,02	5,63±2,09	5,94±2,54
1. Kontrol	19,63±8,29	64,91±28,04	4,31±1,8	5,28±2,05	5,53±2,09
2. Kontrol	17,34±7,75	70,72±25,71	4,22±1,74	5±1,8	5,16±2,23
F	2,65	29,08	1,46	1,84	3,02
p*	0,079	0,0001	0,241	0,168	0,056

*** Varyans Analizi**

Tablo 7: Kullanılan kognitif testlerin çoklu analizi

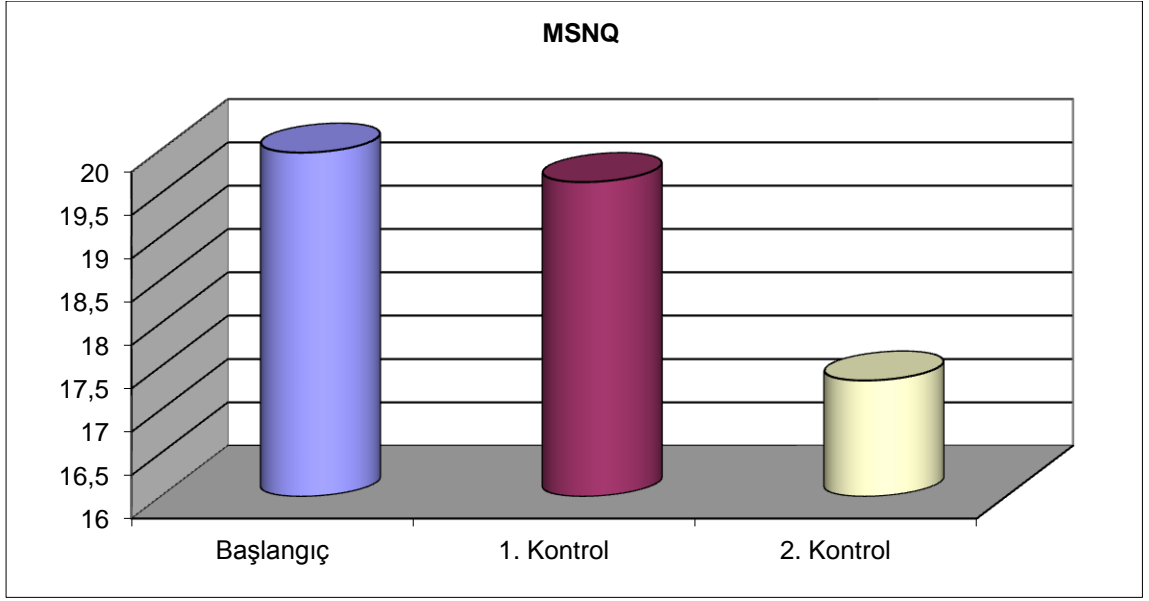
PASAT puanı	p*
Başlangıç / 1. Kontrol	0,0001
Başlangıç / 2. Kontrol	0,0001
1. Kontrol / 2. Kontrol	0,027

*** Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi**

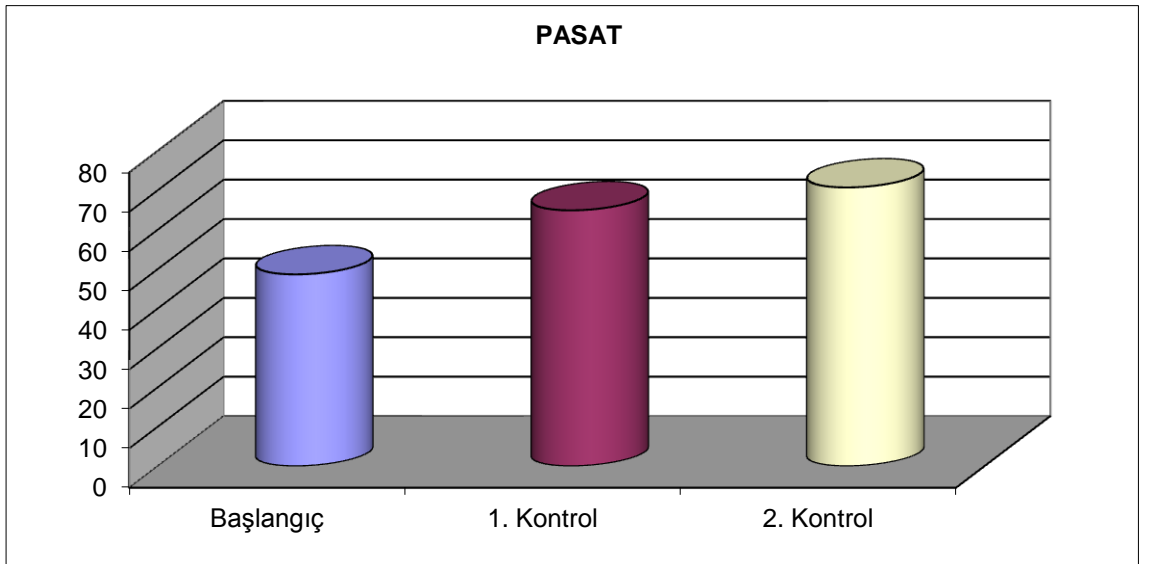
Başlangıç, 1. Kontrol, 2. Kontrol MSNQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,079).

Başlangıç, 1. Kontrol, 2. Kontrol PASAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Başlangıç PASAT değerleri 1. Kontrol, 2. Kontrol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,0001), 1. Kontrol PASAT değerleri 2. Kontrol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,027).

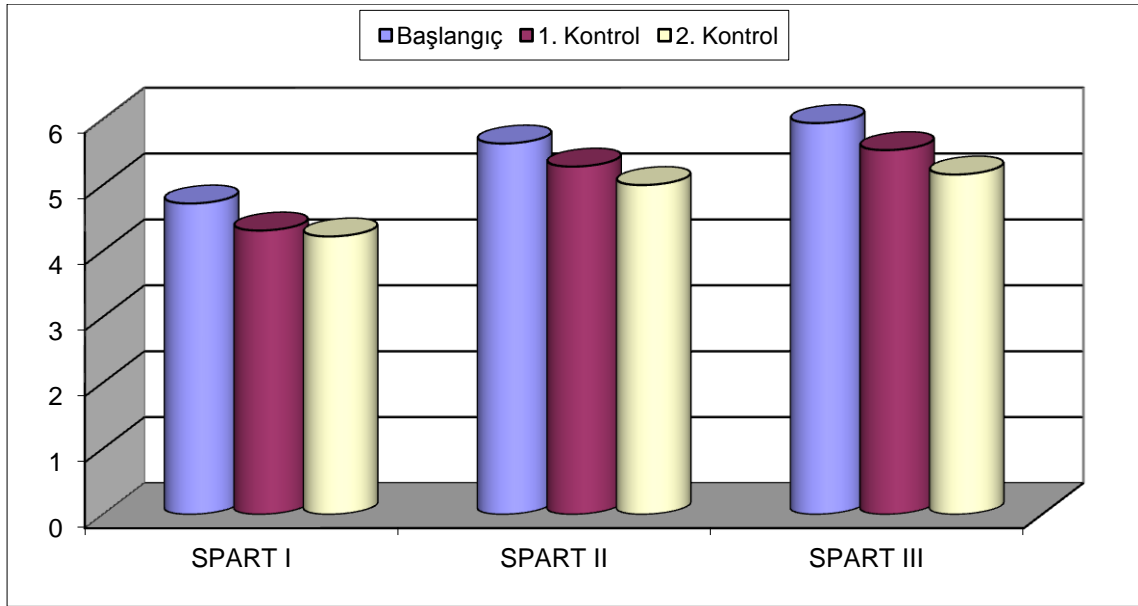
Başlangıç, 1. Kontrol, 2. Kontrol SPART I, SPART II, SPART III değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).



Şekil 3: Rehabilitasyon programına göre MSNQ testi sonuçları



Şekil 4: Rehabilitasyon programına göre PASAT testi sonuçları



Şekil 5: Rehabilitasyon programına göre SPART testleri sonuçları

Tablo 8: Kullanılan WLG, SDMT ve SRT testlerinin analizi

	WLG	SDMT	SRT 1	SRT 2
Başlangıç	32,88±9,87	40,44±17,04	8,03±2,36	6,72±2,74
1. Kontrol	37,31±11,13	46,41±17,26	9,59±2,05	7,91±2,6
2. Kontrol	40,44±9,95	46,47±17,94	10,09±1,77	9±2,29
F	11,44	7,44	20,77	20,6
P*	0,0001	0,001	0,0001	0,0001

* Varyans Analizi

Tablo 9: Kullanılan verbal bellek testlerinin çoklu analizi

	WLG	SDMT	SRT 1	SRT 2
	p*	p*	p*	p*
Başlangıç / 1. Kontrol	0,005	0,003	0,0001	0,001
Başlangıç / 2. Kontrol	0,0001	0,003	0,0001	0,0001
1. Kontrol / 2. Kontrol	0,047	0,970	0,088	0,003

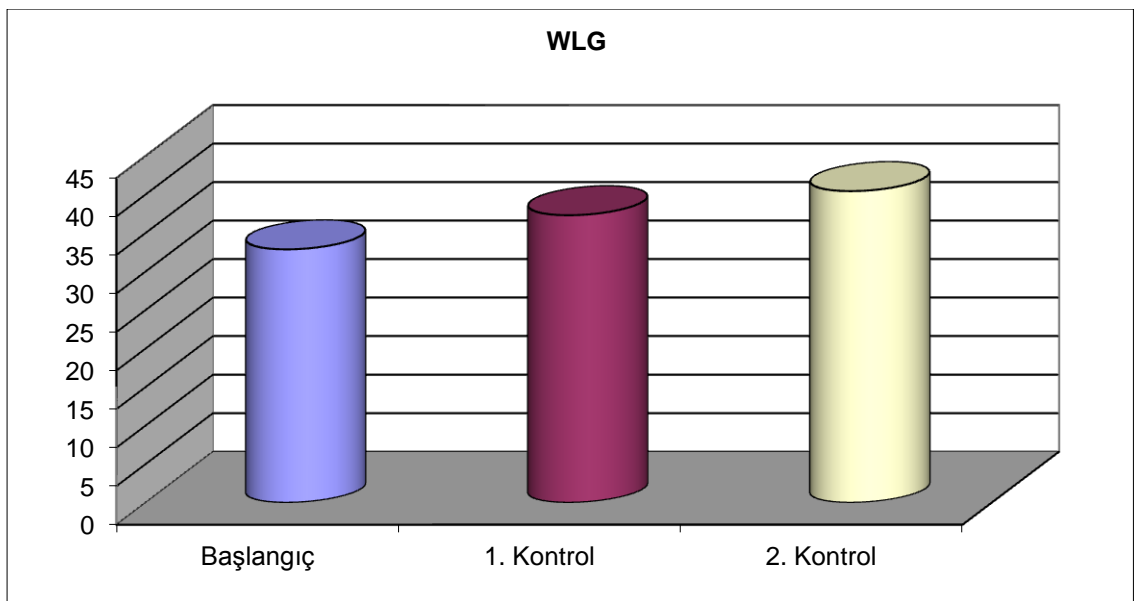
* Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi

Başlangıç, 1. Kontrol, 2. Kontrol WLG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Başlangıç WLG değerleri 1. Kontrol, 2. Kontrol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$, $p=0,005$), 1. Kontrol WLG değerleri 2. Kontrol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,047$).

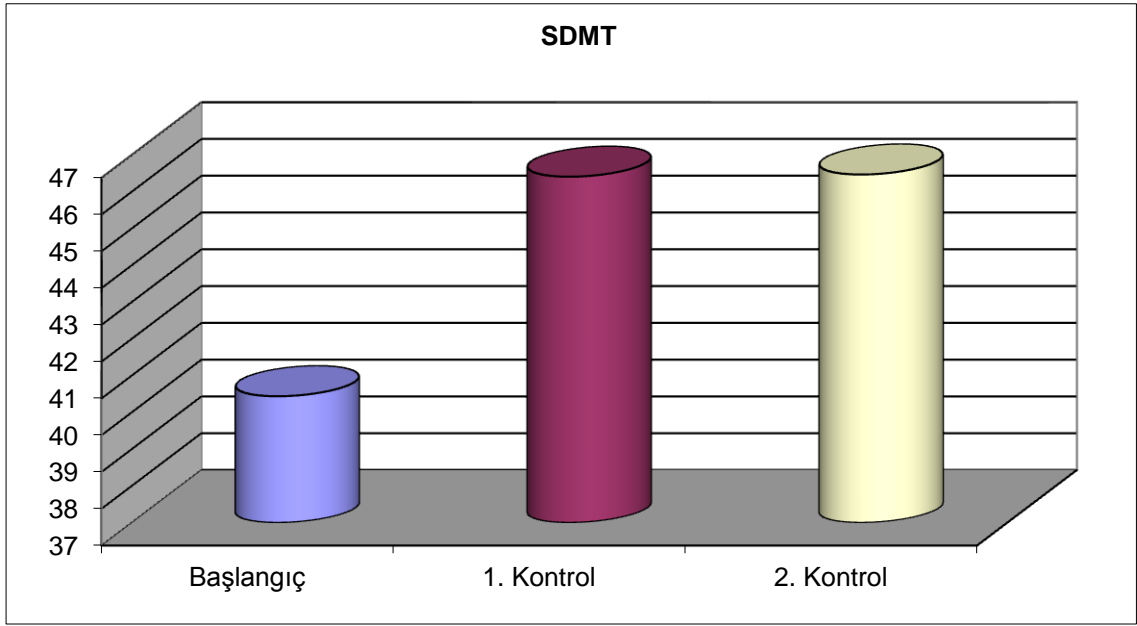
Başlangıç, 1. Kontrol, 2. Kontrol SRT 1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Başlangıç SRT 1 değerleri 1. Kontrol, 2. Kontrol SRT 1 değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), 1. Kontrol ve 2. Kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,088$).

Başlangıç, 1. Kontrol, 2. Kontrol SRT 2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Başlangıç SRT 2 değerleri 1. Kontrol, 2. Kontrol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,001$, $p=0,0001$), 1. Kontrol SRT 2 değerleri 2. Kontrol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,003$).

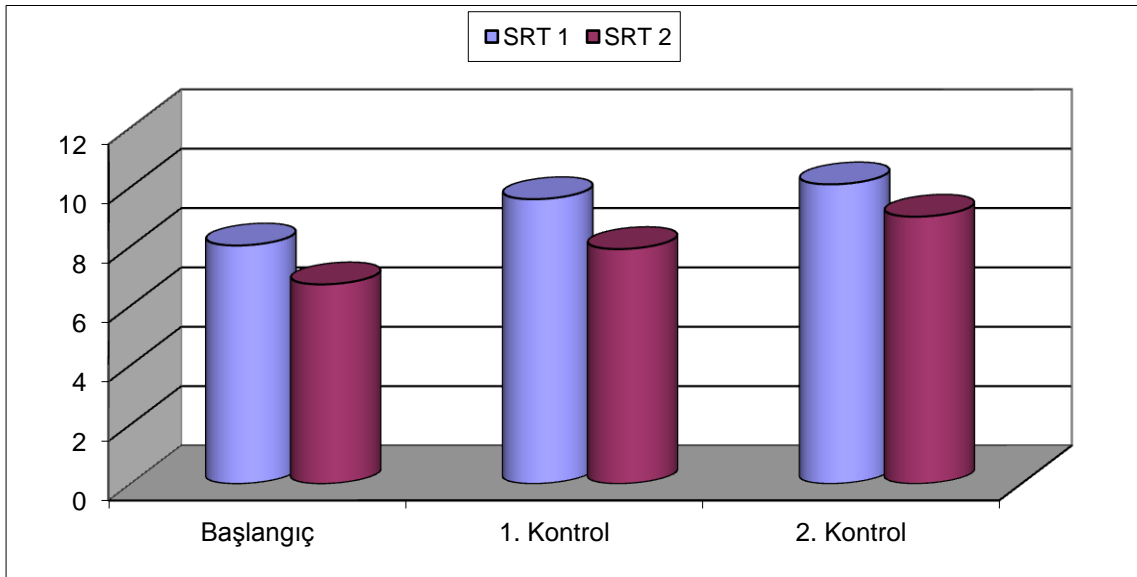
Başlangıç, 1. Kontrol, 2. Kontrol SDMT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). Başlangıç SDMT değerleri 1. Kontrol, 2. Kontrol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,003$), 1. Kontrol ve 2. Kontrol SDMT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,970$)



Şekil 6: Rehabilitasyon programına göre WLG testi sonuçları



Şekil 7: Rehabilitasyon programına göre SDMT testi sonuçları



Şekil 8: Rehabilitasyon programına göre SRT testi sonuçları

Tablo 10: Yaş ile kognitif testler arasında korelasyon analizi

Test puanı*		Yaş*
	R	0,067
PASAT	p	0,715
	R	-0,23
SPARTI	p	0,204
	R	-0,041
SPARTII	p	0,823
	R	-0,417
SPARTIII	p	0,018
	R	-0,192
WLG	p	0,291
	R	-0,207
SDMT	p	0,255
	R	-0,005
SRT1	p	0,979
	R	-0,329
SRT2	p	0,066

***Korelasyon analizi**

Yaş ile PASAT, SPARTI, SPARTII, WLG, SDMT, SRT1, SRT2 düzelme değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Yaş ile SPARTIII düzelme değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($r=-0,417$, $p=0,018$).

Tablo 11: Eğitim durumu ile kognitif testler arasında varyans analizi

	İlkokul	Ortaokul-Lise	Üniversite	F	P*
PASAT	25,44±21,38	17,79±21,07	25,03±5,98	0,54	0,591
SPARTI	0±1,56	0,93±1,98	1±1	1,18	0,322
SPARTII	0,93±2,43	0,14±2,07	1,33±0,58	0,64	0,533
SPARTIII	0,8±1,66	0,43±1,83	2,33±1,15	1,54	0,231
WLG	10,47±9,57	5±9	5±17	1,19	0,320
SDMT	8,8±9,49	6±8,78	-7,67±16,17	3,53	0,042
SRT1	2,8±1,66	1,14±2,07	2,67±2,31	2,92	0,07
SRT2	2,2±2,57	2,14±2,11	3,33±1,15	0,35	0,708

*** Varyans Analizi**

Tablo 12: Eğitim durumu ile SDMT arasında çoklu analiz

Eğitim durumu	SDMT (p*)
İlkokul / Ortaokul-Lise	0,725
İlkokul / Üniversite	0,033
Ortaokul-Lise / Üniversite	0,089

*** Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi**

İlkokul, Ortaokul-Lise, Üniversite gruplarının PASAT, SPARTI, SPARTII, SPARTIII, WLG, SRT1, SRT2 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p < 0,05$).

İlkokul, Ortaokul-Lise, Üniversite gruplarının SDMT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p = 0,042$). Üniversite grubunun SDMT düzelme değerleri ilkokul grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p = 0,033$), diğer gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 13: Hastalık süresi ile kognitif testler arasında korelasyon analizi

Test puanı*	Hastalık süresi*	
PASAT	R	-,308
	P	,086
SPARTI	R	,082
	P	,655
SPARTII	R	-,047
	P	,796
SPARTIII	R	,018
	P	,923
WLG	R	-,096
	P	,601
SDMT	R	-,410
	P	,020
SRTI	R	-,239
	P	,188
SRTII	R	-,117
	P	,525

***Korelasyon Analizi**

Yapılan korelasyon analizi sonucunda yalnızca SDMT ile hastalık süresi arasında ters yönde orta kuvvette (R= -0,41) istatistiksel olarak anlamlı (p=0,02) korelasyon saptanmıştır. Hastalık süresi arttıkça SDMT skorları azalmaktadır.

5. TARTIŞMA

Multipl Skleroz (MS), çoğunlukla genç erişkinleri etkileyen, atak ve remisyon dönemleriyle seyredilen veya ilerleyici olabilen, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılan, merkezi sinir sisteminde (MSS) miyelin kılıf harabiyeti ile karakterize kronik, inflamatuvar ve demiyelinizan bir hastalıktır (1). Hastalarda MSS' nin tutulan bölgesine ve demiyelinizasyon odağının büyüklüğüne bağlı olarak çok çeşitli ve değişken klinik bulgular görülebilmektedir ve kognitif bozulmaya bağlı semptomlar da bu geniş yelpazenin içinde yer almaktadır (2).

Kognitif bozuklukların MS'e eşlik ettiği çok uzun süredir bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda MS hastalarında kognitif bozukluk sıklığı %43-70 arasında değişmektedir (4). Kognitif bozukluk hastalığın erken evrelerinden itibaren görülebilmektedir (3).

MS 'de etkilenen kognitif alanlar, dikkat, bilgi işleme etkinliği ve hızı, yürütücü işlevler, uzun süreli bellek olarak görünmektedir. En yaygın olarak etkilenenler bilgi işleme hızı, görsel öğrenme ve bellektir. Basit dikkat ve temel sözel yetenekler sıklıkla korunmaktadır (4, 9). Genel olarak zeka aynı kalmakta, demans MS 'de çok nadir görünmektedir. (152, 153).

Uzun süreli bellek, yeni bilgilerin öğrenilmesi yeteneğine ve bir zaman sonra geri çağırılmasına dair bir kavramdır (11). Uzun süreli bellek en sık görülen bozulmuş kognitif fonksiyonlardan biridir ve %40-65 hastada görülür (12). Uzun süreli bellekteki bozulmanın primer sebebinin uzun süreli depodan bilginin geri çağırılmasıyla ilgili olduğu ileri sürülmektedir (154, 155). Bununla birlikte güncel araştırmalar, primer bellek probleminin bilginin başlangıçta öğrenilmesinde olduğunu göstermektedir. (156, 157).Yeni bilgi öğrenmedeki bozukluk tablonun ağırlaşmasında asıl sorumlu parametre olarak ileri sürülmektedir (158). MS'de zayıf öğrenme yeteneği ile ilişkili birçok farklı etken vardır. Bunlar; yavaş öğrenme hızı, engellenmeye duyarlılık, önemsiz uyarıları göz ardı etmede güçlük, yürütücü işlevlerde bozulma ve algısal bozulmalar olarak sayılabilir (159).

Bilgi işleme etkinliği, kısa süreli periyotlar için beyinde bilgiyi tutabilmeyi, sürekliliğini sağlamayı, bilgiyi işletmeyi ifade etmektedir (çalışma belleği) (160) ve bu işlemin hızı bilginin işleme hızıdır (processing speed). Yavaşlanmış bilgi işleme hızı MS' deki en yaygın kognitif defisittir (13, 14).

MS hastalarında karar verme sürecindeki zorluklar oldukça dikkat çekicidir ve bu durum özellikle günlük yaşam aktivitelerindeki işlevselliği olumsuz yönde etkilemektedir. MS hastalarında kognitif etkilenme günlük yaşam aktivitelerini doğrudan etkilemektedir (5). MS hastalarındaki kognitif etkilenmeye paralel olarak sosyal aktivitelere katılımın daha az olduğu, işsizlik oranının daha yüksek olduğu, rutin ev işlerini yapmada daha çok güçlük yaşandığı ve sonuçta psikiyatrik hastalık görülme riskinin daha yüksek olduğu yapılan çalışmalar tarafından gösterilmiştir (6).

MS hastalarında yaşam kalitesi fiziksel özürlülük, psikiyatrik semptomlar, hastalık süresi yanı sıra kognitif fonksiyonlar ile de ilişkilidir. MS hastalarında işsizlik oranı %40-80 arasındadır ve kognitif bozukluğun yüksek işsizlik oranında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8). İşsizlikte özellikle bellek sorunları, yürütücü işlev bozukluğu ve bilgi işleme etkinliğinde (information processing efficiency) azalmanın rol oynadığı düşünülmektedir (6, 9).

Dikkatle ilişkili ödevlerin performansı, bilgi işleme hızı ve çalışma belleği ile ilgilidir. Tipik olarak basit dikkat ödevleri MS 'li hastalarda etkilenmemiş bir alandır (9). Buna rağmen en az bir çalışmada buna dair bir defisit bildirilmiştir (161). MS'li hastalarda dikkatin sürdürülmesinde bozukluk çok yaygındır ve bölünmüş dikkatte özellikle azalma rapor edilmiştir (162).

Yürütücü işlevler, kompleks amaca yönelik davranışları ve çevresel değişiklik ve ihtiyaçlara adaptasyonu sağlayan kognitif yetenekleri ifade etmektedir. Planlama becerisini, bir şeyin sonucunu tahmin etmeyi ve kaynakları uygun bir şekilde yönetebilmeyi içerir (163). MS'li hastaların %17'sinde yürütücü işlevlerde güçlük saptanmıştır (15).

Görsel algılama fonksiyonu, sadece görsel uyarıyı tanımayı içermez, uyarının karakteristiklerini kesin olarak algılamayı da içerir. MS 'li hastaların %25'inde görsel algısal fonksiyonlarda defisit saptanmaktadır (164).

Bu çalışma RRMS tanısı almış 32 hastaya 8 hafta boyunca haftada 1 kez 45dakikalık bilgisayar destekli rehabilitasyon programı uygulayarak, hastaların başlangıç, 4. haftada ve 8. haftada BRB-N bataryası ile kognitif durumlarının değerlendirilmesi ile yapılmıştır. MS hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve sık görülen kognitif bozukluğun düzeltilmesinde ve önlenmesinde kognitif rehabilitasyonun etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır

MS Uzmanları Uluslararası Konferansı günümüzde MS hastalarında kullanılması önerilen bir test bataryası sunmuştur. Kelime akıcılığı, viziyoşpasyal yetenekler, verbal bellek, viziyoşpasyal bellek, işlem hızı, çalışma belleği, yürütücü işlevleri inceleyen 7 testten oluşan bu batarya MS hastalarında görülen karakteristik kognitif profil için duyarlıdır. MS hastalarındaki kognitif bozulmanın optimal değerlendirilmesi için öneriler içeren bir çalışma yayımlanmıştır (119) BRB-N klinik çalışmalarda ve hatta klinik pratikte yaygın olarak kabul görmüş bir kognitif bataryadır. Farklı populasyonlarda yapılan çalışmalarda bataryanın dil ve kültürel farklılıklardan çok az etkilendiği, yaş ve eğitim seviyesinden belirgin etkilendiği gösterilmiştir. Bu çalışmada BRB-N' nin Türkçe versiyonu kullanıldı.

Tesar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (16) katılımcıların kullanılan materyale adapte oldukları, test tekrarlandıkça öğrenmeleri nedeniyle sonuçların daha iyi olması vurgulanmış olup test süresinin uzatılması ve ya testin değişik versiyonlarının kullanılması önerilmiştir.

MS'de kognitif bozukluğun tedavisine ilişkin çeşitli farmakolojik tedaviler denenmiş ve son dönemlerde rehabilitasyon çalışmaları gündeme gelmiştir. Kognitif rehabilitasyon programlarının çeşitli çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir. Stroke, kafa travması gibi beyin hasarı sonrası gelişen kognitif bozukluklara uygulanan kognitif rehabilitasyon çalışmalarında A, B ve C derecesinde kanıt ulaşılmamasına rağmen hasta seçimi ve tedavinin standardizasyonu için iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır (146).

Farmakolojik tedavilerin MS'li hastalardaki kognitif bozulmaya etkilerini araştıran birkaç çalışma olmasına rağmen elimizde net veriler bulunmamaktadır (122). Hastalık modifiye ilaçlar inflamatuvar süreci azaltabilir ve yeni beyin lezyonlarının gelişiminden, progresif beyin atrofisinden koruyabilir, böylelikle MS'li hastalar için kognitif açıdan faydası olabilir (135).

Fischer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; yüksek doz, sık aralıklı, sc IFN beta 1a 'nın MS'li hastalardaki kognisyona olumlu etkisi kesin şekilde durmaktadır (136). IFN beta 1b 'nin kognitif faydaları da iki çalışmada gösterilmiştir (137). Glatiramer Asetat 'ın kognitif fonksiyonlara olumlu etkisi hakkında kanıtlanmış herhangi bir veri yoktur (138, 139).

Ozakbas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; MS' nin progresif formları ya da koruyucu tedavilere yanıt alınamayan durumlarda Mitoxantrone' un kognisyona faydalı etkileri bulunabileceği ileri sürülmüştür (140).

Krupp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; asetilkolin esteraz inhibitörü olan donepezilin sözel öğrenme, bellek testlerinde önemli gelişme, dikkat testlerinde bir miktar gelişme tespit edilmiştir (142). Sonuç olarak donepezil alan hasta grubunda Çalışmada terapötik etkiler istatistiksel olarak anlamlı olsa da etkileyici değildir. Örneklem boyutunun küçük olması, genel populasyonu yansıtmaması ve takip süresinin çok kısa olması gibi çalışma kısıtlılıkları nedeniyle geniş ölçekli çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir (135). Diğer bir asetil kolinesteraz inhibitörü olan rivastigmin ile yapılan 36 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 12 haftalık izlem süresini içeren çalışmada da benzer şekilde sonuçlar net değildir (143).

Kognitif bozukluğa yaklaşımda farmakolojik tedavinin yanında bir diğer seçenek de hastaların kognitif rehabilitasyon programlarına alınmasıdır. Kognitif rehabilitasyon programlarının etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (144). Bu programların çoğunun olumlu sonuçlarına rağmen henüz yeterli seviyede olduklarını söylemek güçtür (17). Özellikle dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerin düzeltilmesi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. En çok öğrenme ve bellek fonksiyonlarında iyileşme gösterilmiştir. Rehabilitasyonun bir parçası olarak verilen birtakım teknikler (ilişkilendirme, yerleştirme vb.) sayesinde hastaların kognitif performanslarının artırılması sağlanmaya çalışılmaktadır (145).

Çalışmamızda yer alan olguların %75'i (n=24) kadın, %25'i (n=8) erkektir. Bu durum literatür verileriyle uyumlu değildir (165,166). Bunun sebebi olgu sayısının azlığı, çalışmanın sürekli katılım gerektirmesi ve erkek hastaların iş sebebiyle devamlılık sağlayamamaları ile açıklanabilir. Olguların yaşları 24 ile 45 arasında değişmekte olup ortalama yaş $36,09 \pm 7,2$ yıldır. Yaş ile PASAT, SPARTI, SPARTII, WLG, SDMT, SRT1, SRT2 düzelme değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Bu çalışmadaki olguların %46,88'i (n=15) ilkokul mezunu, %43,75'i (n=14) ortaokul ve lise mezunu, %9,37'si (n=3) üniversite mezunudur. İlkokul, ortaokul-lise, üniversite gruplarının PASAT, SPARTI, SPARTII, SPARTIII, WLG, SRT1, SRT2 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p < 0,05$). Bu sonuçlar literatür ile farklıdır ve bu durum gruplar arasındaki olgu sayısının farklılığına, kontrol grubumuzun yokluğuna bağlanmıştır (16, 172). Tesar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (16) her grup klinik, sosyodemografik veri ve temel akıl düzeyleri açısından tamamen karşılaştırılabilir durumdadır.

Çalışmadaki olguların hastalık süresi 1 ile 24 yıl arasında değişmekte olup ortalama $9,31 \pm 7,56$ yıldır. Hastalık süresi ile testler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Brenk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3-10 yıllık hastalık öyküsü olan olgular alınmıştır ve benzer sonuçlar bulunmuştur (167).

Bu çalışmada EDSS skorları 1 ile 4 arasında değişmekte olup, ortalama $2,08 \pm 0,99$ 'dur. Flavia ve arkadaşları klinik olarak stabil RRMS'lilerde ve engelliliğin düşük seviyelerinde olan, EDSS skoru 4 ve altında olan hastalarda rehabilitasyonun etkilerini incelemişlerdir. Rugieri ve arkadaşları (168) kognitif bozuklukla EDSS skorları arasında bir ilişki saptamamışken, Kujala ve arkadaşları (118) EDSS skorları ile kognitif bozukluk arasında ilişkinin anlamlı olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmada MSNQ verileri hastaların kendilerinin doldurdıkları formlardan elde edilmiştir. Başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol MSNQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,079$). Literatürde hastaların kendilerinin beyan ettikleri kognitif azalmanın gerçek bozukluk açısından duyarlı bir belirteç olmadığı belirlenmiştir (110).

Çalışmada başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol PASAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Başlangıç PASAT değerleri 1. kontrol, 2. kontrol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), 1. kontrol PASAT değerleri 2. kontrol değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,027$). Bu sonuçlar göstermektedir ki uygulanan kognitif rehabilitasyon çalışması dikkati sürdürme, çalışma belleği ve bilgi işleme hızı üzerinde oldukça etkilidir. Bu durum yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (16, 167, 169, 170). Benzer şekilde dikkat, çalışma belleği ve bilgi işleme hızını ölçen SDMT başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol'nin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). Literatürde de kognitif rehabilitasyon sonrasında PASAT ve SDMT değerlerinde başlangıç değerlerine göre belirgin düzelme saptanmıştır (16, 169, 170, 173,174).

Shatil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (171) kognitif rehabilitasyonun görsel bellek üzerine olumlu etkisi gösterilmiş olsa da diğer çalışmalarda vizyospasyal öğrenme ve uzun süreli bellek üzerine kanıtlanmış veriler bulunmamaktadır. Bu çalışmada da başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol SPART I, SPART II, SPART III değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Bu durum rehabilitasyon süresinin kısalığına ya da haftalık seansların azlığına bağlanabilir.

Hildebrant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (169) verbal öğrenme ve verbal bellek üzerine kognitif programların etkisi net olarak gösterilmiştir. Diğer yapılan çalışmalarda da (16) benzer şekilde rehabilitasyon çalışmalarının sözel bellek üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (171). Bu çalışmada da başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol SRT 1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol SRT 2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Bu sonuçlara göre kognitif rehabilitasyon çalışmasının sözel akıcılık ve verbal öğrenme üzerine belirgin etkisi olmuştur.

Yapılan çalışmalarda hasta sayısı 19 (16) ile 240 (172) arasında değişmektedir ve bazı çalışmalarda (167, 169, 171) kontrol gruplarına yer verilmiştir. Bu çalışmada 32 hasta alınmıştır ancak kontrol grubu yoktur. Sonuçlar göstermektedir ki alınan hasta sayısından bağımsız olarak uygulanan rehabilitasyon çalışmaları sonrasında kognitif testlerde düzelme saptanmıştır.

Yapılan çalışmaların bir kısmı (16, 170, 173) bilgisayar destekli programlardan ve bir kısmı (167, 169, 171, 172, 174) ev temelli CD eşliğinde olan ya da olmayan eğitim programlarından oluşmaktadır. Bu çalışmada bilgisayar destekli dikkat ve bellek fonksiyonları yoğunluklu rehabilitasyon programı uygulanmıştır. Her iki yöntemle uygulanan rehabilitasyon sonuçlarında kognitif testlerde olumlu etkiler saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda rehabilitasyon süresi 4 hafta (16) ile 8 ay (172) arasında değişmektedir. Bu çalışmada 8 hafta rehabilitasyon uygulanmıştır. Sonuçlara göre uygulanan rehabilitasyon programının süresi ile kognitif testlerdeki değişiklik arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kognitif destek çalışmalarındaki rehabilitasyonun sıklığı haftada 1 ile 5 arasında değişmektedir ve çalışmaların kimisinde seanslar 15 dakika (167) kimisinde ise 30 dakika (169, 171) olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada haftada 1 kez 45 dakika kognitif rehabilitasyon programı uygulanmıştır. Rehabilitasyonun sıklığı ve uygulama süresi ile kognitif testlerde düzelme sonuçları arasında belirgin farklılık saptanmamıştır.

Bu çalışmada uygulanan kognitif rehabilitasyonun süresi, sıklığı ve seans süresi literatür ile benzer özelliktedir. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde uygulanan programların süresi ve sıklığı ile kognitif testlerde düzelme oranı arasında ilişki saptanmamıştır. MS' de yapılan kognitif rehabilitasyon çalışmalarının sayısı az olmakla birlikte sonuçlar heyecan vericidir ancak henüz yeterli seviyede değildir. Yapılan çalışmalarda kısa takip süreleri ve çalışma sonuçlarının radyolojik olarak desteklenmemesi bu alanda daha çok çalışmayı gerektirmektedir.

Bu çalışmanın olumlu yönleri özellikle MS hastalarında kognitif bozukluğun derecesini çok duyarlı ve özgül bir biçimde gösteren BRB-N' nin kullanılması, hastaların depresyon durumunun, yaşam kalitesi ve işlevsellik düzeyinin ayrıntılı ve kapsamlı bir şekilde değerlendirmiş olması, nöropsikolojik değerlendirme için ülkemiz için geçerliliği olan testlerin kullanılmış olmasıdır. MS hastalarında sık etkilenen dikkat ve bellek gibi bilişsel kayıpları yavaşlatarak başa çıkma stratejileri geliştirilmesi ve mümkünse rejenerasyonun sağlanması amacıyla yürütülen kognitif rehabilitasyon uygulaması için hazırlanmış özel Nörosoft yazılım programının uygulanması Türk hasta popülasyonunda kognitif bozukluğun düzeltilmesi ve önlenmesine yönelik yapılan ilk çalışmalardan biridir. Çalışmanın zayıf yönleri ise olgu sayısının azlığı, kontrol grubunun olmayışı, radyolojik görüntüleme ile programın etkinliğinin değerlendirilememiş olması ve takip süresinin kısalığıdır.

Sonuç olarak, MS hastalarında sık görülen ve yaşam kalitesini bu derece olumsuz etkileyen kognitif bozukluğun rutin olarak değerlendirilmesi ve tedavisi büyük önem arz etmektedir. Hastalığın erken evrelerinde de görülmesi ve fiziksel özürllükten bağımsız olarak da ortaya çıkabilmesi nedeniyle etkin testlerle bu problemin erken dönemlerde ortaya çıkarılması ve mevcut tablo daha komplike hale gelmeden ilerlemesini durdurucu veya yavaşlatıcı tedavi seçenekleri uygulanabilmesi önemlidir. Bu bağlamda kognitif rehabilitasyon programları umut vaat etmektedir. Türk hasta popülasyonunda MS hastalarındaki bu ciddi problemin tedavisine yönelik daha çok hasta sayısı, daha uzun takip süreli ve radyolojik veriler ile destekli kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1-Hastaların yaşları ile kognitif rehabilitasyona yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

2-Hastaların eğitim durumu ile kognitif testlerde düzelme arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

3-Hastalık süresi ile kognitif testlerde düzelme arasında SDMT ile olan ters yönde ilişki dışında anlamlı ilişki saptanmadı.

4-BRB-N'deki testler hastaların kognitif rahabilitasyona olan yanıtlarını değerlendirmekte duyarlıydı.

5-Hastaların kendi beyan ettikleri kognitif azalmanın gerçek bozukluk açısından duyarlı belirteç olmadığı tespit edildi ve rehabilitasyon sonrasında hastaların kendi beyanlarında bir değişiklik olmadığı saptandı.

6-Kognitif rehabilitasyon ile dikkati sürdürme, çalışma belleği ve bilgi işleme hızında belirgin düzelme saptandığı tespit edildi. Kognitif rehabilitasyon ile verbal bellek, verbal akıcılık ve verbal öğrenmede belirgin düzelme olduğu saptandı

7-Kognitif rehabilitasyonun vizyospasyal öğrenme üzerinde etkisiz olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızın olgu sayısı azlığı, kontrol grubunun olmayışı, takip süresinin kısalığı gibi olumsuz özelliklerine karşın elde ettiğimiz veriler literatürle büyük oranda uyumlu bulundu. MS hastalarında sık görülen ve yaşam kalitesini bu derece olumsuz etkileyen kognitif bozukluğun rutin olarak değerlendirilmesi ve tedavisi büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle kognitif bozukluğun etkin tedavisinin yapılabilmesi için daha kapsamlı araştırmaların planlanması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Fred D. Dublin, Azron E. Miller. Multiple Sclerosis. In: Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management*, Butterworth Heinemann Elsevier, Fourth Edition, 2004: 60: 1631- 1664
2. Agius MA. Multiple sclerosis. *West J Med*. 1995; 163: 473
3. Pelosi L, Geesken JM, Holly M, et al. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolate myelopathy. *Brain* 1997; 120: 2039–58
4. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-91
5. Beatty WM, Blanco CR, Wilbanks SL, et al. Demographic, clinical, and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehab* 1995; 9: 167–73
6. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692–96
7. Nagy H, Bencsik K, Rajda C, et al. The effects of reward and punishment contingencies on decision-making in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 559–65
8. Mitchell JN. Multiple sclerosis and the prospects for employment. *J Soc Occup Med* 1981; 31: 134–8
9. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 549–58
10. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 2007;14: 919-27
11. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. In: Loring DW, *Ins Dictionary of Neuropsychology*, 4th edition. Oxford University Press, 1999; 66-101
12. Rao SM, Grafman J, DiGuilio D, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychology* 1993; 7: 364–74
13. Janculjak D, Mubrin A, Brinar V, Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 221–27

14. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8 year old longitudinal study. *Europ Neurol* 2007; 57: 193–202
15. Drew M, Tippett LJ, Starkey NJ, Isler RB. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis form New Zealand: a descriptive study. *Arch ClinNeuropsychol* 2008; 23: 1–19
16. Tesar N, Bandion K, Baumhackl U. Efficacy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis – a randomised controlled trial *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 747-54
17. O’Brien A, Chiaravalloti N, Goverover Y, DeLuca J. Evidenced based cognitive Rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 761–99
18. Lassmann H, Brück W, Luchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: An overview. *Brain Pathol* 2007;17: 210-18
19. Trapp BD, Stys PK, Virtuel hipoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 280-91
20. Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *J R Soc Med* 2005; 98: 289
21. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001: 263-7
22. Sadiq SA, Miller JR. Demyelinating Diseases. In: Rowland LP (edt), Merrit’s *Texbook of Neurology*, 9 th edition, Baltimore Williams & Wilkins. 1995; 805-829
23. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16: 327-49
24. Hawker K, Frohman E. Multiple sclerosis. *Prim Care* 2004; 31: 201-26
25. Sawcer S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain* 2008; 131: 3118-31
26. Gilroy J. Mood Disorders and dysfunctions in MS. In: *Basic Neurology* (3rd ed) .Mc Graw-Hill, 2000, 199-223
27. Eraksoy M, Hensiek A, Kurtuncu M, et al. A genome screen for linkage disequilibrium in Turkish multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 143: 1-31
28. Sadiq SA. Demyelinizan Hastalıklar. Lewis P. Rowland (çeviri editörü: Barış Baslo, Candan Gürses) *Güneş Tıp Kitabevi*, 11.baskı, 2008: 941-961

29. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology: evolution of pathogenetic concepts. *Brain Pathol* 2005; 15: 217-22
30. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 168-71
31. Lucas K, Houhlfeld R. Tolerance and Autoimmune Disease. New insights on immunological Tolerance Mechanisms. *MS Forum* 1998; 1-11,
32. O'Connor P. Key Issues in TheDiagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: An overview *Neurology* 2002; 59:6: 1-9
33. Kurtzke JK. Multiple Sclerosis Epidemiology World wide. One view of current status. *Acta Neurologica Scandinavia (Suppl)* 1995; 161: 23-33
34. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 63: 3-7
35. Lucas K, Houhlfeld R. New insights on immunological Tolerance Mechanisms. *MS Forum* 1998; 1-11
36. Bø L. The histopathology of grey matter demyelination in multiple sclerosis *Acta Neurol Scand Suppl* 2009: 51-7
37. Hauser SL, Bhan AK, Gilles F, Kemp M, Kerr C, Weiner HL., Immunohistochemical analysis of the cellüler infiltrate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1986; 19: 578-87
38. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W, Akut aksonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123: 1174-83
39. Kabat EA, Freedman DA. A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. *J Med Sci* 1950; 219: 55-64
40. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911
41. Confavreux C, Compston A, The natural history of multiple sclerosis, 2006, In: Confavreux C, Lassmann H, Mc Donald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wwekerle H, eds. *Mc Alpine's multiple sclerosis*, 4.ed. London: Churcill Livingstone-Elsevier; 183-272
42. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Epidemiology and genetics. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK eds. *Multiple sclerosis in clinical practice*. Martin Dunitz Publishing; 2003: 31-53

43. Al-Araji AH, Oger J, Reappraisal of Lhermitte 's sign in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005 ;11:398-402
44. Compston A, McDonald I, Noseworthy J et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th Ed. Churchill Livingstone; 2005
45. Rizzo JF III, Lessell S, Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: A long term prospective study. *Neurology* 1988; 38-185
46. Öge AE. *Temel ve Klinik Bilimler Nöroloji Ders Kitabı*, 1.baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2004: 508-552
47. Allison RS, Millar JHD. Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis (a report to the Northern Ireland Hospitals Authority on the results of a three year survey): prevalence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *Ulster Med J* 1954; 23: 5-27
48. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965; 122: 552-68
49. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31
50. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7
51. Polman CH, Reingold SC, Edan G. Diagnostic criteria for Multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 50: 121-7
52. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R, Stuve O. Corticosteroids for Multiple Sclerosis: I. Application for Treating Exacerbations. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2007; Vol. 4, 618- 26
53. Calabresi P. Multiple Sclerosis. Current Therapy in Neurologic Disease. In: R.T.Johnson, J.W.Griffin, Justin C, Mc Arthur (çeviri editörü: M. Bakar) Güneş Yayinevi; 7.baskı, 2007: 189-94
54. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Lhalper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the therapeutics and technology assesment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for clinical practice guidelines. *Neurology* 2002; 58 (2): 169-78

55. Sellebjerg F, Banes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12 (12): 939-46
56. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo -controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268–76
57. Mancardi GL, Sardanelli F, Parodi RC, et al. Effect of copolymer 1 on serial gadolinium-enhanced MR in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1127–33
58. Brown BA. Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 585-94
59. Comi G. Treatment of multiple sclerosis: role of natalizumab. *Neurol Sci* 2009 ; 30: 2: 155-8
60. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254-60
61. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 71: 766-73
62. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438-46
63. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Immunosuppressive Agents in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2007; 4: 654- 60
64. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiplesclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602–06
65. Schultheis MT, Garay E, DeLuca J. The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 1089–94

66. Arrondo G, Alegre M, Sepulcre J et al. Abnormalities in brain synchronization are correlated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 509-16
67. Dineen R.A, Vilisaar J, Hlinka J et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 239-49
68. Achiron A, Polliack M, Rao SM, et al. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 744–9
69. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245: 41–46
70. Minden SL, Moes EJ, Orav J, Kaplan E, Reich P, Memory impairment in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12: 566-86
71. Filippi M, Albaroni M, Martinelli V, Sirabian G, Bressi S, Canal N. Influence of clinical variables on neuropsychological performance in sclerosis. *Eur Neurol* 1994; 34: 324-8
72. Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Albaroni M, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 132: 22-7
73. Huijbregts SC, Kalkers NF, De Sonneville LM, De Groot V, Reuling IE, Polman C. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 335-9
74. Randolph JJ, Arnett PA, Higginson CI. Metamemory and testing functioning in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2001; 15: 357-68
75. Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M, Ganz RE, Faustmann PM, Depression and cognitive impairment in disability free early multiple sclerosis. *Behav Neurol* 2003; 14 : 39-45
76. Mesulam MM, A Cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981; 10: 309-25
77. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive Networks and distributed processing for language and memory. *Ann Neurol* 1990; 28: 597-613
78. Mesulam MM, From Sensation to Cognition. *Brain* 1981; 21:1013-52
79. Mesulam MM, Davranışsal Nöroanatomi. (çeviri editörü: Gürvit H) Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri Kitabı, Yelkovan Yayıncılık, 2. Baskı, 2004: 1-16

80. Shimamura AP: Disorders of Memory: The cognitive science perspective, in: Squire, L(ed), handbook of Neuropsychology, Memory and its Disorders. Elsevier 1991: 3: 35-73
81. Delis DC; Neuropsychological assessment of learning and memory in; Squire, L(ed), handbook of Neuropsychology, Memory and its Disorders. Elsevier 1991: 3; 5; 3-33
82. Mark Geisler, Martin Sliwinski, P.K. Coyle, David M. Masur; The effects of Amantadine and Pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. Arch Neurol 1996: 53
83. Ebbinghaus H. Memory and Forgetting. In: Kleinmuntz B. Problem solving, Wiley, 1999: 130-142
84. Mesulam MM. Bellek ve Amnezi. (çeviri: Kıyat A, Bilgiç B) Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri Kitabı, Yelkovan Yayıncılık, 2. Baskı, 2004: 256-82
85. Chao LL and Knight RT, Prefrontal and posterior cortical activation during auditory memory. Cogn Brain Res 1996; 4: 27-37
86. Coull JT, Frith CD, Frackowiak RSJ and Grasby PM, A frontoparietal network for rapid visual information processing: A PET study of sustained attention and working memory. Neuropsychologia 1996; 34: 1085-95
87. Papez J W, A proposed mechanism of emotion. Archs Neurol Psychiat 38: 725-43
88. Sarter M and Markowitsch H J. The amigdala's role in human mnemonic processing cortex. In: Massur DM, Fuld PA, Blau AD. Crystal H, Aronson MK. Esta diferencia es fundamental si comparanos las amigdalas izquierdas de, Martinez, 1985: 7-24
89. Markowitsch H J. Functional neuroimaging correlates of functional amnesia. In: Maki P.M, Zonderman A.B, Weingarter H. Mzime amnezia armocendeba ertroulad hipokampus da amigdalas da. 1999: 21-24
90. Markowitsch H J, Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? Brain Res Rev 1995; 21: 117-127
91. Fink G R, Markowitsch H J, Reinkemeier M, Bruckbauer T, Kesler J and Heiss W-D, A PET study of autobiographical memory recognition. J Neurosci 1996; 16: 4275-82
92. Baddeley AD. Working Memory. In: Gazzaniga MS. (baş editör). The Cognitive Neuroscience. 4th Ed. The MIT Press, London 1997; 755-64

93. Ruchkin DS, Grafman J, Krauss GL, Johnson R Jr, Canoune H, Ritter W. Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117: 289-305
94. Mesulam MM. Dikkat Şebekeleri Konfüzyonel Durumlar ve İhmal Sendromları. (çeviri editörü: Gürvit H), Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri Kitabı, 2. Baskı, 2004: 174-7
95. Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L. The Prefrontal Cortex Executive and Cognitive Functions. Oxford University Pres, New York, 2000; 117-120
96. Fuster J, The Prefrontal Cortex Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe. Second Ed., Raven Pres, New York, 1989; 150: 184, 209-252
97. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-80
98. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Brain Res* 1990; 85: 119-46
99. Goldman-Rakic PS, Selemon LD. New frontiers in basal ganglia research. Introduction. *Trends Neurosci* 1990 Jul; 13: 241-4
100. Goldman-Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997; 23: 437-58
101. Seltzer B, Pandya DN. Frontal lobe connections of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1989; 1; 281: 97-113
102. Goldman PS, Rosvold HE. The effects of selective caudate lesions in infant and juvenile Rhesus monkeys. *Brain Res* 1972; 11; 43: 53-66
103. Alexander GE, Goldman PS. Functional development of the dorsolateral prefrontal cortex: an analysis utilizing reversible cryogenic depression. *Brain Res* 1978; 24; 143: 233-4
104. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81
105. Fuster JM. Memory and planning: two temporal perspectives of frontal lobe function, in *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe*, edited by Jasper HH, Riggio S, Goldman-Rakic PS. New York, Raven, 1995: 9-18
106. Mesulam MM. Davranışsal Nöroanatomi. (çeviri editörü: Gürvit H) Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri Kitabı, Yelkovan Yayıncılık, 2 baskı, 2004: 17-34

107. Drewe EA. Go - no go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex*. 1975; 11: 8-16
108. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 377-405
109. Lester, K, Stepleman, L, Hughes, M. The association of illness severity, self-reported cognitive impairment, and perceived illness management with depression and anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *J Behav Med* 2007; 30: 177-186
110. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 81-86
111. Bakshi R, Fatigue associated with multiple sclerosis: Diagnosis impact and management. *Mult Scler* 2003; 9: 219-27
112. Cohen RA, Fisher M. Amantadin treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46: 676-80
113. Bever CT, Anderson PA, Lesli J, Panith HS, Dhib-Jalbut S, Khan OA, et al. Treatment with oral 3, 4 diaminopyridine improves leg strengt in multiple sclerosis patients: Results of a randomised, double blind, placebo-controlled, cross over trial. *Neurology* 1996; 47: 1457-62
114. Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadin and pemoline on cognitive functining in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53: 185-8
115. Rammohan KH, Rossenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN, Efficacy and safety of modafinil (provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: A two centre phase 2 study. *J Neurol Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 179-83
116. Oken BS, Flegal K, Zajdel D et al. Cognition and fatigue in multiple sclerosis: potential effects of medications with central nervous system activity. *J Rehabil Res Dev* 2006; 43: 83-90
117. Randolph JJ, Arnett PA, Higginson CI. Metamemory and tested cognitive functioning in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2001; 15: 357-68
118. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997; 120: 289-97
119. Sartori E, Edan G. Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245: 169-75

120. Benedict RH, Zivadinov R. Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. *J Neurol* 2007; 254: II22–II25
121. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7
122. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2009; 15: 2-8
123. Rovaris M, Comi G, Filippi M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 2006; 245: 111–16
124. Deloire MS, Salort E, Bonnet M, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 519–26
125. Patti F, Amato MP, Tola MA et al. Relationship between cognitive impairment and magnetic resonance imaging disease parameters in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the multicenter COGIMUS (Cognition Impairment in Multiple Sclerosis) study. *Neurology* 2008; 70: P04.170
126. Langdon DW, Reder AT, Goodin D et al. EDSS and MRI burden of disease predict cognitive status at 16 years: data from IFNB-1b long-term follow up study. *Neurology* 2008; 70: 04
127. Benedict RH, Bruce J, Dwyer MG et al. Diffusion weighted imaging predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 722–30
128. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 773-80
129. Sánchez MP, Nieto A, Barroso J et al. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1091-99
130. Tiemann L, Penner IK, Haupts M et al. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult Scler* 2009; 15: 1164-74
131. Bermel RA, Bakshi R, Tijoa C, Puli SR, Jakobs I, Bicaudate Ratio As A Magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 275-80
132. Benedict RHB, Carone DA, Baskshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbance and personality disorders in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14: 355-65

133. Benedict RHB, Bruce JM, Dwyer MG et al. Neocortical atrophy, third ventricular width and cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 1301-06
134. Summers MM, Fisniku LK, Anderson VM, Miller DH, Cipelotti L, Ron M. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Mult Scler* 2008; 14: 197-204
135. Amato M, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS. *J Neurol Sci* 2006; 245: 183-6
136. Fischer JS, Priore RL, Jakobs LD et al. Neuropsychological effects interferon beta 1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple sclerosis collaborative research group. *Ann Neurol* 2000; 48: 885-92
137. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta 1b. *Neurology* 1996; 47: 1463-68
138. Patti F, Amato M, Tola MR et al. Effects of subcutaneous interferon beta on disease parameters and cognition in patients with early relapsing remitting multiple sclerosis. Longitudinal clinical and cognitive results from the COGIMUS (Cognition Impairment in Multiple Sclerosis) study. *Neurology* 2008; 70: 212
139. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, Mcdermott MP, Johnson KP. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis. Minimal changes in 10 year clinical trial. *J Neurol Sci* 2007; 255: 57-63
140. Ozakbas S, Idiman E, Kaya D et al. Effects of mitoxantrone treatment on cognitive and physical disability in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 70: 102-17
141. Amato MP. Donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 72-3
142. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Macallister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004; 63: 1579-8
143. Porcel J, Montalban X. Anticholinesterasics in the treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2006: 245 177-81
144. Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler* 2005; 11: 58-68

145. Basso MR, Lowery N, Ghormley C et al. Self-generated learning in people with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 640–48
146. Cappa S.F, Benke T, Clarke S, Rossi B, Stemmer B, van Heugten M. Members of The Task Force on Cognitive Rehabilitation; EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force; *European Journal of Neurology* 2005, 12: 665-80
147. Sastre-Garniga J, Alonso J, Renom M, Arevalo MJ, Gonzalez I, Galan I, Moltalan X, Rovia A. A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 17: 457-67
148. Portaccio E, Goretti B, Zipoli V et al. TuSCIMS Study Group. Reliability, practice effects and change indices for Rao' s brief repeatable battery. *Mult Scler* 2010; 16: 611-617
149. Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71
150. Benedict RH, Munschauer F, Linn R et al. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Multipl Scler* 2003; 9: 95-101
151. Cella DF, Dineen K, Arnason B et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996 ;47: 129-39
152. Macniven JA, Davis C, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E, Constantinescu CS, Stroop performance in multiple sclerosis: Information processing, selective attention, or executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 805-17
153. Fischer JS. Cognitive impairments in multiple sclerosis. In: cook SD, ed, 2001, *Handbook of multiple sclerosis*. New York, USA: Marcel Dekker: 233-56
154. Caine ED, Banford KA, Schiffer RB, Shoulson I, Levy S, A controlled neurophysiological comparison of Huntington' s disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1986; 43: 249-54
155. Rao SM, Lo GJ, St Aubin-Faubert P, On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11: 699-712
156. Deluca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK, The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1994; 16: 183-189
157. Deluca J, J Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel RA, Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20: 376-90

158. Nagy H, Bencsik K, Rajda C et al. The effects of reward and punishment contingencies on decision-making in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 559–65
159. Chiaravalloti N, Deluca J, Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139-51
160. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992; 255: 556-9
161. Beatty WW, Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Wilbanks SL, Attention in multiple sclerosis: Corralates of impairment on the Wais-R Digit Span Test. *Appl Neuropsychol* 1995; 2: 139-44
162. Mccarthy M, Beaumont JG, Thompson R, Peacock S, Modality specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 705-18
163. Loring DW. Neuropsychological Assesment. In: Loring DW. *Ins Dictionary of Neuropsychology* (4 th ed) Oxford University pres, 1999: 66-101
164. Vleugels L, Lafosse C, Van Nunen A et al, Visuospatial impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Multiple Scler* 2006; 6: 241-54
165. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9: 520-32
166. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 15;74: 2004-15
167. Brenk A, Laun K, Haase C.G. Short- term Cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2008; 60: 304-9
168. Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G et al. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS < or = 3.5. *Acta Neurol Scand* 2003; 108:323-6
169. Hildebrandt H, Lanz M, Hahn H.K, Hoffmann E et al. Cognitive training in MS: Effects and relation to brain atrophy. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2007; 25; 33-43
170. Flavia M, Stampatori C, Zanotti D et al. Efficacy and spesificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Science* 2010; 288: 101-5
171. Shatil E, Metzerb A, Horvitz O, Millerb A. Home-based personalized cognitive training in MS patients: A study of adherence and cognitive performance. *NeuroRehabilitation* 2010; 26: 143-53

172. Lincoln N.B, Dent A, Harding J et al. Evaluation of cognitive assesment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *J Neurol Neursurg Psychiatry* 2002; 72: 93-8
173. Solaria A, Motta A, Mendozzib L et al. Computer aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis, randomized, double blind controlled trial. *J Neurol Sci* 2004; 222: 99-104
174. Chiaravalloti N.D, De Luca J, Moore N.B, Ricker J.H. Treating Learning impairments improves memory peformance in multiple sclerosis, a randomized clinical trial. *Mult Scler* 2005; 11: 58-68

8. EKLER

EK-1: Beck Depresyon Envanteri

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şuan dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en uygun ifadeyi işaretleyin.

- 1.a) kendimi üzgün hissetmiyorum.
b) kendimi üzgün hissediyorum.
c) her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
d) öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
- 2.a) gelecekte umutsuz değilim.
b) gelecek konusunda umutsuzum.
c) gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
d) benim için gelecek olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek.
- 3.a) kendimi başarısız görmüyorum.
b) herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
c) geriye dönüp baktığımda pek çok başarısızlıklarımın olduğunu görüyorum.
d) kendimi bir insan olarak tümüyle başarısız görüyorum.
- 4.a) her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
b) her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
c) artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.
d) beni doyuran hiçbir şey yok her şey çok can sıkıcı.
- 5.a) kendimi suçlu hissetmiyorum.
b) arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
c) kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
d) kendimi her an için suçlu hissediyorum.
- 6.a) cezalandırılıyormuşum gibi duygular içinde değilim.
b) sanki bazı şeyler için cezalandırılabilirdim gibi duygular içindeyim.
c) cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.
d) bazı şeyler için cezalandırılıyorum.
- 7.a) kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.
b) kendimi hayal kırıklığına uğrattım.
c) kendimden hiç hoşlanmıyorum.
d) kendimden nefret ediyorum.

- 8.a) kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.
b) kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştirmiyorum.
c) kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
d) her kötü olayda kendimi suçluyorum.
- 9.a) kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
b) bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şey yapamam.
c) kendimi öldürmeyi çok isterdim
d) eğer fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.
- 10.a) herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
b) eskisine göre şimdileri daha çok ağlıyorum.
c) şimdilerde her an ağlıyorum.
d) eskilerde ağlayabilirdim. Şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11.a) eskisine göre daha sinirli ve tedirgin sayılmam.
b) her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.
c) çoğu zaman sinirli ve tedirginim.
d) şimdilerde her an için sinirli ve tedirginim.
- 12.a) diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
b) eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
c) diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
d) diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
- 13.a) eskisi gibi kolay ve rahat kararlar verebiliyorum.
b) eskisine kıyasla şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum.
c) eskisine göre karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
d) artık hiç karar veremiyorum.
- 14.a) eskisinden daha kötü bir dış görünüşüm olduğunu sanmıyorum.
b) sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmiş gibi düşünüyor ve üzülüyorum.
c) dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum.
d) çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
- 15.a) eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
b) bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum.
c) ne iş olursa olsun yapabilmek için kendimi çok fazla zorluyorum.
d) hiç çalışmıyorum.
- 16.a) eskisi kadar rahat ve kolay uyuyabiliyorum.
b) şimdilerde eskisi kadar kolay ve rahat uyuyamıyorum.
c) eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta güçlük çekiyorum.
d) eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

- 17.a) eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
b) eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.
c) şimdilerde nerdeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum
d) artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum.
- 18.a) iştahım eskisinden pek farklı değil.
b) iştahım eskisi kadar iyi değil.
c) şimdilerde iştahım epey kötü.
d) artık hiç iştahım yok.
- 19.a) son zamanlarda pek kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
b) son zamanlarda istemediğim halde iki buçuk kilo kaybettim.
c) son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.
d) son zamanlarda yedi buçuk kilodan fazla kaybettim.
- 20.a) sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
b) son zamanlarda ağrı sızı mide bozukluğu kabızlık gibi sıkıntılarım var.
c) ağrı sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.
d) bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki artık başka şeyleri düşünemiyorum.
- 21.a) son zamanlarda dikkatimi çeken bir şeyler yok.
b) eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
c) şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim.

EK-2 MS Nöropsikolojik Tarama Testi (MSNQ)

İsim: _____

Tarih: _____

Cinsiyet: Bay / Bayan

Yönerge:

Aşağıdaki sorular sizin yaşayabileceğiniz problemlerle ilgilidir. Problemlerinizin son 3 ay içindeki sıklığına ve şiddetine göre soruları cevaplayınız.

- 4 = Çok sık oluyor ve hayatımda çok fazla sorun yaratıyor.
3 = Sıkça oluyor, genellikle sorun yaratıyor.
2 = Duruma göre oluyor, nadiren hayatımda sorun yaratıyor.
1 = Çok nadir oluyor, pek problem yaratmıyor hayatımda.
0 = Asla olmuyor, hiçbir zaman hayatımda sorun yaratmıyor.

1- Dikkatiniz kolayca dağılır mı?	4	3	2	1	0
2- Biriyle konuşurken, dikkatiniz dağıldığı için anlatılanı kaçırdığımız olur mu ?	4	3	2	1	0
3- Problemleri çözemeye çalışırken yavaş mısınız?	4	3	2	1	0
4- Randevularınızı unutur musunuz ?	4	3	2	1	0
5- Okuduğunuz şeyleri unutur musunuz?	4	3	2	1	0
6- Son izlediğiniz şovları yada programları tarif etmede zorluk çeker misiniz ?	4	3	2	1	0
7- İhtiyacınız olan talimatları defalarca almak zorunda kaldığınız olur mu?	4	3	2	1	0
8- Görev ve sorumluluklarınızın sık sık hatırlatılmasına ihtiyaç duyar mısınız?	4	3	2	1	0
9- Önceden planlanmış küçük işleri (getir-götür gibi) unutur musunuz ?	4	3	2	1	0
10- Soruları cevaplarken zorluk çeker misiniz ?	4	3	2	1	0
11- Aynı anda iki şeyi takip etmekte zorluk çeker misiniz ?	4	3	2	1	0
12- Birisinin size anlatmak istediği şeyi anlamadığınız-yanlış anladığınız olur mu?	4	3	2	1	0
13- Dürtü ve istekleriniz bastırmakta zorluk çeker misiniz ?	4	3	2	1	0
14- Ortada bariz bir sebep olmaksızın güldüğünüz yada ağladığınız olur mu ?	4	3	2	1	0
15- İlgi alanlarınız hakkında çok fazla konuşur musunuz yada odaklanır mısınız ?	4	3	2	1	0

MS Nöropsikolojik Tarama Testi (MSNQ)

Genel Bilgi:

Bu testin klinisyen tarafından değil, müracaat eden kişinin kendisi tarafından doldurulması gerekir. Bu test, klinik/ofis ortamı için ve nöropsikolojik bozulma riski altındaki MS hastalarına tanı koymak için hazırlanmıştır. Herhangi bir özel eğitim bu testi uygulamak için gerekli değildir, ancak testin sonuçlarının bir MS uzmanı (nörolog, hemşire yada psikolog) tarafından yorumlanması gerekmektedir. Test iki kısımdan oluşmaktadır: ilk kısım hasta tarafından, ikinci kısım ise hastanın yakını/bakıcısı vb. tarafından doldurulmalıdır. Araştırmalar bu testin güvenilir ve tutarlı sonuçlar verdiğini göstermiştir. Sonuçları yorumlama kılavuzu başka yerde temin edilir.

Yönergeler:

Bu testi, bir kalem ve silgi eşliğinde hastaya ve/veya hasta yakınına (akraba, bakıcı vb.) veriniz. Testi dolduracak olan kişi özellikle yönergeleri dikkatli okumasının gerekliliği ve de her sorunun yanındaki doğru yerleri işaretlemesi konusunda bilgilendirilmelidir. Test tamamlandığında, klinisyen tarafından alınıp değerlendirilmesi yapılabilir.

Sık sorulan sorulara verilmesi gereken cevaplar:

1. Soru: Bu bana sürekli oluyor ancak, yaşamıma getirdiği herhangi bir yük yok, çünkü onu nasıl telafi edebileceğimi biliyorum. Bu soruyu nasıl cevaplamalıyım?

Cevap: Telafi etmek de zaman ve çaba gerektirir. Siz telafi edebilseniz de, böyle bir telafinin yaşamınıza olumsuz etki edebileceğini düşünün.

2. Soru: Bu çok sık olan bir şey ancak, nadiren sorun yaratır. Bunu nasıl cevaplandırmalıyım.

(Sorunun sıklığı ile yarattığı sıkıntı miktarı arasında ki diğer orantısız eşleşmeler için de)

Cevap: İşaretlemeyi düşündüğünüz seçeneklerin orta noktasını işaretleyin. Örneğin, eğer sorun . çok sık oluyorsa (4) ancak nadiren hayatınıza olumsuz etkileri oluyorsa (2); o zaman ikisinin ortasını (3) işaretleyin.

3. Soru: Eşimin, kızımın vb. (test kimi tarif edecek şekilde dolduruluyor ise) okuduğu şeyi unutup unutmadığını nasıl bilebilirim ? Genelde bu konu hakkında sıkça konuşmayız.

Cevap: Biz alabildiğimiz kadar çok bilgi almaya çalışıyoruz. Soruları bilginiz dahilinde doldur maya çalışın. Hastanın bu konu hakkında daha önce herhangi bir yakınması-şikayeti vb. olup olmadığını yada onu okumakta zorluk çekerken görüp görmediğinizi hatırlamaya çalışın.

4. Soru: Evet, bu bana oluyor, ancak bu durum oldum olası vardır bende. Bu soruyu nasıl cevaplamamı istersiniz, eğer bu durum evvelden beri varsa ?

Cevap: Biz yeni başlayan sorunları değerlendirmeye çalışıyoruz, eski sorunları değil. Eğer bu sorun uzun zamandan beri mevcutsa, ancak son 3 aydan beri bu sorunu eskiye kıyasla daha çok yaşıyorsanız; size en çok uygun cevabı veriniz.

MS Nöropsikolojik Tarama Testi (MSNQ)
(Başlangıç Seviyesinde Yorumlama Klavuzu- Haziran 2004)

Genel Bilgi: Bu testin klinisyen tarafından değil, müracaat eden kişinin kendisi tarafından doldurulması gerekir. Bu test, klinik/ofis ortamı için ve nöropsikolojik bozulma riski altındaki MS hastalarına tanı koymak için hazırlanmıştır. Herhangi bir özel eğitim bu testi uygulamak için gerekli değildir, ancak testin sonuçlarının bir MS uzmanı (nörolog, hemşire yada psikolog) tarafından yorumlanması gerekmektedir. Test iki kısımdan oluşmaktadır: ilk kısım hasta tarafından, ikinci kısım ise hastanın yakını/bakıcısı vb. tarafından doldurulmalıdır. Araştırmalar bu testin güvenilir ve tutarlı sonuçlar verdiğini göstermiştir. Sonuçları yorumlama kılavuzu başka yerde temin edilir.

Araştırma Özeti: MSNQ'nun geçerliliğini ve güvenilirliğini test eden iki tane prospektif (geleceğe yönelik) araştırmayı bitirmiş bulunmaktayız. İki araştırmada da geçerlilik standardı, bir nöropsikoloji bataryasında ölçülen bozulma derecesidir. İlk araştırma, MSNQ puanının depresyon ile; anketi dolduran hasta yakını puanlarının ise NP bozulmayla korelasyon içinde olduğunu göstermiştir. İkinci çalışma iyi derecede geçerlilik göstermiş olup, MSNQ puanları ile NP puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulmuştur. Aynı korelasyon örüntüsü hastaların kendilerinin doldurdukları MSNQ testlerinin puanları ile depresyon arasında ve hasta yakınları tarafından yapılan değerlendirme ile NP bozulması arasında görülmüştür. Bu araştırmada bulunan bütün sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır. Birinci çalışmada olduğu gibi, hasta yakınlarının MSNQ puanları NP hasarını çok başarılı bir şekilde tanımlamıştır. Öbür taraftan, hastaların kendi puanlamalarıyla çıkan MSNQ puanları ile NP bozulmasını öngörmek zordur. Sonuç standardı olarak bilişsel bozukluk yada depresyon kullanıldığında daha yüksek geçerlilik oranları elde ettik (pozitif Beck Depresyon Envanteri'nde anlatıldığı gibi – Fast Screen)

Pozitif MSNQ puanları ne ifade eder ? Eğer hasta yakınının doldurduğu testin puanları yüksekse, hasta NP hasarı açısından yüksek risk altındadır. Eğer hastanın kendi doldurduğu testin puanları yüksekse, o zaman hasta ya NP hasarı yada depresyon riski altındadır.

Uygun kesim puanları nelerdir ? Bu her klinik ortamına göre farklılık gösterir, özellikle yanlış-pozitif ve yanlış-negatif hatalarını kabul etmedeki isteklilikle. En son araştırmamızda, biz en azından duyarlılık (0,80) ve optimum sınıflandırma doğruluğunu sağlayacak olan kesim puanlarını kullandık. Bayesian olasılık (hassaslık, özgüllük, pozitif ve negatif yordayıcılık değeri) aşağıda sunulmuştur.

Study	Outcome	Cut-Off Score	Sens	Spec	PPV	NPV
Benedict et al, 2004	NP Impairment	Informant Form >22	.87	.84	.74	.92
Benedict et al, 2004	NP Impairment or Depression	Patient Form >23	.80	.68	.73	.75

Hasta kendini çok olumlu gösterecek şekilde testi cevaplandırmışsa klinisyen ne yapmalıdır ?

Unutulmamalı ki, hastanın MSNQ testinde kendisini pozitif olarak değerlendirmesi bilişsel hasar veya depresyon için yüksek risk taşıdığı anlamına gelir. Çok pozitif bir şekilde puanlanmış sorular, o patoloji hakkında daha da çok dikkatli olunmasını gerektirir (gerekirse o konuda uzmanlaşmış psikiyatrist yada nöropsikolog tarafından da incelenerek). MSNQ bir nöropsikolojik tarama testidir.

EK-3 MS İşlevsellik Değerlendirme Formu (FAMS)

FAMS (Ver.4)

Her madde için yanındaki rakamlardan sadece birini yuvarlak içine alarak, o cümlenin sizin **son 7 gündeki** durumunuza ne kadar uygun olduğunu belirtiniz

Düşünme ve Yorgunluk

		<u>Hiç</u> <u>Fazla</u>	<u>Az</u>	<u>Orta</u>	<u>Çok</u>	<u>Çok</u>
1) Enerji	eksikliğim					
vardır.....						
2) Kendimi	yorgun	0	1	2	3	4
hissederim.....						
3) Bir işi yapmaya başlamakta sıkıntı		0	1	2	3	4
çekerim çünkü kendimi yorgun						
hissederim.....						
4) Başladığım işleri bitirmede zorluk		0	1	2	3	4
çekerim çünkü kendimi yorgun						
hissederim.....						
5) Gün içinde dinlenmeye ihtiyaç		0	1	2	3	4
duyarım.....						
6) Dikkatimi toplamada zorluk		0	1	2	3	4
çekerim.....						
7) Düşünme hızım eskisine kıyasla daha		0	1	2	3	4
yavaştır.....						
.		0	1	2	3	4
8) Yeni görev ve talimatları öğrenmede						
zorluk						
çekerim.....						
<u>Aile ve Sosyal Refah</u>						
1) Kendimi arkadaşlarıma yakın						
hissederim.....						
2) Ailemden duygusal-manevi destek		0	1	2	3	4
alırım.....						
3) Arkadaşımdan destek		0	1	2	3	4
alırım.....						
4) Ailem, hastalığımı kabul		0	1	2	3	4
etmiştir.....						
		0	1	2	3	4

	<u>Hiç</u> <u>Fazla</u>	<u>Az</u>	<u>Orta</u>	<u>Çok</u>	<u>Çok</u>
5) Ailemle hastalığım hakkında tatmin edici seviyede konuşabilirim.....	0	1	2	3	4
6) Ailem, hastalığım kötü gittiği zamanlarda bunu anlamakta yetersizdir.....	0	1	2	3	4
7) Hayatta bazı konularda kendimi olaylara dahil edilmiyormuş gibi hissedirim.....	0	1	2	3	4

Hareketlilik

1) Fiziksel koşullarım yüzünden, ailemin ihtiyaçlarını karşılamakta zorluk çekerim.....	0	1	2	3	4
2) Çalışabilecek durumdayım (ev işleri dahil).....	0	1	2	3	4
3) Yürümekte zorluk çekerim.....	0	1	2	3	4
4) Durumum dolayı sosyal ilişkilerimi sınırlandırmak zorundayım.....	0	1	2	3	4
5) Halka açık yerlerde (sosyal alanlarda) bulunmakla ilgili sorunlarım, sıkıntılarım vardır.....	0	1	2	3	4
6) Plan yaparken içinde bulunduğum durumu hesaba katmak zorundayım.....	0	1	2	3	4

Semptomlar

1) Burun akıntım vardır.....	0	1	2	3	4
2) Acı duyarım.....	0	1	2	3	4
3) Kendimi hasta hissedirim.....	0	1	2	3	4
4) Kendimi tamamen zayıf hissedirim.....	0	1	2	3	4
5) Eklemelerimde acı hissedirim.....	0	1	2	3	4
6) Baş ağrılarımdan rahatsız olurum.....	0	1	2	3	4
	0	1	2	3	4

7) Kas ağrılarından rahatsız olurum.....

<u>Duygusal Refah Durumu</u>	<u>Hiç</u>	<u>Az</u>	<u>Orta</u>	<u>Çok</u>	<u>Çok Fazla</u>
1) Kendimi mutsuz hissedirim.....	0	1	2	3	4
2) Hastalığımı yeneceğime dair olan inancımı kaybediyorum.....	0	1	2	3	4
3) Hayatın tadını çıkarabiliyorum.....	0	1	2	3	4
4) Mevcut koşullarımdan dolayı kendimi kapana kısılmış hissediyorum.....	0	1	2	3	4
5) Kendimi işe yaramaz hissediyorum.....	0	1	2	3	4
6) Durumum hakkında çok fazla endişeleniyorum.....	0	1	2	3	4
<u>Genel Memnuluk</u>					
1) İşimden (evdeki işlerde dahil olmak üzere) memnunum.	0	1	2	3	4
2) Hastalığımı kabul ettim.....	0	1	2	3	4
3) Genelde eğlenmek için yaptığım şeylerden keyif alırım...	0	1	2	3	4
4) Hayatımın kalitesinden şu an memnunum.....	0	1	2	3	4
5) İçinde bulunduğum koşullardan hoşnutsuzum.....	0	1	2	3	4
6) Hayatımın anlamını ve amacını biliyorum.....	0	1	2	3	4
7) Yapmam gerekenleri yapmak için gerekli motivasyonum var.....	0	1	2	3	4

<u>Diğer Kaygılar</u>	<u>Hiç</u>	<u>Az</u>	<u>Orta</u>	<u>Çok</u>	<u>Çok Fazla</u>
1) Hastalığının yan etkilerinden rahatsız oluyorum.....	0	1	2	3	4
2) Yatakta zaman geçirmek için zorlanıyorum.....	0	1	2	3	4
3) Kendimi partnerime (yada en yakın destek aldığım kişiye) yakın hissediyorum.....	0	1	2	3	4
4) Cinsel yaşantımdan memnunum.....	0	1	2	3	4
5) Hastalığımla başa çıkma yöntemlerimden memnunum...	0	1	2	3	4
6) Sinirliyimdir.....	0	1	2	3	4
7) Durumumun daha kötüye gideceğinden endişeleniyorum.....	0	1	2	3	4
8) Uyku konusunda sıkıntım yoktur. Gayet iyi uyuyabiliyorum.....	0	1	2	3	4
9) Öfkelendiğimde semptomlarım daha da kötüleşir.....	0	1	2	3	4
10) İdrarımı kontrol etmede zorluk çekerim.....	0	1	2	3	4
11) Soğuk havalar beni rahatsız eder.....	0	1	2	3	4
12) Sıcak havalar beni rahatsız eder.....	0	1	2	3	4
13) Kas spazmları beni rahatsız eder.....	0	1	2	3	4

Ek 4: PASAT

1+3=

5+4=

8+9=

PASAT FORM - A

Name :
Practice
Rate # 1
(3 sec.)

Date:

9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10	4	8	7	8	10	13	16	8	5

9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10	4	8	7	8	10	13	16	8	5

9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10	4	8	7	8	10	13	16	8	5

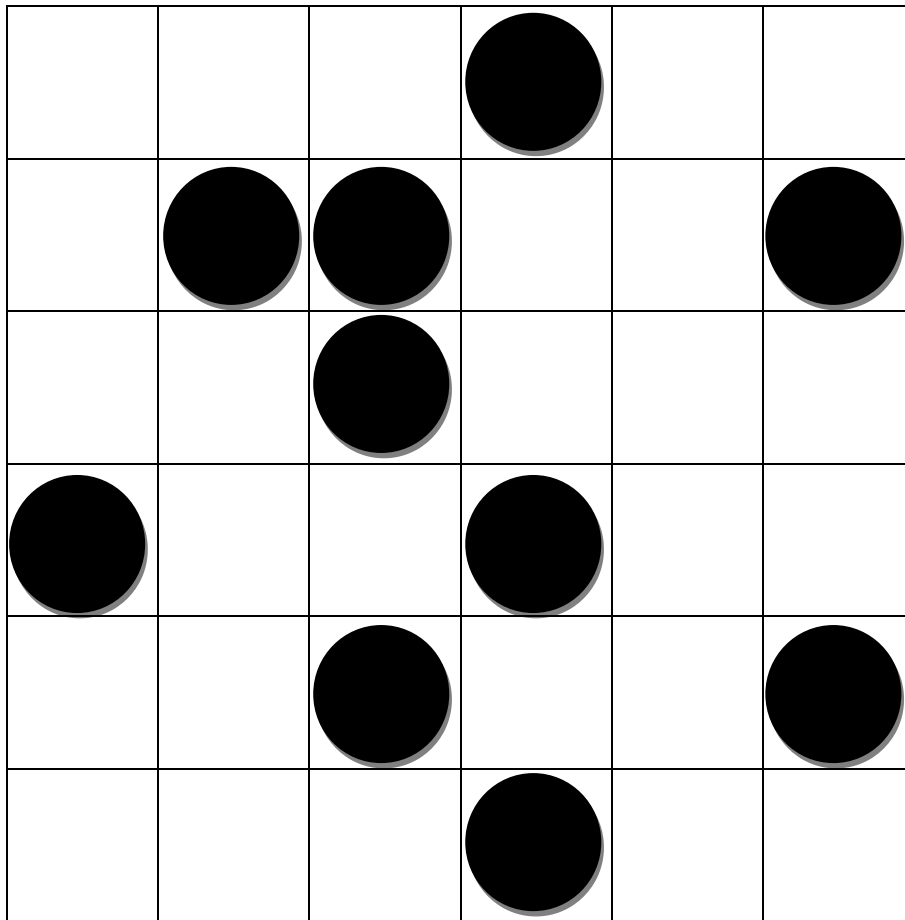
Rate # 1
(3 sec.)

1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5	12	9	6	6	4	10	9	8	15
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13	11	10	8	8	9	14	10	7	6
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6	9	10	9	11	9	8	11	13	12
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10	9	8	15	14	7	6	12	11	4
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9
9	13	12	8	9	10	6	13	16	16
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12	4	6	12	11	12	9	4	11	10

Total Correct (raw): _____

Percent Correct: _____

Ek 5:SPART



Ek 6:SRT

KELİME LİSTESİ	I	II
Masa		
bardak		
demir		
Okul		
Ağaç		
portakal		
dünya		
Kalem		
Resim		
çerçeve		
sandalye		
battaniye		
gümüş		

Ek 7:SDMT

B

1	2	3	4	5	6	7	8	9
÷)	+	⊢	⊣	∇	⊂	-	⊥

SAMPLE																					
2	1	4	6	3	5	2	1	3	4	2	1	3	1	2	3	1	4	2	6	3	
1	2	5	1	3	1	5	4	2	7	4	6	9	2	5	8	4	7	6	1	8	
7	5	4	8	6	9	4	3	1	8	2	9	7	6	2	5	8	7	3	6	4	
5	9	4	1	6	8	9	3	7	5	1	4	9	1	5	8	7	6	9	7	8	
2	4	8	3	5	6	7	1	9	4	3	6	2	7	9	3	5	6	7	4	5	
2	7	8	1	3	9	2	6	8	4	1	3	2	6	4	9	3	8	5	1	8	

Copyright © 1993, 1996, 1998 by The Psychological Corporation. All rights reserved. This instrument is a copyrighted work of The Psychological Corporation. All rights reserved. This instrument is a copyrighted work of The Psychological Corporation. All rights reserved.



T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir
Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği

SAYI: B.10.4.İSM.04.34.26.08- 38
KONU: Asist.Dr. Asist.Dr. İlknur GÜÇLÜ


17.08.2010

Sayın Asist.Dr. İlknur GÜÇLÜ,

İlgi 29.07.2010 tarih ve 24579 sayılı Etik Kurul Başvuru dilekçeniz,

İlgi yazınızda belirttiğiniz "RRMS Hastalarında Kognitif Rehabilitasyonun Etkileri"
konulu uzmanlık teziniz;

Etik değerlere uygun bulunmuştur.


Doç.Dr. Baki ARPACI
1.Nöroloji Klinik Şefi
Etik Kurul Başkanı

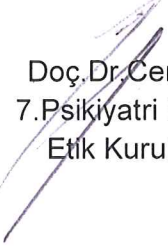
Uzm.Dr. Halil TOPLAMAOĞLU
3.Nöroşirürji Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

(Korperlu)


Uz.Dr. Ramazan KONKAN
Başhekim Yardımcısı
Etik Kurul Üyesi

Uzm.Dr. Nihat ALPAY
1.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi


Uz.Dr. Şahap ERKOÇ
2.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi


Doç.Dr. Cem İLNEM
7.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi