

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MULTİPL SKLEROZLU BİREYLERDE
BİLİŞSEL FONKSİYONLAR İLE DEPRESYON,
YORGUNLUK VE YETİ YİTİMİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ**

PINAR YİĞİT

**FİZYOLOJİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR-2018

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc_2014970153

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MULTİPL SKLEROZLU BİREYLERDE
BİLİŞSEL FONKSİYONLAR İLE DEPRESYON,
YORGUNLUK VE YETİ YİTİMİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ**

**FİZYOLOJİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

PINAR YİĞİT

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Ayfer DAYI

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc_2014970153

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Fizyoloji Yüksek Lisans programı öğrencisi Pınar YİĞİT ‘**Multipl Sklerozlu Bireylerde Bilişsel Fonksiyonlar ile Depresyon, Yorgunluk ve Yeti Yitimi Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi**’ konulu Yüksek Lisans tezini 21.06.2018 tarihinde başarılı/başarısız olarak tamamlamıştır.



BAŞKAN

DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji A.B.D.

Doç. Dr. Ayfer DAYI



ÜYE

DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji AD.

Prof.Dr. Müge KIRAY



ÜYE

DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji AD.

Prof.Dr. Osman AÇIKGÖZ



ÜYE

DEÜ Tıp Fakültesi
Nöroloji AD.

Prof.Dr. Serkan ÖZAKBAŞ

ÜYE

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Nöroloji AD.

Doç.Dr. Yeşim Beckmann

YEDEK ÜYE

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Nöroloji AD.

Öğr. Gör. Dr. Sabiha TÜRE

YEDEK ÜYE

DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji AD.

Doç. Dr. İlkay AKSU

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TEŞEKKÜR.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	5
1.2. Araştırmanın Amacı.....	6
1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	6
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1.Tanım.....	7
2.2.Epidemiyoloji.....	7
2.3.Etyoloji.....	8
2.4.Patogenezi.....	8
2.5.Hastalık Belirti ve Bulguları.....	9
2.6.MS Tipleri.....	10
2.6.1.Klinik İzole Sendrom (KİS)	10
2.6.2. Radyolojik İzole Sendrom (RİS)	10
2.6.3. Yineleyici Multipl Skleroz (RRMS).....	10
2.6.4. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)	11
2.6.5. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS)	11
2.7.Tanı Ölçütleri.....	11
2.8.MS’te Bilişsel Bozulma.....	12
2.8.1. Tanım, Tarihçe ve Prevalans.....	12
2.8.2. Etyopatogenez.....	13
2.8.3. MS’te Nöropatolojik Bozulmadan Etkilenen Bilişsel İşlevler.....	13

2.9. MS’li Bireylerin Bilişsel Profili.....	15
2.9.1. MS’te Bellek İşlevleri.....	15
2.9.2. MS’te Çalışma Belleği, Bilgi İşleme Hızı ve Dikkat İşlevleri.....	16
2.9.3. MS’te Görsel Mekânsal İşlevler.....	18
2.10. MS’te Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi.....	19
2.10.1. MS’te Bilişsel Bozulmayı Değerlendirmede Kullanılan Araçlar.....	19
2.11. Multipl Skleroz’da Bilişsel İşlevlerin Klinik Değişkenlerle İlişkisi.....	21
2.11.1.Hastalık Tipi.....	21
2.11.2.Hastalık Süresi.....	22
2.11.3.Depresyon.....	22
2.11.4.Yorgunluk.....	23
2.11.5.Yeti Yitiminin Değerlendirilmesi.....	24
2.11.5.1. MS’te Yeti Yitiminin Klinik Değerlendirilmesi.....	24
2.11.5.2. MS’te Bilişsel Bozulma ve Yeti Yitimi Düzeyi Arasındaki İlişki.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Araştırmanın Tipi	26
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	26
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	26
3.4. Araştırmanın Değişkenleri.....	27
3.4.1. Bağımlı değişkenler.....	27
3.4.2. Bağımsız değişkenler.....	27
3.4.2.1. Sosyodemografik özellikler.....	27
3.4.2.2. Yaşam tarzına yönelik bilgiler.....	27
3.4.2.3. Sağlığa ilişkin özellikler.....	27
3.5. Veri Toplama Araçları.....	27
3.5.1. Demografik Veriler ve Klinik Veriler.....	27
3.5.2. Yeti Yitimi Düzeyi.....	27
3.5.3. MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası - Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS).....	28
3.5.3.1. Sembol Sayı Modaliteleri Testi-Symbol Digit Modalities Test (SDMT).....	28

3.5.3.2. Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü-California Verbal Learning Test, second edition (CVLT-II)	28
3.5.3.3. Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel - Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R).....	29
3.5.4. Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) (Fatigue Severity Scale).....	29
3.5.5. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) (BDI-Beck Depression Inventory).....	29
3.6. Araştırma Planı ve Takvimi.....	30
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi/Analiz ve İstatistik.....	30
3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları	31
3.9. Etik Kurul Onayı.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Demografik ve Klinik Özellikleri.....	33
4.1.1. Demografik Özellikleri.....	33
4.1.2. Klinik Özellikler.....	34
4.2. MS'li Bireylerin Nöropsikolojik Test Değerlendirmesi.....	36
4.3. Sosyodemografik Değişkenler ile Nöropsikolojik Testlerin Karşılaştırılması.....	37
4.3.1. MS'li Bireylerin Yaş, Cinsiyet ve Eğitim Yılı ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	37
4.3.2. MS'li Bireylerin Eğitim Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	38
4.3.3. MS'li Bireylerin Çalışma Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	39
4.3.4. MS'li Bireylerin Gelir Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	39
4.3.5. MS'li Bireylerin Yaşadıkları Yer ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	40
4.3.6. MS'li Bireylerin Alkol Kullanımı ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	40
4.3.7. MS'li Bireylerin Sigara Kullanımı ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	41
4.4. Klinik Değişkenler ile Nöropsikolojik Testlerin Karşılaştırılması.....	42

4.4.1. MS’li Bireylerde Diğer Kronik Hastalık Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	42
4.4.2. MS’li Bireylerde Psikiyatrik Hastalık Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	42
4.4.3. MS’li Bireylerin Yeti Yitimi Düzeyleri ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	43
4.4.4. MS’li Bireylerin Hastalık Süresi ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	43
4.4.5. MS’li Bireylerde Yorgunluk Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	44
4.4.6. MS’li Bireylerde Depresyon Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	45
4.4.7. MS’li Bireylerin Depresyon ve Yorgunluk Durumları ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	45
4.5. MS’li Bireylerin Hastalık Süresi ile Yeti Yitimi Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	46
4.6. MS’li Bireylerin Yorgunluk ile Yeti Yitimi Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	46
4.7. MS’li Bireylerin Hastalık Süresi ile Depresyon Durumu Arasındaki İlişki.....	47
4.8. MS’li Bireylerin Hastalık Süresi ile Yorgunluk Durumu Arasındaki İlişki.....	47
4.9. MS’li Bireylerde Yorgunluk ve Depresyon Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki.....	48
5. TARTIŞMA.....	49
5.1. MS’li Bireylerde Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi.....	49
5.2. MS’li Bireylerde Depresyon, Yorgunluk ve Yeti Yitiminin Bilişsel İşlevler Üzerindeki Etkisi.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
7. KAYNAKLAR.....	58

EKLER.....	72
Ek-1. Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	72
Ek-2. Olgu Veri Kayıt Formu.....	75
Ek-3. Sembol Sayı Modaliteleri Testi (SDMT)	77
Ek-4. Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü (CVLT-II)	78
Ek-5. Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel (BVMT-R).....	79
Ek-6. Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ)	80
Ek-7. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	81
Ek-8. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Kararı.....	85
Ek-9. Özgeçmiş.....	87

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Araştırma planı ve takvimi

Tablo 2. Katılımcıların demografik özellikleri

Tablo 3. Katılımcıların yaşam tarzı ve alışkanlıklarına yönelik bilgiler

Tablo 4. Katılımcıların klinik özellikleri

Tablo 5. Katılımcıların diğer klinik özellikleri

Tablo 6. Katılımcıların nöropsikolojik test puanları

Tablo 7. Nöropsikolojik alt test puanları arasındaki ilişki

Tablo 8. Katılımcıların cinsiyeti ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Tablo 9. Katılımcıların yaş ve eğitim durumuna göre nöropsikolojik test puanları

Tablo 10. Katılımcıların eğitim durumuna göre nöropsikolojik test puanları

Tablo 11. Katılımcıların çalışma durumu ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Tablo 12. Katılımcıların gelir durumu ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Tablo 13. Katılımcıların yaşadıkları yer ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Tablo 14. Katılımcıların alkol kullanımı ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Tablo 15. Katılımcıların sigara paket/yıl kullanımına göre nöropsikolojik test puanları

Tablo 16. Katılımcıların sigara kullanımı ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Tablo 17. Katılımcılarda diğer kronik hastalık durumu ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Tablo 18. Katılımcılarda psikiyatrik hastalık varlığı ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Tablo 19. Katılımcıların yeti yitimi düzeyi ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Tablo 20. Katılımcıların hastalık süresine göre nöropsikolojik test puanları

Tablo 21. Katılımcıların hastalık süresi ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Tablo 22. Katılımcıların yorgunluk durumu ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Tablo 23. Katılımcıların depresyon durumu ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Tablo 24. Katılımcıların depresyon ve yorgunluk durumuna göre nöropsikolojik test puanları

Tablo 25. Katılımcıların hastalık süresi ve yeti yitimi düzeyi arasındaki ilişki

Tablo 26. Katılımcıların yorgunluk ve yeti yitimi düzeyi arasındaki ilişki

Tablo 27. Katılımcıların hastalık süresi ile depresyon durumu arasındaki ilişki

Tablo 28. Katılımcıların hastalık süresi ile yorgunluk durumu arasındaki ilişki

Tablo 29. Katılımcılarda depresyon ve yorgunluk durumu ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

Şekil 1. MS'te görülen bilişsel bozulma alanları

Şekil 2. Araştırma grubunun MS tiplerine göre dağılımı



KISALTMALAR

MS: Multipl Skleroz

SSS: Santral Sinir Sistemi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

EDSS: Expanded Disability Status Scale - Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği

KİS: Klinik İzole Sendrom

RİS: Radyolojik İzole Sendrom

RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis - Yineleyici Multipl Skleroz

SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz

BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis - Multipl Skleroz için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası

MACFIMS: Minimal Assesment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis - Multipl Skleroz'da Bilişsel Fonksiyonların Kısa Değerlendirmesi

BRB-N: Brief Repetable Battery of Neuropsychological Tests - Kısa Tekrarlanabilir Batarya

MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire - Multipl Skleroz Nöropsikolojik Tarama Anketi

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test – Hızlı İşitsel Ardışık Toplama Testi

SDMT: Symbol Digit Modalities Test - Sembol Sayı Modaliteleri Testi

SRT: Selective Reminding Test – Seçici Hatırlama Testi

CVLT-II: California Verbal Learning Test Second Edition- Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test Revised - Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel

WLG: Word List Generation Test – Sözel Akıcılık Testi

SPART: Spatial Recall Test - Uzamsal Geri Çağırma Testi

YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği - Fatigue Severity Scale

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği - Beck Depression Inventory (**BDI**)

MYEÖ: Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği - Modified Fatigue Impact Scale

MSFS: MS-Spesific Fatigue Scale - MS'e Özgü Yorgunluk Ölçeği

Th: Yardımcı T Lenfositleri

İL: İnterlökin

İS: İşlevsel Sistemler



TEŞEKKÜR

Tez sürecinin tüm aşamalarında değerli akademik desteğinin yanı sıra güven ve yakınlık hissettirerek her konuda yön gösteren, tez danışmanım Doç.Dr. Ayfer DAYI'ya

Henüz öğrenci stajyerken beni MS ve nöropsikoloji ile tanıştıran, her zaman yanımda olan, yoluma ışık tutan Prof.Dr. Serkan ÖZAKBAŞ'a

Tez çalışmamda, istatistiksel değerlendirmeler sırasında yardımını esirgemeyen ve değerli bilgilerini paylaşan Öğr.Gör.Dr. Ayla AÇIKGÖZ'e

Bir araştırmacının nelere dikkat etmesi ve bir çalışmayı nasıl tamamlaması gerektiğini hatırlatan Prof.Dr. Osman AÇIKGÖZ'e ve Doç.Dr. Yeşim Beckmann'a

Uzmanlık eğitimim sırasında sundukları değerli katkılarından dolayı başta Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Müge KIRAY olmak üzere hocalarıma

Birlikte çalışmaktan mutluluk ve keyif duyduğum, yeni araştırmalar için heyecan duymamı sağlayan “MS Study Group” ekibine: Psk. Zeynep AKYÜZ, Fzt. Turhan KAHRAMAN, Fzt. Asiye Tuba Özdoğan, Fzt. Zuhale ABASIYANIK, Dr. Bilge Piri Çınar, Dr. Rodi Hemdem BOZAN, Hem. İlknur HOŞGEL, Dr. Zaur MEHDİYEV, Psk. Özge Sağıcı, Psk. Hazal DÜNDAR, Selin TURAN, İlknur SARI'ya

Çalışma ve eğitim hayatıma her daim destek olan Muharrem DEMİNER ve çalışma arkadaşlarıma

İsimlerini yazmakla bitiremeyeceğim, bana hep destek olan kıymetli arkadaşlarıma yakınlıklarından dolayı

Sevgi, hoşgörü ve emeğiyle zor zamanları aşmama yardım eden sevgili anneme

Bu araştırmanın en önemli öznesi olan değerli katılımcılara katkılarından dolayı

Teşekkür ederim.

ÖZET

MULTİPL SKLEROZLU BİREYLERDE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR İLE DEPRESYON, YORGUNLUK VE YETİ YİTİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

Pınar YİĞİT, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı,
İnciraltı/İZMİR

Amaç: Multipl Skleroz (MS); kronik, progresif, nörodejeneratif bir santral sinir sistemi hastalığıdır. MS, sıklıkla fiziksel yeti yitimine, bilişsel yetersizliğe, yorgunluğa ve depresyona neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, MS’li bireylerin bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmek, depresyon, yorgunluk ve yeti yitimi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Araştırmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı MS Polikliniği’nde takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan MS tanılı 140 kadın, 60 erkek katıldı. Grubun yaş ortalaması 36.53 ± 9.73 , eğitim yılı ortalaması 11.98 ± 12.50 olarak hesaplandı. Katılımcıların bilişsel işlevleri, Sembol Sayı Modaliteleri Testi (Symbol Digit Modalities Test - SDMT), Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü (California Verbal Learning Test Second Edition - CVLT-II) ve Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel (Brief Visuospatial Memory Test Revised - BVMT-R) testlerini içeren MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (Brief International Cognitive Assessment for MS - BICAMS) ile değerlendirildi. Yeti yitimi düzeyini değerlendirmek için Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (Expanded Disability Status Scale - EDSS) kullanıldı. Yorgunluk için Yorgunluk Şiddet Ölçeği (Fatigue Severity Scale - YŞÖ), depresyon için Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Inventory - BDÖ) kullanıldı. Bilişsel fonksiyonlar ile yorgunluk, depresyon ve yeti yitimi arasındaki ilişki bağımsız gruplarda t testi ve ki-kare testi ile incelendi.

Bulgular: BICAMS puanları ile yaş arasında negatif korelasyon, eğitim yılı ile pozitif korelasyon saptandı. Kadınların sözel bellek puanları (CVLT-II) erkeklerden anlamlı olarak daha yüksekti. BICAMS alt test puanları ile hastalık süresi ve depresyon arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak hastalık süresi “5 yıl üstü” olanların EDSS skorları ve BDÖ puanları anlamlı olarak daha yüksekti. YŞÖ; EDSS ve BDÖ ile pozitif korelasyon, SDMT ve BVMT-R ile negatif korelasyon gösterdi. EDSS skoru “4 ve üstü” olanların ise BICAMS performanslarının daha düşük olduğu, YŞÖ puanlarının daha yüksek olduğu saptandı.

Yorgunluğu olan ($Y\mathring{S}\mathring{O}\geq 4$) ve olmayan ($Y\mathring{S}\mathring{O}<4$) gruplar arasında SDMT performansları açısından anlamlı farklılık bulundu. Depresyon ve yorgunluk belirtilerinin bir arada olması, sadece birinin olması ya da ikisinin de olmaması durumunda SDMT performansları açısından anlamlı fark olduğu gösterildi.

Sonuç: MS'li bireylerin bilişsel işlevleri üzerinde yeti yitimi ve yorgunluk düzeyinin olumsuz yönde etkisi olduğu, depresyonun anlamlı etkisinin bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. MS'li bireylerde depresyon, yorgunluk ve yeti yitimi gibi faktörlerin birbirini perdeleyebilme potansiyeli nedeniyle daha geniş MS popölasyonu ile yapılacak boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır. MS'e özėü, güvenilir, duyarlı ve uygulaması zaman almayan BICAMS, hastanın bilişsel durumunu incelemek ve terapötik müdahalelerin etkisini izlemek için yararlı olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, bilişsel fonksiyonlar, yeti yitimi, depresyon, yorgunluk.

ABSTRACT

DETERMINATION OF THE RELATION BETWEEN COGNITIVE FUNCTIONS AND DEPRESSION, FATIGUE, DISABILITY IN INDIVIDUALS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Pınar YİĞİT, Department of Physiology, Health Science Institute, Dokuz Eylul University,
İnciraltı/İZMİR

Objective: Multiple sclerosis (MS) is a cronic, progressive and neurodegenerative central nervous system disorder. MS, usually, causes disability, cognitive deficiency, fatigue and depression symptoms. The aim of our study is to assess cognitive functions of people with MS and investigate the impact of depression, fatigue and disability on the cognitive functions.

Method: 200 patients, who have been diagnosed with MS and followed up at the MS Clinic of Dokuz Eylul University Neurology Department and matching the criteria of the study, were included in our study. Participants in the study were consisted of 140 females and 60 males, (mean age: 36.53 ± 9.73 , mean education level: 11.98 ± 12.50). All participants' cognitive assesment have been evaluated with Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery, which includes the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), the California Verbal Learning Test-II (CVLT-II) and the Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R). Expanded Disability Status Scale (EDSS) was used to evaluate disability levels. Fatigue Severity Scale (FSS) and Beck Depression Inventory (BDI) were used respectively, for fatigue level and depression level. The relation between cognitive functions and depression, fatigue, disability were examined with independent samples t-test and chi-square test.

Findings: BICAMS score have been found to be positively correlated with the age, negatively correlated with the education level. The female MS patients scored significantly higher in verbal memory scores (CVLT-II) than males. We found no relationship between BICAMS scores, disease duration and depression level. However, EDSS scores and BDI scores were significantly higher in those with a disease duration of 5 years or more. FSS positively correlated with EDSS and BDI, also negatively correlated with SDMT and BVMT-R. Those with EDSS score of "4 and above " were found to have lower BICAMS performances but higher FSS scores. There was a significant difference in SDMT performances between the groups with and without fatigue ($FSS \geq 4$ and $FSS < 4$ respectively). When depression and fatigue symptoms

concur or in the existence of just one of them or none of them, significant differences in terms of SDMT performances have been shown.

Result: In conclusion, the level of disability and fatigue were adversely affected on the cognitive functions of people with MS, depression has no significant effect. In MS individuals, there is a need for longitudinal studies with more MS population due to the factors', such as depression, fatigue and disability, potential to overlap each other. BICAMS which is specific for MS, is a reliable, sensitive, which is easily performed in clinical practice, can be beneficial to assess cognitive state of people with MS and to follow up the effect of the therapeutic interventions.

Key words: Multiple sclerosis, cognitive functions, disability, depression, fatigue.

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Multipl Skleroz (MS); santral sinir sistemini (SSS) tutan patogenezinde demiyelinizasyon ve akson kaybının rol aldığı nörodejeneratif, kronik, progresif, otoimmün bir nörolojik hastalıktır (1, 2). Başlangıcı, 20-30 yaşları arası daha sıktır, belirtilerin 10 yaşından önce veya 60 yaşından sonra ortaya çıkması nadiren görülen bir durumdur. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 2-3 kat daha fazladır ve daha iyi prognoza sahiptir (2, 3).

SSS, beyin ve omurilikten oluşur. SSS'deki aksonları çevreleyen ve koruyan, lipid maddeden oluşan çoklu tabaka miyelin olarak adlandırılır (4). MS'te asıl etkilenen kısım miyelindir ve miyelin kayıpları olan yerlerde skarlaşma ortaya çıkar (5). Bu skar “skleroz” adının kaynağıdır. MS'te birçok yerde skarlaşma olabilir (2), bu durum “çoklu” anlamında “multipl” kelimesi ile tanımlanır. Hastalığa bu nedenle “multipl skleroz” denmektedir. Beyin ve omurilikte yaygın lezyonlar ya da plaklar, motor, bilişsel ve nöropsikiyatrik semptomlara neden olmaktadır. Bu semptomlar birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca klinik semptomlar ve hastalık seyri kişiden kişiye değişmektedir (6).

SSS'de bilgi, nöron dizileri boyunca birinden diğerine aktarılan ve basitçe “sinir impulsu” olarak adlandırılan aksiyon potansiyelleri şeklinde iletilir (4). Hastalık sürecinin temel mekanizması olarak enflamatuar demiyelinizasyon, nöronların sinaptik işlevlerini dolayısıyla bilginin aktarım sürecini etkiler. MS, aksonal hasarlanma nedeniyle yaygın serebral ak madde lezyonlarına, kalıcı beyin atrofilerine ve yeti kaybına neden olmaktadır (7). SSS'deki bu tutulumlar, sonucunda; motor, duyuşsal, görsel ve denge-koordinasyon gibi farklı alanlarda yeti yitimine ve sıklıkla bilişsel bozulmaya neden olmaktadır (6). MS'li bireylerde bilişsel yıkımın prevalansına dair araştırmalar hastaların yaklaşık yarısında bilişsel yıkımın varlığını ortaya koymaktadır (8-10). Bilişsel hasarlanma hastalığın erken dönemlerinde bile ortaya çıkabilmektedir (6). MS'te bilişsel işlevlerden karmaşık dikkat, bilgi işleme hızı, epizodik (yer, zaman ve kişisel olaylara/deneyimlere ilişkin) bellek ve yürütücü işlevlerde tutulumlar belirginken, dil ve genel zeka çoğunlukla korunmaktadır (11).

MS tanısı için öykü alınması ve nörolojik bakı ile birlikte karakteristik lezyonların saptanması için manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri ve nörofizyolojik değerlendirme yapılmaktadır.

MS'li bireylerin başvuru nedenleri genellikle fiziksel yakınmalardır ve yeti yitimini değerlendirmek amacıyla Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (Expanded Disability Status Scale - EDSS) kullanılır (12). Ancak EDSS, MS'e bağlı bilişsel bozulmayı değerlendirmede yetersizdir, yorgunluğu ise değerlendirmemektedir. Bilişsel etkilenmeyi değerlendirmek için klinik ortamda ve araştırmalarda bilişsel test bataryaları yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu bataryalardan biri olan MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (Brief International Cognitive Assessment for MS - BICAMS), güçlü psikometrik özelliklere sahip bir batarya olarak önerilmektedir (13). Ülkemizde BICAMS'ın Türkçe geçerlik çalışması 2016 yılında Özakbaş ve ark. (14) tarafından yapılmıştır.

MS'li bireylerde nörolojik bulgular dışında yorgunluk, en sık görülen yakınmalardan biridir ve yaklaşık %78'inde görülür (15). Yorgunluğun depresyonla yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yorgunluk ve depresyondan birinin varlığı ve şiddeti diğerinin görünür olmasını engelleyebilmektedir (16).

MS'li bireylerde bilişsel yıkım, hastaların ve ailelerinin yaşamlarını ciddi biçimde etkilemektedir (11). Olumsuz psikososyal etkileri de göz önüne alındığında, MS çalışmaları hem tıp hem sosyal bilimlerde, birçok meslek grubu için önem taşımaktadır. Hastaların objektif nörolojik durumunun dışında yorgunluğun, bilişsel fonksiyonların ve depresyonun değerlendirilmesi, MS'te tedaviye uyum sağlama, tedaviden yarar görme, hastalığın seyrine müdahale ve hastaya özgü rehabilitasyon planlaması açısından önemlidir.

1.2. Araştırmanın Amacı

1. MS'li bireylerin bilişsel işlevlerinin BICAMS test bataryası ile değerlendirilmesi ve ilişkili etmenlerin incelenmesi.
2. MS'li bireylerde depresyon, yorgunluk ve yeti yitiminin bilişsel işlevler üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

1. MS'li bireylerde yeti yitimi düzeyi ve bilişsel işlevler arasında ilişki vardır.
2. MS'li bireylerde depresyon ve bilişsel işlevler arasında ilişki vardır.
3. MS'li bireylerde yorgunluk ve bilişsel işlevler arasında ilişki vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

MS hastalığı ve patolojisi 1868’de, modern nörolojinin babası Jean Martin Charcot (17) tarafından tanımlanmıştır. MS, patogenezinde demiyelinizasyon ve akson kaybının rol aldığı kronik, progresif, otoimmün, enflamatuvar bir SSS hastalığıdır. SSS’de çeşitli alanlarda ak madde enflamasyonu, oligodendrositlerin kaybı, demiyelinizasyon ve astroglial skarlar ile karakterizedir (1, 2).

2.2. Epidemiyoloji

MS belirtileri genellikle 20-40 yaş arasında başlar, ancak belirtiler 10 yaşından önce ya da 60 yaşından sonra da nadiren görülebilir. Kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erkendir. MS’in prevalansı kadınlarda erkeklerden 1.4 - 3.1 kat daha fazladır, ancak daha iyi prognoza sahiptir. Geç başlangıçlı MS’li bireyler arasında bu oran farkı ortadan kalkmaktadır (2, 3).

MS, dünyada 2.5 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir ve hastalığın coğrafi dağılımı çeşitlilik göstermektedir. Hastalığın görülme sıklığı 30/100.000 ve/veya daha fazla olduğunda yüksek prevalans, 5-30/100.000 olduğunda orta prevalans, 5/100.000’den daha az ise düşük prevalans olarak alınmaktadır. Yüksek prevalans görülen bölgelerde yaşam boyu MS gelişme riski yaklaşık %0,00125’tir. Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda yüksek prevalanslı alanlardır. Orta prevalans alanları; Güney Avrupa, Güney Amerika, Ön Asya/Anadolu, Ortadoğu, Hindistan, Kuzey Afrika’nın bir bölümü ve Güney Afrika’dır. Düşük prevalans alanları ise Japonya, Çin, Latin ve Güney Amerika’dır. MS, Alaska’daki yerli Eskimolar ve Ekvator Afrikası’ndaki yerliler arasında neredeyse bilinmemektedir (2). Hastalığın Türkiye’deki sıklığı kesin olarak bilinmemekle beraber ülkemiz 2013 MS Atlası’nda 20-60/100.000 prevalanslı alanlar arasında gösterilmiştir (18). Türk Börü ve ark. (19), MS prevalansını Maltepe/İstanbul bölgesinde 101.4/100.000, Karadeniz kıyı şeridinde (Kandıra, Geyve, Erbaa) 61/100.000 (20), Kuzey Kafkasya bölgesinde ise 68.97/100.000 (21) olarak belirtmektedir. Çelik ve ark. (22) Edirne’de MS prevalansının 33.9/100.000 olduğunu ve bu sonuçların hem Türk Börü’nün (19) hem de Türkiye’nin komşu ülkelerinde yapılan çalışma sonuçlarından (Yunanistan (23), Bulgaristan (24), İran (25)) daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

2.3. Etyoloji

MS'in etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, otoimmün mekanizmalar ve viral enfeksiyonlar demiyelinizasyonda patolojik rol oynayabilmektedir. Aile ve ikiz çalışmaları genetik yatkınlığın rolünü desteklemektedir. MS'li bireylerin kardeşleri %2.6, ebeveynleri %1.8, çocukları %1.5 risk taşımaktadır. İkiz çalışmalarından elde edilen veriler riskin, tek yumurta ikizlerinde %25, aynı cinsiyet çift yumurta ikizlerinde ise %2.4 olduğunu göstermektedir (2). Yapılan çalışmalar MS'in etyolojisinde genetik olarak tek bir etkenin varlığından söz edilemeyeceğini göstermektedir. Geniş çaplı genom çalışmalarında MS'in gelişimine etkili 52 risk alleli tespit edilmiştir, en güçlü korelasyonu İnsan Lökosit Antijeni DRB1 tipi ile gösterilmiştir (26).

Araştırmalar çevresel faktörlerin de hastalık patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. MS görülme riski açısından beyaz ırk popülasyonu hem Asya hem de siyahi ırk popülasyonuna göre daha büyük risk altındadır (2). Ayrıca göç ve göç yaşı gibi faktörler de önemli bulunmaktadır. 15 yaşından önce kişinin yüksek riskli bölgeden düşük riskli bölgeye göç etmesi MS riskini azaltırken, bu yaştan sonra yapılan göçler riski etkilememektedir (3). Yüksek sosyoekonomik sınıflarda ve kentsel bölgelerde daha fazla ortaya çıktığı belirtilse de bu iddia kanıtlanamamıştır (2). Demiyelinizasyona neden olan kesin çevre olaylarının ne olduğu bilinmemekle birlikte, Epstein-Barr Virüsü (EBV) enfeksiyonu, sigara içmek, çocukluk çağı obezitesi ve düşük D vitamini seviyesinin MS'in gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (27).

2.4. Patogenezi

SSS'de plak oluşumu, sinir doku inflamasyonu ve nöronlarda miyelin kılıfının yıkımı MS patogenezinin karakteristik özellikleri olup optik sinir, beyin sapı ve spinal kord en çok tutulan sinir sistemi bölgeleridir (5). SSS'de miyelin yapımından sorumlu olan oligodentrositlerin kaybı, nöronların etrafını saran miyelin kılıfının yetersiz üretimine veya tamamen yıkımına neden olarak SSS'de elektriksel sinyal iletimini bozar (28). Miyelin-spesifik oto-reaktif T lenfositlerinin bu süreçte önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Miyelin-spesifik T lenfositlerinin MS'de inflamatuvar süreci başlatan hücreler olarak kabul edilir. Bu oto-reaktif T lenfositlerin periferde aktive olup adezyon moleküllerini kullanarak kan-beyin bariyerini geçtikten sonra miyelin kılıfa yönelik nöroinflamatuvar süreci başlattığı kabul edilmektedir (29). T lenfositlerine ek olarak monosit ve diğer immun sistem elemanları da bu süreçte aktif rol

oynar. Mikroglia ve makrofajlar MS patogeneğinde baskın hale gelirler ve inflamasyondaki oksidatif strese sebep olurlar (30).

İmmun hücrelerden salınan inflamatuvar sitokinlerden interlökin - 12 (IL-12) ve IL-23 gibi interlökinler MS patogeneğinde ve progresyonunda önemli yere sahiptir. CD4+ yardımcı T1 hücresi (CD4+Th1) IL-12'nin uyarımı ile interferon gama'nın büyük bir kısmını sekrete eder (30). Patogeneğinde Th-17 de önemlidir: Th-17, IL-17 sitokininin temel salgılayıcısı olup, bu SSS'deki geniş hücre gruplarında inflamasyonun artmasına ve sebat etmesine katkıda bulunur; ayrıca matriks-metalloproteinazların da aktive olmasını sağlayarak kan-beyin bariyerinin yıkımını hızlandırır. Th-17 hücrelerinin devamlılığını sağlayan IL-6, Transforming Growth Factor-Beta ve IL-23 gibi sitokinler MS immuno-patogeneğinin önemli medyatörleridir (31). Bu sayılan pozitif modölatör hücre ve faktörlere ek olarak inflamasyonu azaltıcı negatif modölatör hücrelerin işlevi de dikkate alınmalıdır. Düzenleyici T hücreler otoimmün hücrelerin immün toleranslarını arttırarak kendi dokularına zarar vermelerini önler fakat MS'de bu düzenleyici hücrelerin işlevini tam olarak yerine getiremediği ve yetersiz kaldığı düşünülmektedir (32). MS'de B hücreleri de antikor salınımı ile patogeneğinde önemli rol oynar (33). Miyelin yıkımına ek olarak inflamasyon ve genetik faktörlerle de ilişkili iyon kanalı disfonksiyonları, glutamat toksisitesi ve akson kayıpları da MS immunopatogeneğinde önemli süreçlerdir (30).

2.5. Hastalık Belirti ve Bulguları

Sinir sisteminin en önemli işlevlerinden biri, gelen bilgiyi uygun mental ve motor yanıtları oluşturacak bir biçimde işlemesidir (4). Demiyelinizasyon nedeniyle nöron sinyallerinin yavaşlaması birçok soruna neden olmaktadır (34). Klinik belirtiler genel olarak kaslarda güçsüzlük, titreme, spastisite, hissizlik, ağrı, yanma, görme kaybı, diplopi, vertigo, ataksi, idrar ve gaita kaçırma, impotans, yorgunluktur (35). MS, ayrıca, aksonal hasarlanma nedeniyle yaygın serebral ak madde lezyonlarına, kalıcı beyin atrofisine ve yeti kaybına da neden olmaktadır (7). Semptomlar genellikle saatler, günler boyunca ortaya çıkar. Kimi zaman günler/haftalar/aylar içinde düzelme olabilir (remisyon) ya da klinik iyileşme gözlenmeyebilir (36). Belirtiler ve bulgular, monofokal veya multifokal olabilir. SSS'de demiyelinizasyonun lokalize olduğu alanlar ile bağlantılı belirtiler ortaya çıkmaktadır, bunların bazıları son derece karakteristiktir (36). Ancak MS'li bireylerde ortaya çıkan semptomlar birbirinden bağımsız olarak da görülebilmektedir. Buna ek olarak klinik semptomlar ve hastalık seyri kişiden kişiye

değişmektedir. En sık görülen belirtilerden biri bilişsel bozulmadır ve hastaların yaklaşık %70'i bilişsel sorunlar bildirmektedir (6). Bilişsel bozulma MS'in başlangıcında bile olabilir (37, 38).

MS en sık 20-40 yaş arasında başlamakla birlikte MS'li bireylerin yaklaşık %10'ununda ilk atak 18 yaşından önce gelişir. Pediatrik MS'te hastalık başlangıcı yineleyici hastalık formu ile karakterizedir (39). MS, 12 yaş altı çocuklarda ve ergenlerde yetişkinlerden farklı görülebilir; ensefalopati, multifokal nörolojik bozukluklar (genellikle belirgin beyin sapı veya serebellar tutulum) ve nöbetler daha sıktır (11). Bilişsel bozulma ise pediatrik MS'li bireylerin de büyük bir bölümünde görülmektedir (40, 41).

MS yaşam süresini azaltmamasına rağmen hastalık süresince gelişen yeti yitiminin kişilerin hayatında önemli psikolojik, sosyal, mesleki ve ekonomik sonuçları olmaktadır (6).

2.6. MS Tipleri

2.6.1. Klinik İzole Sendrom (Clinically Isolated Syndrome - KİS)

MS, %85 oranında KİS formunda, genellikle günler veya haftalar içinde gelişen nörolojik bozukluk belirtileri ile başlar. Bu durum “klinik izole sendrom” ya da “ilk demiyelizan olay”, “ilk klinik olay” olarak bilinir (42). Veritabanları ile yapılan geniş çaplı bir araştırmada başlangıç belirtileri %21 klinik izole optik nörit, %46 motor ve duysal belirtiler, %10 beyin sapı sendromu ve %23 çoklu semptomlar şeklinde dağılım göstermektedir (43-45). Türkiye’de yapılan bir çalışmada, hastaların başlangıç semptomlarının; %51.5 duysal, %33 serebellar, %30 motor, %42 beyin sapı ile ilişkili belirtiler olduğu, bunun yanı sıra hastaların %30’unun optik nörit, %15’inin ise sfinkter fonksiyon bozukluğu ile başvurduğu belirtilmektedir (19).

2.6.2. Radyolojik İzole Sendrom (Radiologically Isolated Syndrome - RİS)

RİS'in belirleyici özelliği, hastalık belirti ve semptomları olmaksızın MRG’de MS’i düşündüren bulguların olmasıdır. Bu alt tip genellikle başka bir ön tanı nedeniyle yapılan MRG incelemesinde saptanır. KİS’ten önceki evreyi tanımlar ve bu nedenle RİS ek bir tanı zorluğu ortaya çıkarır (46).

2.6.3. Yineleyici Multipl Skleroz (Relapsing Remitting MS - RRMS)

MS'li bireylerin çoğu yineleyici ataklarla giden hastalık fazını yaşamaktadır. Bu faz, RRMS olarak bilinir. MS başlangıcında %85-90 oranında gözlenen ataklarla seyirli, en sık rastlanan MS formudur (47). Bir atak (nüks, relaps), en az 24 saat süren, SSS’de demiyelizan enflamasyonun objektif tipik belirtisi ya da semptomları olarak tanımlanır (48). Bu belirtiler; duysal semptomlar, Lhermitte belirtisi (boyun fleksiyonu ile aksiyel veya ekstremiteler)

parestezileri), ekstremitelerde güçsüzlük, yürüyüş ataksisi, beyin sapı sendromu (diplopi, ataksi), bağırsak ve mesane disfonksiyonudur (49). Tamamen iyileşme olabilir ancak hafif rezidüel semptomlar ya da belirtiler atakların %40'ında devam eder (50). Tek atak nedeniyle yeti yitimi düzeyinde büyük artış olması nadir görülen bir durumdur. Tedavi edilmeyen hastalarda yeni ataklar, yılda ortalama 0.65 oranında görülmektedir (51). Enfeksiyona bağlı ateş gibi genel direnci düşüren durumlarda eski semptomların yeniden ortaya çıkması ya da var olanların belirginleşmesi “yalancı atak” olarak adlandırılır ve genellikle enfeksiyonun düzelmesiyle birlikte ortadan kalkar (48). Ayrıca ataklar arasının çok uzun olduğu ve yıllar sonra minimal nörolojik bulgularla seyirli *benign MS formu* da tanımlanmıştır (52).

2.6.4. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (Secondary Progressive MS - SPMS)

Başlangıçta RRMS olan bireylerin %40-45'i, 10 yıl sonra, ilerleyici bir yeti yitiminin devam ettiği SPMS fazına dönerler. Hastaların ortalama %80'i herhangi bir girişimde bulunulmazsa SPMS'e dönüşür (51).

2.6.5. Primer Progresif Multipl Skleroz (Primary Progressive MS - PPMS)

Hastaların %10-15'i, hastalık başlangıcından itibaren nüks veya remisyon olmaksızın progresyon görülen bir seyir izlemektedir. PPMS'de yavaş ilerleyen bir spastik paraparezi ve bunu izleyen serebellar ya da hemiplejik sendromlar gözlenebilir. PPMS güncel tedaviye cevap vermemektedir (53). RRMS'e göre daha geç bir yaşta (ortalama başlangıç yaşı 40) ortaya çıkmaktadır ve cinsiyetler arası fark görülmemektedir (54)

2.7. Tanı Ölçütleri

MS tanısı koymak için hastalık öyküsü ve nörolojik muayenenin yanı sıra MRG, BOS ve nörofizyolojik incelemeler kullanılır. MS'in tarihsel sürecinde teşhis etmek ve diğer hastalıklardan ayırmak için klinik özellikleri ve tanı testlerini içeren bir dizi çalışma yapılmıştır. MS'i ilk kez tanımlayan nörolog Charcot'dan (55) sonra kesin MS tanısı için 1965'te Schumacher Kurulu tarafından ilk standardizasyon çalışması yapılmıştır (56). 1983 yılında Poser ve ark. (57) tarafından, klinik ölçütlere uyarılmış potansiyeller, BOS analizi dahil edilmiş, 2001'de ise MRG özelliklerini içeren McDonald ölçütleri geliştirilmiştir (58). 2005'te, KİS tanıli hastalarda MS'e dönüşümü daha erken dönemde ortaya koyabilen, zamanda ve mekanda disseminasyon ilkesine dayanan McDonald ölçütleri düzenlenmiştir (59). Bu ölçütlere göre, daha önceki MRG incelemesi karşılaştırıldığında, MRG'de kontrast tutan yeni lezyon görülmesi zamanda yayılımı, SSS'de birden fazla bölgede lezyon olması mekanda yayılımı

ifade etmektedir. McDonald ölçütleri, klinik olarak MS tanı şüphesi olduğunda yararlı olsa da MS'i diğer nörolojik koşullardan ayırt etmek için değildir (47). Şu anda klinik pratikte MS'in ayırıcı tanısını güçlendiren ve erken tedavi olanağı sağlayan 2010 McDonald kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır (48). 2016 yılında MS'te MRG çalışma grubu "MAGNIMS", 2010 McDonald tanı ölçütlerine yönelik "mekanda yayılım" kriterlerinin güncellenmesi için görüş birliği sunmuştur (60).

2.8. MS'te Bilişsel Bozulma

2.8.1. Tanım, Tarihçe ve Prevalans

Bilişsel işlevler; algı, dikkat, bellek, duygular, dil, karar verme, düşünme ve akıl yürütme gibi zihinsel işlemleri tanımlamaktadır (61). MS'te bilişsel işlevlerin bozulması, hastaların ve ailelerinin yaşamlarını ciddi biçimde etkilemektedir (11). Bilişsel yıkım, yaşam kalitesinin çeşitli yönleri üzerinde fiziksel yeti yitimi düzeyinden bağımsız olarak etkili olabilmektedir (8). Hastaların karar verme sürecinde yaşadıkları güçlükler özellikle günlük yaşam aktiviteleri başta olmak üzere mesleki ve sosyal işlevselliği doğrudan etkilemektedir (62). MS'te bilişsel bozulma hastaların yaşam doyumunu ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitelerini azaltmaktadır. Bu bozulma, çalışma durumunun ve ilişkili sosyal bedellerin en önemli etkenidir ve araç sürüş güvenliği, evle ilgili sorumlulukları yerine getirme, sosyal aktiviteler, fiziksel bağımsızlık, rehabilitasyonun ilerlemesi, baş edebilme, tedaviye katılım ve mental sağlığı da olumsuz etkilemektedir (63).

MS'te bilişsel bozulmanın varlığı bilimsel kapsamda ilk olarak 1800'lerin başında araştırılmıştır (64). İlk defa Fransız nörolog Jean Martin Charcot (65), MS'li hastalarda "belleğin belirgin biçimde zayıfladığını, kavramsallaştırmanın yavaşladığını, entelektüel ve duygusal alanın küntleştğini" gözlemlemiştir. MS'in bilişsel semptomları 1800'lerden beri bilinmesine rağmen, 20. yüzyılın sonlarına kadar MS'ten kaynaklanan bilişsel bozulmanın sıklığı ve boyutları araştırmacılar tarafından tam olarak anlaşılamamıştır (66). MS'in psikopatolojik belirtileri bilinmektedir ancak bilişsel işlevler yaklaşık 90 yıl önce ayrıntılı olarak araştırılmıştır (67). Kurtzke ve ark. (68), Charcot'un gözlemlerinin aksine, MS'li bireylerde bilişsel ve duygusal bozulmanın nadiren görüldüğünü (%3) ve bilişsel bozulmanın fiziksel yeti kaybı oranı yüksek olan hastalarda ortaya çıktığını öne sürmüştür.

MS'in nöropsikolojik etkilerine dair araştırmalar ilerledikçe hastalarda bilişsel tutulumun boyutlarına dair fikirler değişmiştir. MS'te görülen bilişsel bozulmanın nadiren ya da ileri aşamada ortaya çıktığına dair yaygın inanca rağmen pek çok kesitsel çalışmada bilişsel

bozulmanın oldukça yaygın olduğu gösterilmiştir (69, 70). 1980'den sonra yapılan araştırmalar, bilişsel bozulmanın MS'e eşlik ettiğini bildirmektedir; yaygınlık oranı %43 ile % 70 arasında değişmektedir (8-10, 71). BICAMS ile MS'li bireylerde tespit edilen bilişsel bozulma sıklığı şu şekildedir: Türkiye %45.1 (14), İtalya %23.9 (72), İrlanda %57 (73), Kanada %57.9 (74), Çek Cumhuriyeti %58 (75), ve Macaristan %52.3 (76). Rao ve ark. (77), son zamanlarda yapılan nöropsikolojik araştırmalarda katılımcıların klinik popülasyondan alınmasından dolayı genel MS popülasyonundaki bilişsel bozulma sıklığının olduğundan fazla tahmin edileceğine, hastaların daha aktif bir hastalık formuna sahip ve fiziksel yeti yitimi düzeylerinin ise daha fazla olabileceğine dikkati çekmektedir.

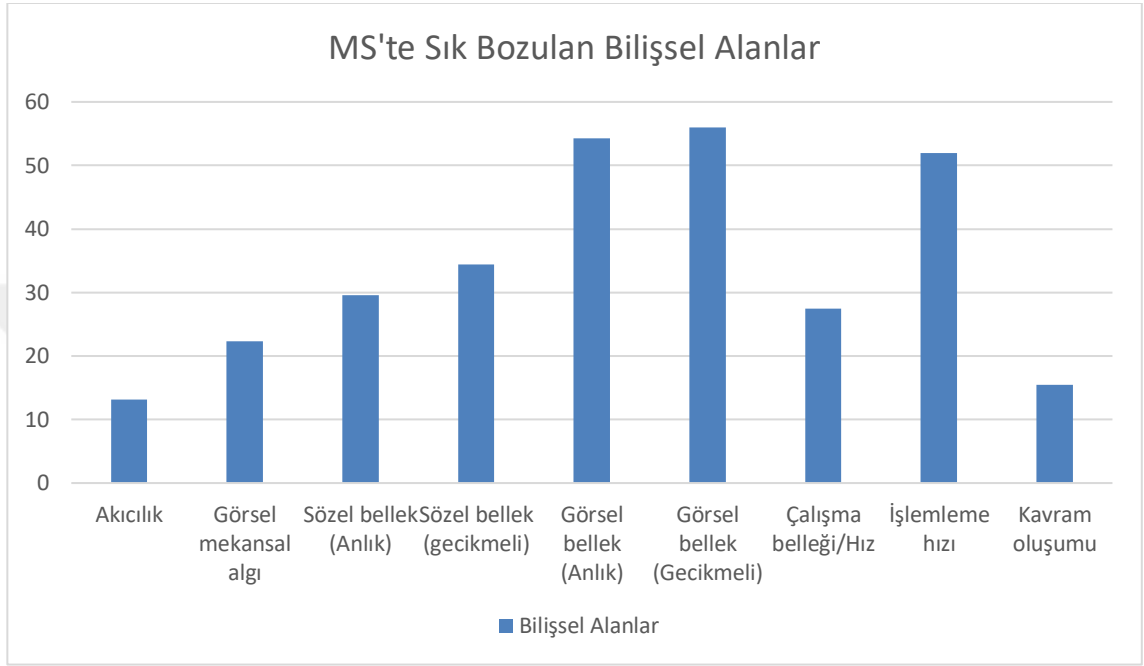
2.8.2. Etyopatogenez

MS'li bireylerde görülen nöropatolojik bozulmalar çoğunlukla MRG ölçümleri ile incelenmiştir. Fokal lezyonlar veya aksonların difüz tutulumu, aksonal bağlantı yollarını keserek çeşitli bilişsel işlev şebekelerinde işlevsel bozulmaya neden olabilmektedir. MS'in patolojik özelliklerinde hem çok sayıda ayrı lezyon hem de difüz aksonal patolojinin varlığı bilişsel bozulmanın sık görülen bulgu olmasını açıklamaktadır (5). Hastalığın progresif alt tiplerinde bilişsel bozulma belirgin olarak gözlense de hastalığın erken dönemlerinde hatta KİS döneminde bile bilişsel bozulma görülebilmektedir (6, 37). Ayrıca MS sadece fiziksel yeti yitimi artışı ile değil kademeli olarak ilerleyen bilişsel bozulma ile de karakterizedir (64). Dikkat, lisan ve bellek gibi bilişsel işlevler, bilginin aktarımında anatomik olarak ayrı kanallar içeren birbirine bağlı nöronal ağlar tarafından desteklenmektedir (78). MS'li bireylerde bilişsel gerileme derecesi, korpus kallosum ve talamus atrofisi de dahil olmak üzere, serebral patolojinin şiddeti ve MRG'de lezyon yükü ile ilişkilidir (38, 79). Ayrıca bilişsel değişiklik ve MRG ile ölçülen kortikal atrofi arasındaki ilişki için gri ve ak madde atrofisinin bilişsel gerilemeye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (45, 80). Bilişsel işlev bozukluğu sadece subkortikal ak madde ile değil, aynı zamanda MS'te sık ve erken görülen bir fenomen olan gri madde hasarıyla da ilişkilendirilmektedir (81).

2.8.3. MS'te Nöropatolojik Bozulmadan Etkilenen Bilişsel İşlevler

MS'te bilişsel işlevlerden karmaşık dikkat, bilgi işleme hızı, epizodik (yer, zaman ve kişisel olaylara/deneyimlere ilişkin) bellek ve yürütücü işlevlerde tutulumlar belirginken, dil ve genel zeka çoğunlukla korunmaktadır (9, 11). Afazi, apraksi, agnozi gibi kortikal sendromların prevalansı düşüktür (38). Benedict ve ark. (70), MS'te Bilişsel Fonksiyonların Kısa

Değerlendirmesi (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis - MACFIMS) geçerlik çalışmasında, MS'te ön planda etkilenen bilişsel alanların bilgi işleme hızı, görsel öğrenme, uzun süreli bellek ve yürütücü işlevler olduğunu ileri sürmüştür. Yürütücü işlevler; kavram oluşumu, soyut akıl yürütme, planlama, izleme ve görsel algı gibi becerileri kapsamaktadır. MS'te görülen bilişsel bozulma alanları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. MS'te görülen bilişsel bozulma alanları [Benedict ve ark. (70) çalışmasından alınmıştır.]

Achiron ve ark. (82), hastalığın erken dönemlerinde sözel akıcılık ve sözel bellek testlerinde, sonra görsel uzamsal öğrenme ve geciktirilmiş hatırlamada, daha sonraki yıllarında ise dikkat ve bilgi işleme hızında bozulmanın ortaya çıktığını belirtmektedir.

Basit dikkat (örn; rakamları tekrarlamak) ve temel sözel beceriler (örn; kelime adlandırma ve anlama) genellikle ileri döneme dek korunmaktadır (9). 8 yıllık boylamsal çalışmada, sözel beceriler ve epizodik belleğin korunduğu, en fazla etkilenen alanın bilgi işleme hızı olduğu görülmektedir (83). Langdon (64), bu çalışmaları destekleyici nitelikte görüş sunmuş, en sık tutulan alanları epizodik bellek, dikkat/konsantrasyon, bilgi işleme hızı ve sözel akıcılık olarak belirtmiştir.

2.9. MS’li Bireylerin Bilişsel Profili

2.9.1. MS’te Bellek İşlevleri

Bellek, özgün bilgiler artık bulunmadığında uyarıcı imge, olay, düşünce ve becerilerle ilgili bilgilerin korunması, geri çağırılması ve kullanılmasındaki süreçler olarak tanımlanmaktadır (61). MS’te öğrenme ve bellek işlevlerinde bozulma yaygın olarak görülmektedir (6). Ayrıca bu bozulmanın hastaların çalışma hayatı ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır (9).

Seiffer (67), 1905’te, 10 hastanın 9’unda, daha çok bellekte gözlemlenen, ilişkisel düşünme ve bilgi işleme süreçlerinde, uzak ve yakın bellekte önemli entelektüel bozukluklar olduğunu tanımlamıştır. Rao ve ark. (84), MS’te “subkortikal demans” belirtileri olduğu, yakın bellek, sürekli dikkat, kavramsal muhakeme, bilgi işleme hızında bozulma olduğunu, dilin ve genel zekanın korunduğunu öne sürmüştür. Araştırmacılar tarafından bellek süreçleri ve alt alanları zamanla daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bilginin bellekte yer alması; bilginin kodlanması, depolanması ve geri çağırılması süreçlerini içermektedir (85). MS’li bireyler bellek performansında, serbest ve ipucu ile geri çağırmada bozulma göstermiş, sağlıklı kontrollere göre 31 bilişsel testin ortalama 4.64’ünde anlamlı derecede düşük performans sergilemiştir (77). MS’li bireylerde yapılan çalışmalarda bozulmanın genellikle açık bellek ile ilgili süreçlerden birinde bildirildiği görülmektedir. Örtük belleğin yanı sıra çalışma belleği ve anlamsal kayıt belleğini de değerlendiren bir çalışmada, MS’li bireyler ile sağlıklı kontroller arasında yalnızca çalışma belleğinde anlamlı farklılık bulunmuştur (86). MS’li bireylerde sözel bilginin çalışma belleği içinde işlenmesi bozulabilir, bu durumun sözel bilginin alınması ve hızla işlenmesinde görevli artiküler döngüdeki hasardan kaynaklandığı düşünülür. Kısa süreli bellek, tanıma belleği ve örtük öğrenme kapasitesi bozulmamış görünürken, sözel bellekle ilişkili çalışma belleği fonksiyonlarında yetersizlikler görülebilmektedir (67).

MS’e bağlı bellek sorunlarının doğasına ilişkin araştırmalar oldukça çeşitli ve karmaşık görünmektedir. Bazı yazarlar MS’e bağlı bellek sorunlarında temel bozulmanın geri getirme sürecinde olduğunu (86, 87), bazıları ise öğrenme ve kayıt sürecinde olduğunu öne sürmektedir. Deluca ve ark. (88), beyin atrofisinin hem ilk öğrenme hem de gecikmeli hatırlama ile olumsuz yönde ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. Ancak beyin atrofisinin gecikmeli hatırlama ile ilişkisi ilk öğrenme düzeyinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, beyin atrofisinin gecikmeli hatırlama ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, MS’te görülen bellek

yetersizliğinin ilk öğrenmedeki yetersizliklerden kaynaklandığını düşündürmektedir. Ayrıca ilk öğrenme süreci beyin atrofi ile gecikmeli hatırlama arasındaki ilişkiye aracılık eder ve tüm bunlar MS'teki bellek bozukluğu için ortaya atılan çekirdek öğrenme açığı hipotezini destekler niteliktedir.

Öktem (89), MS'li bireylerde bellek bozukluğunun ön planda serbest hatırlama sürecinde olduğunu ileri sürmekte ve bunu “dikkate sekonder bellek bozukluğu” olarak ifade etmektedir. Yazar öğrenmeye ilişkin yorumunda; hastaların “anlık geri çağırma” görevinde, kısa süreli belleklerinde var olan kelimelere odaklanıp onları geri getirmede güçlük çektiklerini, bu yüzden normal deneklere kıyasla daha az sayıda kelime söylediklerini belirtmektedir. Yani, sorunun hipokampal bölgenin işlevi olan öğrenme ve kayıt sürecinde değil, dikkat sisteminin bozukluğundan kaynaklandığını öne sürmektedir (89).

MS'de bellek bozulmasında temel sorunun, öğrenme sürecindeki yetersizliğe bağlı olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Kelimelerin öğrenilmesi için MS grubu normal kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha çok sayıda denemeye ihtiyaç duymaktadırlar. Sonuç olarak bellek bozukluğuna ilişkin bazı yazarlar öğrenme ve kayıt süreçlerini sorumlu tutarken (88) bazı yazarlar da temel bozulmanın uzun süreli depodan geri getirmede ve hatırlama süreçlerinde olduğunu ileri sürmektedirler (86-89). Uzun süreli bellek işlevleri ve kodlama süreçlerinde bozulmanın düzeyi henüz net değildir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (67).

2.9.2. MS'te Çalışma Belleği, Bilgi İşleme Hızı ve Dikkat İşlevleri

Çalışma belleği, kavrama, öğrenme ve akıl yürütme gibi bilişsel görevleri yerine getirirken bilgilerin hem depolanması hem de manipölasyonundan sorumlu olan bir bellek sistemidir (61). Baddeley'e göre (90) çalışma belleği, merkezi yöneticidir ve onun yönetimindeki iki sistemden oluşan çok bileşenli bir bellek türüdür. Bu sistemlerden biri sözel bilgiyi kayıt altında tutmak ve tekrar etmekle görevli olan fonolojik döngüdür, diğeri ise görsel ve konumsal bilgiyi geçici olarak depolamak, düzenlemek ve görsel dikkati kontrol etmekle görevli olan görsel-uzamsal taslaktır. Baddeley daha sonra çalışma belleği modeline; görsel, konumsal ve sözel bilgileri kronolojik olarak sıralayan, bunlarla uzun süreli bellek arasında ilişki kuran epizodik arabelleği eklemiştir (91). Bu modelde merkezi yönetici sistem bu alt sistemlerin faaliyetlerini yönetmekte ve bilgi edinme sürecini düzenlemektedir, aynı zamanda dikkat kontrol merkezidir (90). Dikkat, bilgilerin belleğe geçiş sürecini etkileyen, duyuşsal veya zihinsel uyarıcılara odaklanma yeteneğidir (61). Dikkat işlevleri, çalışma belleği ve bilgi işleme hızı ile ilişkilidir (90). Doğutepe ve ark. (92), insan zihninin entegratif çalıştığını ve herhangi

bir bilgi işleme sürecinin diğer bilişsel işlevlerden ayrı olarak düşünülemeyeceğini vurgulamaktadır.

Araştırmalar MS'te en fazla hasar gören bilişsel alanların çalışma belleği, bilgi işleme, seçici ve odaklanmış dikkat ve epizodik bellek olduğunu göstermektedir (63, 70, 93). Literatürde söz konusu alanları değerlendirmek için çeşitli testler kullanılmaktadır. Ancak bazı görevler hem motor hem de bilişsel görevleri kapsadığı için, bilişsel bozulmanın tepki süresindeki artış olarak tanımlandığı durumlarda, motor performansın karıştırıcı faktör olduğu düşünülmektedir (94, 95). Motor performans etkisi olmadan dikkat/konsantrasyon, çalışma belleği ve bilgi işleme hızını ölçen ve araştırmalarda en sık kullanılan testler Hızlı İşitsel Seri Toplama Testi (Paced Auditory Serial Addition Task - PASAT) (96) ve Sembol Sayı Modaliteleri Testi'nin (Symbol Digit Modalities Test - SDMT) sözel versiyonudur. Bu alanları değerlendirmeyi amaçlayan diğer testler; Sternberg Hafıza Tarama Testi, Stroop Testi, Sayı Menzili Testi'dir (97).

Lengenfelder ve ark. (98), PASAT'ın kolay versiyonunda MS'li bireylerin sağlıklı kontrol grubu ile benzer oranda doğru sayısına ulaştığını, zor versiyonda ise %70'inin sağlıklılara benzer performans gösterdiğini saptamıştır. Ancak buradaki en önemli fark MS'li bireylerin doğru cevabı vermek için harcadığı zaman, yani bilgi işleme hızındaki yavaşlamadır. Araştırmalar, genellikle MS'li bireylerde bilgi işleme hızında yavaşlığın ön planda olduğunu göstermektedir (99, 100). Bu durum SMDT ile değerlendirildiğinde (73, 74, 76, 101), MS'li bireylerin kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük puan aldığı belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda hem SDMT hem de PASAT performansı için aynı durum söz konusudur. Ayrıca bu araştırmalarda MS'li bireylerin bilişsel işlevlerinde değişen oranlarda bozulma saptanmıştır (75, 102). Denney ve ark. (103), hastaların problem çözme planlama ya da karar verme için harcadıkları zamanı bilgi işleme hızı olarak tanımlamışlar. MS'li bireyler ile kontroller arasında tepki hızları açısından anlamlı fark olduğu bildirilmiştir. 3 yıl süreli boylamsal bir çalışmada, PPMS'li bireylerde zamanla bilgi işleme hızında yavaşlama olduğu, problem çözmede ve sözel bellekte anlamlı bir değişim olmadığı gösterilmiştir (104).

Calabrese, hastalığın erken dönemlerinde dikkat ve bilgi işlemede bozulma görülebileceği, bunun bellek ve soyut akıl yürütme gibi işlev bozukluğunun sebebi olabileceğine dikkat çekmiştir (67). Chiaravallotti ve ark. (6) da, öğrenme becerilerini etkileyen faktörler arasında bilgi işleme hızını işaret etmektedir. Sonuç olarak, MS'li bireyler, hem bilişsel özellikleri hem de bilişsel sorunlarının altında yatan nedenler açısından farklılık

gösterebilmektedir. Ancak yorgunluk ya da motor beceriler gibi karıştırıcı faktörler dışlansa bile bilişsel bozulma görülmektedir (74, 103).

2.9.3. MS’te Görsel Mekânsal İşlevler

Görsel mekânsal işlevler; görsel uyarıyı tanıma ve onun özelliklerini doğru olarak kavrama, görsel yapılandırma ve görsel dikkat (visuoattentional) becerilerini kapsamaktadır (67). Nesneleri, cisimleri algılama ya da görsel uyarı hakkında karar verme süreçlerinde hasarlanma görsel-uzamsal işlev bozukluğu (77), görsel nesnelerin, cisimlerin anlamsal özelliklerini tanımlamada hasarlanma ise görsel algılamada bozulma (105) olarak tanımlanmaktadır.

MS’te görsel öğrenme ve belleğin en sık etkilenen alanlar olduğu görülmektedir (70, 77). DeLuca ve ark. (106), MS’li bireylerin hem sözel hem de görsel Seçici Hatırlama Testi (Selective Reminding Test - SRT) performansında, hedef kritere ulaşabilmek için kontrollere kıyasla daha fazla sayıda denemeye ihtiyaç duyduklarını, ayrıca görsel bellek ve tanıma testinde daha düşük serbest hatırlama puanı aldıklarını belirtmiştir. Sözel bellekte öğrenme ve kayıt süreçlerinin, görsel bellekte ise kayıt ve depolama süreçlerinin bozulduğu ileri sürülmüştür. Öktem (89), MS’li bireylerde görsel-mekânsal işlevlerdeki bozulmanın, yönetici işlevler arasında tanımlanan “organizasyon-planlama” becerisindeki bozulmaya bağlı olabileceğini ifade etmiştir. Bazı araştırmacılar MS’li bireylerde görsel mekânsal algıda bozulma olduğunu belirtmiştir. Santral alan hasarları, belirgin okülomotor sorunları ya da görme keskinliğinde bozulma olan hastalarda da bilişsel kusurlar olduğunu göstermiştir (107).

Görsel sinir sistemi içinde iki alt sistem, yani M ve P görsel alt sistemleri (magnasellular kanal ve dorsal yolak projeksiyonu, parvosellüler kanal ve ventral yolak projeksiyonu) hem anatomik hem de fizyolojik olarak ayırt edilebilir ve pek çok anormal psikofiziksel bulgu bu iki alt sistem ile açıklanmaktadır (108). Oksipito-temporo-pariyetal kortekslerde görsel algılama iki şekilde yapılır. Bunlardan biri “ne yolu” adı verilen ventral yoldur; daha alt pariyetal ve temporal kortekslerde nesnelerin kimliğini belirlemekten sorumludur (nesnelerin, yüzlerin algılanması vb.) Diğeri ise “nerede yolu” adı verilen dorsal yoldur; daha üst pariyetal kortekste nesnelerin konumunu belirlemekten sorumludur (çizgiler arasındaki yön farkları, nesnelerin uzamsal pozisyonu vb.) (61). Yazarlar MS’te görülen görsel-uzamsal işlevsel bozukluğun genel bilişsel bozulmanın parçası olmayıp dorsal yolda bir demiyelinizasyonun sonucu olabileceğini ve görsel uzamsal işleme hızındaki düşüşe bağlı olabileceğini ileri sürmektedir (109).

2.10. MS'te Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Nöropsikolojik testler bilişin niceliksel hale gelmesini sağlar, klinik olarak bozukluğun teşhisi ve tıbbi ve davranışsal tedavi kararları için kullanılır. Nöropsikolojik test sonuçlarında yetersizlik genellikle serebral disfonksiyonun göstergesi olarak değerlendirilir (110).

MS'te bilişsel değerlendirme yapmak standart bir uygulama değildir (111). Teşhis için nöropsikolojik belirtiler ön koşul olmadığında, test bataryaları kapsamlı olduğu ve eğitimli personel gerektiği için rutin klinik pratikte kapsamlı nöropsikolojik değerlendirme göz ardı edilmektedir (75). Patti ve ark. (111) yaptıkları araştırma sonucunda, MS'te nöropsikolojik değerlendirmenin rutin klinik uygulamaya dahil edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Literatürde gerçek bozukluk açısından hastaların kendi beyanlarının güvenilir bir gösterge olmadığı belirtilmektedir (112). Bu durum formel değerlendirme araçları olmaksızın bilişsel durumu değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Ancak klinisyenlerin kısa, maliyetsiz, güvenilir tarama araçlarına ihtiyaçları vardır (8). Örneğin; BICAMS objektif bulguları ile hastaların ya da yakınlarının öznel bilişsel değerlendirmeleri arasında başlangıç ya da izlemde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (74). Nesnel ve öznel bilişsel değerlendirme amacıyla kullanılan Multipl Skleroz Nöropsikolojik Tarama Anketi (Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire - MSNQ)'nun (hasta yakınlarının) bilgi veren formu, objektif bilişsel sonuçlarla daha yüksek korelasyon göstermektedir (113).

2.10.1. MS'te Bilişsel Bozulmayı Değerlendirmede Kullanılan Araçlar

Bilişsel etkilenmeyi değerlendirmek için klinik ortamda ve araştırmalarda kapsamlı nöropsikolojik test bataryaları kullanılmaktadır, ancak bu bataryalar maliyetli ve uygulama süresi oldukça uzun olabilmektedir. Son birkaç yılda daha kısa değerlendirme araçları geliştirilmiştir. Bu bataryalar subkortikal hastalıklarla ilişkili bilişsel bozulmaya odaklanmıştır (71). MS'te nöropsikolojik değerlendirme amacıyla yaygın olarak kullanılan test bataryaları şunlardır;

Kısa Tekrarlanabilir Batarya (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests - BRB-N): Rao ve ark. (114)'nın çalışması kaynak alınarak Amerikan Ulusal Multipl Skleroz Derneği'nin Bilişsel İşlevler Çalışma Grubu (Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society) tarafından geliştirilmiştir. BRB-N, MS'li bireylerde bilişsel bozukluğu değerlendirmede sık kullanılan bir tarama aracıdır (96). Sözel bellek kazanımı ve geri çağırma için SRT (115), dikkat, konsantrasyon ve bilgi işleme hızı için SDMT (116)

ve PASAT (117), görsel bellek kazanımı ve geri çağırma için 10/36 Uzamsal Geri Çağırma Testi (10/36 Spatial Recall Test – 10/36 SPART) ve semantik sözel akıcılık için Sözel Akıcılık Testi (Word List Generation Test – WLG) (9, 118) uygulanır. Pratik etkisini azaltmak için bataryanın tüm alt testleri için A ve B versiyonu oluşturulabilmektedir. Test bataryası şu şekilde uygulanır: SRT, SPART, SDMT, PASAT, sırayla SRT ve SPART’ın gecikmeli geri çağırma ve WLG. Uygulama süresi yaklaşık 45 dakikadır.

MS’te Bilişsel Fonksiyonların Kısa Değerlendirmesi (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS - MACFIMS): Benedict ve ark. (70) tarafından oluşturulmuştur. MS’te başlıca bilişsel tutulum alanlarından; bilgi işleme hızı, çalışma belleği, öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler, viziospasyal işleme ve kelime geri çağırma değerlendirilmektedir ve uygulama süresi yaklaşık 90 dk. süren uzun bir test bataryasıdır. MACFIMS’in içeriği; Controlled Oral Word Association Test (119), Judgement of Line Orientation Test (119), Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü (California Verbal Learning Test Second Edition- CVLT-II) (120), Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel (Brief Visuospatial Memory Test Revised - BVMT-R) (121); PASAT-3, SDMT, Delis-Kaplan Executive Function System: Sorting Test’tir (122).

Multipl Skleroz Fonksiyonel Bileşim (Multiple Sclerosis Functional Composite - MSFC): Timed 25-Foot Walk (T25W) ile alt ekstremit, 9-Hole Peg Test (9-HPT) ile üst ekstremit işlevleri ve PASAT-3 ile bilişsel işlevleri test etmektedir (123, 124).

Multipl Skleroz için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (Brief International Cognitive Assessment for MS - BICAMS): Nörolog ve nöropsikologları içeren uzman komitesi tarafından oluşturulmuştur. BICAMS, MS için güvenilir ve duyarlı olduğu bilinen SDMT (116), CVLT-II (120) ve BVMT-R’den (121) oluşan bir bataryadır. Rao ve ark. (77, 125), tarafından alternatif formlar üretilmiştir, ancak formların eşdeğer olduğu konusunda çok az çalışma bulunmaktadır (126). Benedict ve ark. (110, 127), SDMT, CVLT-II ve BVMT-R eşdeğer form çalışmasını yapmıştır. İran (127), Çek Cumhuriyeti (75), Kanada (74), İspanya (128), Macaristan (76), Yunanistan (129) gibi pek çok ülkede geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. Ülkemizde BICAMS’ın Türkçe geçerlik çalışması Özakbaş ve ark. (14) tarafından yapılmıştır.

2.11. Multipl Skleroz'da Bilişsel İşlevlerin Klinik Değişkenlerle İlişkisi

2.11.1. Hastalık Tipi

MS'in bütün formlarında bilişsel bozulma görülebilir. Ayrıca her MS alt tipinin farklı bilişsel profile sahip olduğu düşünülmektedir (130). Bilişsel bozukluk nadiren ataklarla ilişkilidir. Olasılıkla, hastalığın özellikle erken dönemlerinde progresif komponentiyle bağıntılıdır (130, 131). Literatürde RRMS'li bireylerde, ilerleyici tip hastalara kıyasla daha az bilişsel bozulma görüldüğüne dair bulgular bulunmaktadır (77, 130). SPMS'li bireylerde MS'in diğer alt tiplerine göre daha fazla bilişsel bozulma görülmektedir (83). Son zamanlarda yeni tanı almış veya benign seyirli hastalarda, bilişsel bozulma insidansının %20-40 arasında olduğu (111, 132), sekonder progresif seyirli klinik örnekleme ise hastaların %50-60'ında etkilenme olduğu bildirilmiştir (70).

Huijbregts ve ark. (133), BRB-N ile değerlendirdikleri RRMS'li bireylerin üst düzey çalışma belleği görevi olan test sonuçlarında (SPART, WLG, SDMT) bozulma saptamış, PPMS ve SPMS'li bireylerin tüm test performanslarının kontrollere göre zayıf olduğunu bulmuştur. Görevler üst düzey çalışma belleği işlemi gerektirdiğinde (PASAT, SDMT), SPMS'li bireyler PPMS'li bireylere göre daha kötü performans göstermiştir. Bu testlerde bilgi işleme hızının da önemli rol oynadığı göz ardı edilmemelidir. Literatürde bazı çalışmalar RRMS'li bireylerin progresif alt tiplere göre daha iyi bilişsel performans gösterdiğini ileri sürmektedir (77, 83, 130), ancak Huijbregts ve ark. (133) çalışmasında RRMS'li bireylerin sözel akıcılıktaki performansları progresif alt tiplere göre göreceli düşüktür. 10 yıllık boylamsal bir çalışmada, SPMS'li bireylerde PPMS'li bireylerden daha fazla bilişsel bozulma görüldüğü bulunmuştur. Sonuçlar ilerleyici hastalık seyrinin bilişsel bozulma üzerindeki temel rolünü desteklemektedir (131). KİS'li bireyleri de kapsayan diğer çalışmada, gri madde volümünün RRMS'te KİS'ten, SPMS'de ise RRMS'ten daha düşük olduğu saptanmış, gri madde volümünün fiziksel ve bilişsel bozulmanın en güçlü yordayıcısı olduğu gösterilmiştir (43). Bir meta-analizde, kronik progresif MS'li bireylerin demiyelizan lezyonlarının frontal yapılarda ortaya çıkma eğiliminin daha yüksek olduğu, bu nedenle frontal-yürütücü tutulumun daha fazla görüldüğü, ancak RRMS'li bireylerin daha fazla bellek sorunu yaşadıkları öne sürülmüştür (134). Calabrese bu konuda yapılan çalışmalarda yaş, hastalık süresi gibi karıştırıcı değişkenlerden dolayı hastalık seyrinin bilişsel bozulmayı bağımsız olarak yordadığını söylemenin mümkün olamayacağını ifade etmiştir (67).

2.11.2. Hastalık Süresi

MACFIMS ve BICAMS ile değerlendirilen MS'li bireylerde; bilişsel bozulma prevalansının hastalık süresine bağlı olduğu ve 21 yıl üzeri hastalık süresinin bilişsel işlevler üzerinde anlamlı farklılık yarattığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada bilişsel bozulma üzerinde hastalık süresi etkisinin yaşı etkisine göre daha önemli olduğu belirtilmiştir (75). Roosendaal ve ark. (43), MS'li bireylerde hastalık süresini PASAT test sonuçlarının anlamlı bir yordayıcısı olarak göstermiştir ($b = -0.26$). Boylamsal bir çalışmada, hastalarda bilişsel bozulmanın %26 – 56 arasında olduğunu, ancak bunun hastalık süresinden çok artan yaş, yeti yitimi düzeyi ve ilerleyici hastalık formunun etkisi ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (131). Achiron ve ark. (82) tarafından hastalık süresi 5 yıl altı ve üstü olan gruplar karşılaştırılmış, hem SPART 7/24 hem de PASAT 2 test sonuçları ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. RRMS'li bireylerde bilişsel bozulmayı inceleyen bir meta-analizde hastalık süresi 10 yıldan uzun olan bireylerin daha kısa olan bireylere göre bellek ve öğrenmeyi değerlendiren görevlerde daha düşük performans gösterdiği bulunmuştur (93). Ruggieri ve ark. (135), EDSS skoru ≤ 3.5 olan RRMS'li bireylerde bilişsel gerileme ile hastalık süresi arasında ilişki olduğunu, ancak bunun EDSS puanından bağımsız olmadığını belirtmektedir.

2.11.3. Depresyon

MS'te yaşam boyu majör depresyon prevalansının yaklaşık %50 olduğu bildirilmiştir (136). Depresyon MS'li bireylerde bilişsel işlevlerden, özellikle bellek, dikkat ve konsantrasyon üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Ayrıca yürütücü işlevler ile ilgili bilişsel alanlar da depresyondan etkilenebilir (137, 138). Bu alanlar çalışma belleği, planlama yeteneği, bilgi işleme hızı ve merkezi yönetici faaliyetleri kapsar.

Depresyonun, fiziksel yeti yitimi düzeyinden bağımsız olarak, yetersiz sosyal destek ve bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (139). Depresyon, aynı zamanda yetersiz başa çıkma stratejilerinin kullanımı ile ilişkilidir (140). Hastaların depresyon puanı ile günlük yaşam aktiviteleri sırasında nöropsikolojik yeterliliğini değerlendiren MSNQ'nun öz değerlendirme formu yüksek korelasyon göstermektedir (113). Depresyon MS'li bireylerin bilişsel işlevlerini etkiler, günlük problemleri çözmede zihinsel esneklik kapasitesini ve ani sorunlarla baş etme becerisini sınırlandırır (63).

Literatürde bilişsel işlevler ve depresyon arasındaki ilişkinin açık olmadığı (141), oldukça karmaşık ve etkileşimli olduğu belirtilmiştir (63). Bazı araştırmacılar depresyonun MS'te

çalışma belleği (138), bilgi işleme hızı (142), öğrenme ve bellek, soyut akıl yürütme (139), yürütücü işlevler (103) gibi birçok alanı etkilediğini öne sürmektedir. Bazıları ise depresyonun bilişsel bozulma ile ilişki olmadığını iddia etmektedir (77). Örneğin; BICAMS ile değerlendirilen MS'li bireylerde; bilişsel bozulma ile depresyon, yorgunluk ve anksiyete arasında ilişki saptanmamıştır (73, 74).

2.11.4. Yorgunluk

Yorgunluk; kuvvetsizlikten farklı olarak fiziksel ve zihinsel enerji eksikliği olarak tanımlanmaktadır (143). Yeni başlayan ve altı hafta içinde deneyimlenen yorgunluk akut, altı haftadan uzun sürüyor ise kronik yorgunluk olarak değerlendirilmektedir. MS'li bireylerde nörolojik bulgular dışında yorgunluk, en sık görülen yakınmalardan biridir ve yaklaşık %78'inde görülür (15). Aktiviteyi ciddi şekilde kısıtlayan şiddetli yorgunluk yaygın görülen kısıtlayıcı şikayetlerin başında gelmektedir ve pek çok çalışmada prevalansı %50 ile 90 arasında değişmektedir (6, 144-146).

Yorgunluğun değerlendirilmesinde farklı sonuçlar olması, yorgunluğun farklı tanımlanması ve farklı ölçekler kullanılmasından kaynaklanabilir. Araştırmalarda kullanılan psikometrik yöntemler, örneklem seçimi ya da büyüklüğü sonuçları etkilemektedir. MS ile ilişkili yorgunluğun doğası, normal yorgunluktan açıkça farklıdır: hastalar bunu egzersizle veya gün ilerledikçe artan güçsüzlük ya da anormal sabit ve kalıcı bir yorgunluk hissi olarak tanımlar. Niceliksel yorgunluk ölçeklerinin, yorgunluğun günlük performans üzerindeki etkisini yapılandırılmamış öz değerlendirmeden daha iyi değerlendirdiği düşünülmektedir (145). MS ilişkili yorgunluğu ölçmede sık kullanılan ölçekler; YŞÖ (147), MS'e Özgü Yorgunluk Ölçeği (MS-Specific FS -MSFS) (148), Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği'dir (Modified Fatigue Impact Scale - MYEÖ) (147). YŞÖ ve MYEÖ'nün MS ilişkili yorgunluğu ayırt etmede MSFS ve Görsel Analog Ölçeği'ne (Visual Analogue Scale) göre daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (145).

Yorgunluğun depresyonla yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yorgunluk ve depresyondan birinin varlığı ve şiddeti diğerinin görünür olmasını engelleyebilmektedir (16). Depresyon, yorgunluk ve bilişsel işlevlerde bozulmanın birlikte etkisi, hastaların yaşam kalitelerini düşürmekte ve işsizlik oranının artmasına neden olmaktadır (9).

Son yıllardaki araştırmalar yorgunluğun, fiziksel yeti yitimi, hastalık seyri ve depresyon ile korelasyonu açısından çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Flachenecker ve ark. (145) çalışma sonuçlarında, yorgunluk (YŞÖ), EDSS ve depresyon arasında anlamlı korelasyon

saptamıştır. Ancak yaş, hastalık süresi ve klinik gidiş ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bakshi ve ark. (16) tarafından, MS'li bireylerin YŞÖ ve EDSS, YŞÖ ve BDI puanları arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir. BICAMS kullanılan bir çalışmada MS'li bireylerin öznel yorgunluk puanları (MYEÖ) (143) ile bilişsel performansları arasında negatif yönde korelasyon bulunmuştur (76). Progresif MS'li bireyler ile yapılan çalışmada, yorgunluk skorlarının RRMS'li bireylerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir (145). Kroencke ve ark. (149) kovaryans analizi sonuçlarında bu farklılığın sadece yeti yitimi düzeyine bağlı farklılıklardan kaynaklandığını, ayrıca depresyonun ve yeti yitiminin yorgunluğun anlamlı birer yordayıcısı olduğunu ifade etmektedir. Özetle, yorgunluk yakınmasının depresyonu içerebildiği, ancak bunlardan bağımsız olarak da ortaya çıkabileceği görülmektedir.

2.11.5. Yeti Yitiminin Değerlendirilmesi

2.11.5.1. MS'te Yeti Yitiminin Klinik Değerlendirilmesi

MS genç yetişkinleri etkileyen, travmatik beyin hasarından sonra ikinci en sık yeti yitimi yaratan nörolojik hastalıktır (5). Hastalık kendine özgü patolojisi ve hastalık gidişinin öngörülemezliğinden dolayı, hastaların bağımsızlığını sınırlandırmakta, özgürlüklerini ve benlik saygılarını tehdit etmektedir.

MS kaçınılmaz olarak bilişsel ve motor yeti yitimine yol açmaktadır. Bu durum çeşitli ölçüm sonuçları ile tespit edilebilmektedir: hastalar tarafından bildirilen sonuçlar, klinisyenin değerlendirmesi ile belirlenen yeti yitimi düzeyi, kişinin fiziksel ve bilişsel olarak zorlayıcı bir görevde ne kadar iyi performans gösterdiğini ölçen nöroperformans sonuçları. Bu noktada temel sorun ölçümlerin klinik olarak yoruma açık olması ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini çok iyi yansıtmamasıdır. Bedensel, bireysel ve sosyal algı bağlamında yeti yitiminin etkisini araştıran, sağlık ve yeti yitimi göstergeleri aracılığıyla sağlık koşulları arasında doğrudan karşılaştırma sağlayan pek çok ölçek geliştirilmiştir (150) .

MS'te değerlendirme ölçekleri 3 temel grupta sınıflandırılabilir (12):

1. Hasta ve/veya yakınlarından alınan bilgilere dayanarak hastalık şiddetini belirlemeye yönelik ölçekler.
2. Standart nörolojik bakıya dayanan klinik derecelendirme ölçekleri.
3. Nörolojik işlevlerin nicel ölçümü.

MS'li bireylerin başvuru nedenleri genellikle fiziksel yakınmalardır. Standart nörolojik bakıya dayanan klinik derecelendirme ölçeklerinden en yaygın biçimde kullanılan ve iyi

tanımlanmış ölçeklerden biri EDSS'dir. EDSS kullanımı ile ilgili bazı sorunlar vardır. Bunlar; düşük EDSS puanlarının hesaplanmasında temel alınan işlevsel sistemlerin (İS) değerlendirmesinin öznel olması, orta değerdeki puanlarda EDSS'nin bir ambulasyon indeksi gibi olması, yüksek puanlarda EDSS basamaklarının farkları belirlemede duyarsız olacak biçimde çok geniş olması, herhangi bir puan düzeyinde MS için çok önemli bir yeti yitimi nedeni olan bilişsel işlevlerin değerlendirmesinden uzak bir ölçek olmasıdır. EDSS skoru 4.0-6.5 arasında üst ekstremité işlevlerinin değerlendirilmesinde duyarsızdır. EDSS, MS'e bağlı bilişsel bozulmayı değerlendirmede yetersizdir, yorgunluğu ise değerlendirmemektedir (12).

Sonuç olarak MS'te yeti yitimi düzeyinin saptanması ve izlemine ilişkin kapsamlı bir ölçeğin, tüm nörolojik bulgular, yorgunluk ve bilişsel tutulumun niceliksel ölçümünü içerecek şekilde olması gerekmektedir.

2.11.5.2. Multipl Skleroz'da Bilişsel Bozulma ve Yeti Yitimi Düzeyi Arasındaki İlişki

MS'te bilişsel belirtiler kesin olarak yeti yitimi seviyesine bağlı değildir, ancak fiziksel olarak stabil hastada bilişsel kötüleşme progresyonun işaretidir (130, 151). MS'te duyuşsal ve motor belirtiler olmadan izole bilişsel atakların da olabildiği bildirilmiştir (152). Rao ve ark. (77), bilişsel bozulma ile bazı değişkenler (hastalık süresi, depresyon, hastalık gidiş, kullanılan ilaçlar) arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, fiziksel yeti yitimi ile anlamlı fakat zayıf düzeyde bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bir meta-analizde, EDSS skoru 4 ve üstü olan RRMS'li bireylerin 4'ün altında olanlara göre bellek ve öğrenme görevlerinde daha düşük performans gösterdiği belirtilmiştir (93). Bir diğer çalışmada ılımlı klinik yeti yitimi olan ($EDSS \leq 3.5$) RRMS'li bireylerde hastalığın günlük yaşamı ve becerileri etkilemediği, sözel ve görsel bellek, soyut akıl yürütme ve problem çözme performanslarında ise anlamlı bozulma olduğu gösterilmiştir (135).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Kesitsel tipte bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı MS Polikliniği'nde 01.07.2016- 09.03.2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi:

Çalışmaya McDonald 2010 ölçütlerine göre kesin MS tanısı almış, 18-55 yaşları arasındaki MS'li bireylerden gönüllü olanlar katıldı. Hastalara uygulanan test ve anket uygulamaları yaklaşık 30 dakika sürdüğü için MS Polikliniği'ne başvuran hastalardan araştırmaya günde en fazla 8 hasta dahil edildi. Çalışmaya hasta alım ölçütlerini karşılayan hastalar gönüllülük esasına göre alınmıştır. Araştırmanın evreni 192 hastadır. 203 MS'li birey ile görüşülmüş olup, 3 kişi testlere devam etmek istemediği için çalışma dışı bırakılmıştır.

Hasta alım ölçütleri şunlardır:

18 yaşın üzerinde ve 55 yaşın altında olmak

Mc Donald (2010) kriterlerine göre MS tanısı almış olmak

Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak

Dışlama ölçütleri şunlardır:

- Veri formunun eksik olması ya da bilişsel bataryaların kullanılmasını kabul etmemek
- Klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ek nörolojik hastalığa sahip olmak
- Bilişsel testleri etkileyebilecek nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalığa sahip olmak
- Antipsikotik ilaç kullanıyor olmak
- Ciddi kafa travma öyküsü
- Mental retarde olmak ya da öğrenmede güçlük çekmek
- Gebelik veya laktasyon döneminde olmak
- Alkol ya da uyuşturucu madde bağımlısı olmak

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

3.4.1. Bağımlı değişken: Bilişsel işlev değerlendirmesi: BICAMS alt testlerinden alınan puanlar.

3.4.2. Bağımsız değişkenler:

3.4.2.1. Sosyodemografik özellikler:

- Yaş
- Cinsiyet
- Eğitim durumu
- Çalışma durumu
- Ailenin aylık geliri

3.4.2.2. Yaşam tarzına yönelik bilgiler:

- Yaşanan yer özelliği
- Sigara içme durumu
- Günde içilen sigara sayısı
- Alkol kullanma durumu

3.4.2.3. Sağlığa ilişkin özellikler:

- Beck Depresyon Envanteri puanı
- Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanı
- Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği puanı
- Kronik hastalığın varlığı

3.5. Veri Toplama Araçları:

3.5.1. Demografik Veriler ve Klinik Veriler:

Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, çalışma durumu, aylık geliri, yaşadığı yer, MS tanı yılı, MS tipi, alışkanlıkları (sigara ve alkol kullanımı), kronik hastalık varlığı ve tedavi durumu kaydedildi. (Ek-2)

3.5.2. Yeti Yitimi Düzeyi

EDSS puanı, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakı temel alınarak elde edilir. 20 basamaktan oluşan bu ölçekte, 0; normal nörolojik bakıyı, 10; MS'e bağlı ölümü ifade eder. Sıfırdan sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0.5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir. EDSS puanı; 1.0-4.0 arasında İS'e dayanır: Piramidal, serebellar, beyin sapı, duyuşsal, görsel, bağırsak- mesane, mental ve diğer olmak üzere 7 İS vardır. EDSS, 4.0-8.0 puanları arasında

ambulasyon durumunu gösterir. 6.0 puandan itibaren hastanın destek gereksinimi kaydedilir: 6.0, tek taraflı desteğe, 6.5, iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu ifade eder, 7.0'den itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur (68).

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

BICAMS (13), güçlü psikometrik özelliklere sahip bir kısa bilişsel test bataryasıdır. Bu batarya için önerilen testler psikometrik niteliklerine (güvenilirlik, geçerlilik ve duyarlılık), uluslararası uygulamalarına, uygulama kolaylıklarına, belirlenen bağlamda uygulanabilirlik ve hastalar tarafından kabul edilebilirliklerine dayanarak jüri tarafından seçilmiştir. Bataryada, yüksek güvenilirliği ve duyarlılığı olan Rao'nun (125) SDMT adaptasyonu (116), CVLT-II'nin (120) ilk öğrenme denemeleri ve revize edilmiş BVMT-R (121) önerilmiştir. Bu testlerin geçerlilikleri için uluslararası standartlar oluşturulmuştur (127). BICAMS alt testleri şunlardır;

3.5.3.1. Sembol Sayı Modaliteleri Testi (Symbol Digit Modalities Test - SDMT):

SDMT, öncelikle karmaşık görsel mekansal tarama, sürekli dikkat ve konsantrasyon, bilgi işleme hızı ve daha dar kapsamda çalışma belleğini ölçen bir testtir (116). Bu çalışmada sözel versiyonu bireysel olarak kullanılmıştır. (Ek-3)

Test sayfasının en üst kısmında bölünmüş bloklar içerisinde 9 sayı ve sembolü eşleştiren bir anahtar bulunmaktadır. Test itemleri rakamlar değil içinde sembollerle bölünmüş bloklardan oluşur. Sayfanın geri kalan kısmında rastgele dizilmiş semboller bulunmaktadır. Katılımcıdan 90 saniye süresince anlamsız geometrik şekiller ile eşleşen rakamları olabildiğince hızlı söylemesi istenir. SDMT testinin tamamlanması yaklaşık olarak 5 dakika sürmektedir. Test sonucunda toplam doğru cevap sayısı hesaplanır, alınabilecek en yüksek puan 110'dur.

3.5.3.2. Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü (California Verbal Learning Test, second edition - CVLT-II):

Klinik ve araştırma bağlamında yaygın olarak kullanılan sözel bellek testi CVLT-II (120), klinik nöropsikolojide işitsel/sözel öğrenme ve belleğin standart ölçeğidir (153). Farmakolojik ve akademik çalışma alanından pek çok uzman, gecikmeli geri çağırma araştırmasının MS'de ayırt edici geçerliliğe katkıda bulunduğuna dair kanıtın yetersiz olmasından dolayı BICAMS için yalnızca ilk öğrenme denemelerini önermektedir (70, 154-156). Bu çalışmada uygulama, testin sözel belleği değerlendiren ilk beş denemesini içermektedir. (Ek-4) Uzun süreli bellek için CVLT'nin 25 dakika sonra geri çağırma denemesi yapılabilir.

Test listesi 4 kategoriye (4 araç, 4 sebze ve 4 hayvan, 4 mobilya) bölünmüş 16 kelimedenden oluşmaktadır. CVLT-II hatırlanan kelime sayısına ek olarak öğrenme ve hatırlama stratejilerini de değerlendiren birçok özelliğe sahiptir. CVLT-II’de hatırlama hataları, kelime tekrarları (perseverasyon) ve karışmalar (intrüzyon) şeklinde karşımıza çıkmaktadır. İlk beş denemede hatırlanan toplam doğru sayısı, toplam öğrenme puanı olarak değerlendirilir. Test sonucunda alınabilecek en yüksek puan 80’dir.

3.5.3.3. Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel (Brief Visuospatial Memory Test Revised - BVMT-R):

Görsel-mekansal bellek için üç geri çağırma denemesini içermektedir (121). Bu test, MS’te görsel öğrenme ve belleğin iyi bir ölçümüdür. MS ile sağlıklı kontrolleri oldukça iyi bir şekilde ayırt ettiği gösterilmiştir (70).

Test içerisinde 2x3 desende 6 geometrik şeklin basılı olduğu uyaran kartı yer alır. (Ek-5) İlk 3 öğrenme denemesinde kişiye 10 saniye süreyle uyaran kartı gösterilir. Boş bir kağıda hatırlayabildiği kadar çok doğru konumda yer alacak şekilde şekilleri çizmesi istenir. Testte her bir doğru çizim için maksimum iki puan verilir. Toplamda altı şekil için her bir denemeden 12 puan elde edilir. İlk deneme ve 3. Deneme arasındaki fark öğrenme puanını işaret eder. Test sonucunda alınabilecek en yüksek puan 36’dır.

BICAMS bataryanın uygulanması yaklaşık 15 dakika sürmektedir (13).

3.5.4. Yorgunluk Şiddet Ölçeği (Fatigue Severity Scale - YŞÖ):

Hastanın kendisini, testin yapıldığı gün dahil olmak üzere son bir haftada ne kadar yorgun hissettiğini sorgulayan bir testtir (147) (Ek-6). Toplam 9 önerme bulunan testte hastanın cümleleri dikkatle okuyarak kendisine en uygun ifadeyi işaretlemesi istenir. Bu testte, hastadan, 1’den 7’ye kadar puan verilmiş olan "kesinlikle katılmıyorum" ile "kesinlikle katılıyorum" aralığında kendi durumuna en yakın ifadeyi seçmesi istenir. Değerlendirmede toplam puan madde sayısına bölünerek sonuç hesaplanır (145, 157). YŞÖ, iç tutarlılığa, zaman içindeki stabiliteye ve klinik değişkenliklere duyarlı en sık kullanılan ölçektir. Patolojik yorgunluk için kesme puanı genellikle 4 ve üstü olarak belirlenir (147). Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Armutlu ve ark. (158) tarafından yapılmıştır.

3.5.5. Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Inventory -BDÖ):

BDÖ, depresyondaki vejetatif, emosyonel, bilişsel ve motivasyonel alanlarda ortaya çıkan belirtileri ölçmeye yarayan 21 maddeden oluşmuş bir kendini değerlendirme türü ölçektir

(159, 160). Hastadan testin yapıldığı gün dahil olmak üzere son bir haftada toplam 21 soruda, kendisini nasıl hissettiğini anlatan en iyi ifadeleri işaretlemesi istenir. Değerlendirme toplam 4 puan üzerinden (0-3) yapılır, ölçekten alınabilecek en düşük puan 0 yüksek puan 63'tür. Ölçekteki maddeler, depresyonun belirtilerine ilişkin olup, depresyonun etiyolojisine ilişkin herhangi bir bilgi vermemektedir. Bu belirtiler sırayla: depresif ruh durumu, karamsarlık, başarısızlık duygusu, doyumsuzluk, suçluluk duygular, kendinden nefret etme, kendini suçlama, cezalandırılma istekleri, ağlama nöbetleri, sinirlilik, sosyal çekilme, kararsızlık, beden imajının çarpıtılması, çalışamama, uyku bozukluğu, yorgunluk, iştah azalması, kilo kaybı, somatik meşguliyetler ve libido kaybı'dır. Hastanın aldığı toplam puan 17 ve üzerinde ise depresyon lehine yorumlanabilir (161).

3.6. Araştırma Planı ve Takvimi

Tablo 1. Araştırma planı ve takvimi

	Mayıs 16	Haziran 16	Temmuz 16	Ağustos 16	Eylül 16	Ekim16	Kasım 16	Aralık 16	Ocak 17	Şubat 17	Mart 17	Nisan 17	...Ocak 18	Şubat 18
Kaynak tarama														
Planlama														
İzinler-onaylar														
Veri toplama ve değerlendirme														
İstatistiksel çözümleme														
Yazım														
Basım														
Sunum														

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi/Analiz ve İstatistik

İstatistiksel analiz SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Araştırmada sınıflanmış değişkenler sayı, yüzde olarak özetlendi. Sosyodemografik ve yaşam tarzı özelliklerine göre BICAMS alt testlerinden alınan puanların ortalaması ve standart sapması, ortancası ve standart hatası hesaplandı.

İstatistiksel çözümlemede bireylerin sosyodemografik ve yaşam tarzı özellikleri gruplandı. Katılımcılar eğitim düzeyine göre “okuryazar, ilköğretim” olanlar “ortaöğrenim

altı” ve “ortaöğretim, lise, yükseköğretim” olanlar “ortaöğrenim ve üstü” olarak gruplandı. Çalışma durumuna göre “çalışmıyor, ev hanımı, emekli, belirtmek istemeyen” kişiler “çalışmıyor”, “kamu personeli, işçi, esnaf” ise “çalışıyor” olarak gruplandı. Katılımcılar gelir durumuna göre “2000 ve altı” ve “2001 ve üstü” olarak, yaşadığı yere göre “il” ve “ilçe, kasaba, köy” olarak gruplandı. Katılımcılar alkol kullanımına göre “arada bir içiyor, düzenli olarak içiyor” olanlar “kullanan”, “içti ve bıraktı, hiç içmedi” ise “kullanmayan” olarak, sigara kullanımına göre ise “hiç içmedi, içti ve bıraktı” olanlar “kullanmayan”, “içiyor” ise “kullanan” olarak gruplandırıldı.

Katılımcıların klinik özellikleri değerlendirildiğinde; BDÖ puanı 17 ve üstü olanlar “Depresyon var”, 16.9 ve altında olanlar “Depresyon yok” olarak gruplandı. YŞÖ puanı 4 ve üstünde olanlar “Yorgunluk var”, 4’ün altında ise “Yorgunluk yok” olarak belirlendi. Depresyon ve yorgunluktan ikisinin varlığı “depresyon ve yorgunluk var”, ikisinden birinin varlığı “depresyon veya yorgunluk var”, ikisinin olmaması “depresyon ve yorgunluk yok” olarak gruplandı. Katılımcılar sahip oldukları diğer kronik hastalıklara göre, MS dışında “başka bir kronik hastalığı olanlar” ve “başka bir kronik hastalığı olmayanlar” olarak gruplandı. Ayrıca psikiyatrik hastalığı olanlar ve olmayanlar gruplandı. Katılımcılar EDSS puanlarına göre “4’ün altı” ve “4 ve üstü” olarak, hastalık süresine göre ise “5 yıl ve altı” ve “5 yıl üstü” olarak gruplandı.

Gruplar arasında BICAMS alt testlerinden alınan puanların karşılaştırmasında bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri değerlendirirken ki kare testi uygulandı. Ayrıca bazı değişkenler üç grup arasında tek yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı.

MS’li bireylerin bilişsel değerlendirme puanları ile BDÖ, YŞÖ ve EDSS sonuçları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları:

Çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için bilişsel bozulma ile yaşam tarzına ilişkin değişkenler arasındaki ilişki incelenememiştir. Geniş örneklem ve kontrol grubu ile yapılacak araştırmalar bu alana katkı sağlayacaktır.

3.9. Etik Kurul Onayı:

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.05.2016 tarihi ve 2016/12-21 karar numarası ile onaylanmıştır. Tez başlığı

değişikliği talebi için yapılan başvuru ise 26.10.2017 tarihi ve 2017/25-33 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek-8). Olgulardan alınan onam rneği Ek 1’de bulunmaktadır.



4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikleri

4.1.1. Demografik Özellikleri

Bu çalışmaya katılan kişilerin yaş ortalaması 36.53'tür, toplam eğitim yılı ortalaması 11.98'dir. Katılımcıların 131'i çalışmıyor (%65.5), 69'u çalışıyor (%34.5). Çalışanların 50'si kamu personelidir (%25). Eğitim durumuna göre 99'u yükseköğretim düzeyindedir (%49.5). Ailenin gelir durumuna göre 120 kişi 3001 TL ve üzerinde aylık gelire sahiptir (%60.9). Evde yaşayan kişi sayısı ortalama 2.2'dir. 144 kişi büyükşehirde yaşamaktadır (%72.0) (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların demografik özellikleri

Özellikleri	Sayı (n=200)	%
Yaş (Ortalama±S)	36.53±9.73	
Cinsiyet		
Kadın	140	70.0
Erkek	60	30.0
Çalışma Durumu		
Çalışmıyor	42	21.0
Kamu Personeli	50	25.0
Ev Hanımı	24	12.0
Emekli	15	7.5
İşçi	16	8.0
Esnaf	3	1.5
Diğer	50	25.0
Eğitim Düzeyi		
Okuryazar	1	0.5
İlköğretim	23	11.5
Ortaöğretim	20	10.0
Lise	57	28.5
Yükseköğretim	99	49.5
Toplam Eğitim Yılı (Ortalama±S)	11.98±12.50	
Ailenin Aylık Gelir Düzeyi		
Gelir Yok	1	0.5
501 TL ve 1.000 TL arası	6	3.0
1001 TL ve 2.000 TL arasında	34	17.0
2.001 TL ve 3.000 TL arasında	38	19.0
3.001 ve üzerinde	120	60.9
Belirtmek istemedi	1	0.5
Evde Yaşayan Kişi Sayısı (Ort.±S)	2.2±1.06	
Yaşadığı Yer		
Büyük şehir/Metropol	144	72.0
Kasaba/Küçük şehir	52	26.0

Katılımcıların 116'sı alkol kullanmıyor (%58), 84'ü kullanıyor (%42). 122'si sigara kullanmıyor (%61), 78'i kullanıyor (%39). Grubun alkol kullanım süresi ortalama 6.23 yıl, sigara kullanım süresi ise ortalama 5.47 yıldır (Tablo 3).

Tablo 3. Katılımcıların yaşam tarzı ve alışkanlıklarına yönelik bilgiler

	Tüm Katılımcılar (n=200)
Alkol Kullanımı	
Hiç içmedim	103 (%51.5)
Arada içiyorum	82 (%41)
İçtim bıraktım	13 (%6.5)
Düzenli olarak içiyorum	2 (%1)
Alkol Kullanım Süresi (Ortalama±SD)	6.23 ± 8.84
Sigara Kullanımı	
Hiç içmedim	106 (%53)
Bıraktım	16 (%8)
İçiyorum	78 (%39)
Sigara Paket/Yıl (Ortalama±SD)	5.47±10,48

4.1.2. Klinik Özellikler

Araştırma grubunun depresyon puanı ortalaması 9.93, yorgunluk puanı ortalaması 3.15, EDSS puanı ortalaması 1.78 ve hastalık süresi ortalaması 6.17 yıl olarak belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Katılımcıların klinik özellikleri

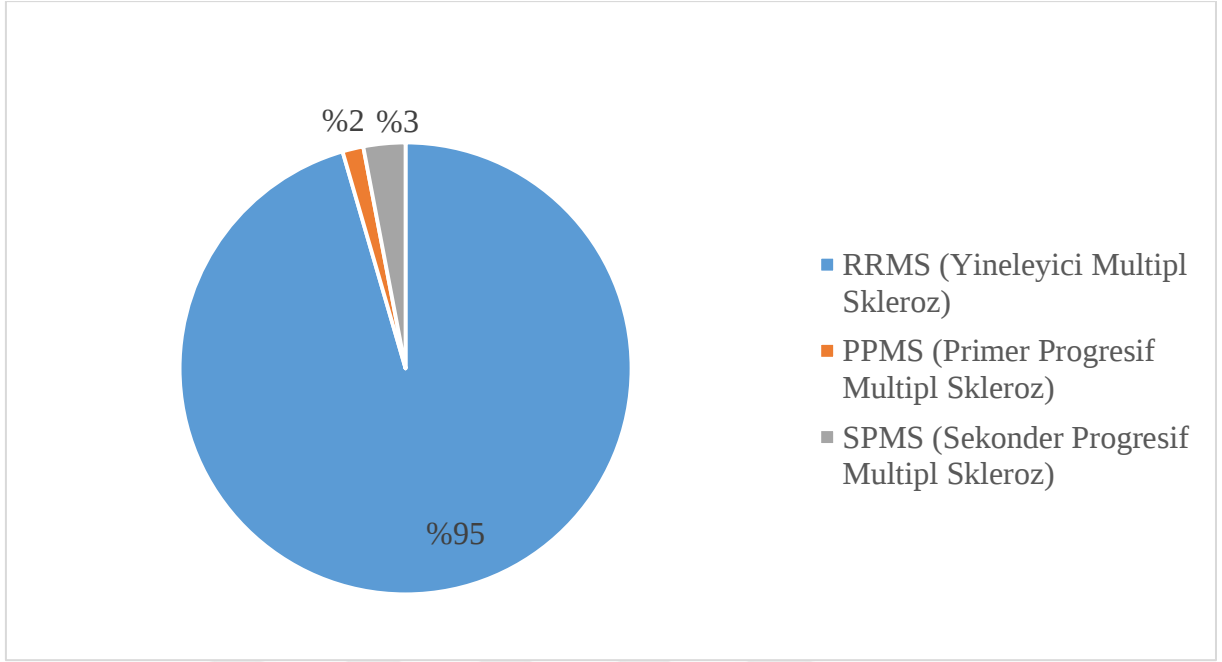
Özellikleri	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum-Maksimum
Hastalık Süresi (yıl)	6.17	4.85	5.00	0.02 – 25.00
EDSS	1.78	1.58	1.50	0.00 – 7.50
BDÖ	9.93	9.06	7.00	0.00 – 41.00
YŞÖ	3.15	1.84	2.72	0.00 – 7.00
EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği				

Bu çalışmada 178 kişinin psikiyatrik bir hastalık tanısı olmadığı (%89), 149 kişinin MS dışında başka bir kronik hastalık tanısı olmadığı görüldü (%74.5). Araştırma grubunun 138'inde yorgunluğun olmadığı (%69.0), 164'ünde depresyon olmadığı belirlendi (%82.0). 124 kişide ise hem depresyon hem de yorgunluğun olmadığı tespit edildi (%62.0) (Tablo 5).

Tablo 5. Katılımcıların diğer klinik özellikleri

Özellikleri	Sayı	%
MS ve Psikiyatrik Hastalık		
Yok	178	89.0
Var	22	11.0
MS ve Kronik Hastalık		
Yok	149	74.5
Var	35	17.5
Yorgunluk (Ortalama±S)	3.15±1.84	
Yorgunluk		
Yok	138	69.0
Var	62	31.0
Depresyon (Ortalama±S)	9.93±9.06	
Depresyon		
Yok	164	82.0
Var	36	18.0
Depresyon ve Yorgunluk Yok*	124	62.0
Depresyon veya Yorgunluk Var**	54	27.0
Depresyon ve Yorgunluk Var***	22	11.0
*BDÖ: 16.9 ve altı “Depresyon yok” ve YŞÖ: 4’ün altı “Yorgunluk yok” **BDÖ: 17.0 ve üstü “Depresyon var” veya YŞÖ: 4 ve üstü “Yorgunluk var” ***BDÖ: 17.0 ve üstü “ Depresyon var” ve YŞÖ: 4 ve üstü “Yorgunluk var”		

Araştırma grubu 191 RRMS, 6 SPMS ve 3 PPMS’li bireyden oluşmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Araştırma grubunun MS tiplerine göre dağılımı

4.2. MS’li Bireylerin Nöropsikolojik Test Değerlendirmesi

Katılımcıların SDMT, CVLT-II ve BVMT-R alt test puanları Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Katılımcıların nöropsikolojik test puanları

	Ortalama±S	Minimum-Maksimum
SDMT Toplam Doğru	47.99±12.15	14.00-73.00
CVLT-II Toplam Doğru	52.87±11.13	17.00-77.00
BVMT-R Toplam Doğru	25.10±6.53	3.00-36.00
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel		

BICAMS'ın her bir alt testi diğer alt testler ile orta düzeyde korelasyon göstermektedir (Tablo 7).

Tablo 7. Nöropsikolojik alt test puanları arasındaki ilişki

	SDMT Toplam Doğru	CVLT-II Toplam Doğru	BVMT-R Toplam Doğru
	p*	p*	p*
SDMT Toplam Doğru	1	.560 (0.001)	.650 (0.001)
CVLT-II Toplam Doğru	.560 (0.001)	1	.621 (0.001)
BVMT-R Toplam Doğru	.650 (0.001)	.621 (0.001)	1
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel			

*Pearson χ^2

4.3. Sosyodemografik Değişkenler ile Nöropsikolojik Testlerin Karşılaştırılması

4.3.1. MS'li Bireylerin Yaş, Cinsiyet ve Eğitim Yılı ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

Bu çalışmada, CVLT-II test puanı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanırken ($p<0.05$), BVMT-R ve SDMT test puanları ile cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı. Kadınların sözel bellek puanlarının (CVLT-II) erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Katılımcıların cinsiyeti ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	Cinsiyet	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	Kadın	140	48.26±12.01	0.50 (0.621)
	Erkek	60	47.33±12.54	
CVLT-II Toplam Doğru	Kadın	140	54.36±10.86	2.95 (0.004)
	Erkek	60	49.38±11.06	
BVMT-R Toplam Doğru	Kadın	140	25.36±6.54	0.87 (0.383)
	Erkek	60	24.48±6.53	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

BICAMS alt test puanları açısından, yaş ile her üç test arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon bulundu. Eğitim yılı ile BICAMS alt testleri arasında ise pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Katılımcıların yaş ve eğitim durumuna göre nöropsikolojik test puanları

	Yaş p*	Eğitim Yılı p*
SDMT Toplam Doğru	-0.432 (0.001)	0.517 (0.001)
CVLT-II Toplam Doğru	-0.310 (0.001)	0.265 (0.001)
BVMT-R Toplam Doğru	-0.358 (0.001)	0.364 (0.001)
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel		

*Pearson χ^2

4.3.2. MS'li Bireylerin Eğitim Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

Katılımcıların SDMT, CVLT-II ve BVMT-R alt test puanlarında “ortaöğrenim ve üstü” ve “ortaöğrenim altı” grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). “Ortaöğrenim ve üstü” grubun test puanları “ortaöğrenim altı” olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Katılımcıların eğitim durumuna göre nöropsikolojik test puanları

	Eğitim Durumu	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	Ortaöğrenim altı	44	37.34±10.40	-7.42 (0.001)
	Ortaöğrenim ve üstü	156	50.99±10.88	
CVLT-II Toplam Doğru	Ortaöğrenim altı	44	47.52±13.16	-3.72 (0.001)
	Ortaöğrenim ve üstü	156	54.37±10.03	
BVMT-R Toplam Doğru	Ortaöğrenim altı	44	21.02±6.79	-4.96 (0.001)
	Ortaöğrenim ve üstü	156	26.25±5.99	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

4.3.3. MS'li Bireylerin Çalışma Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

Çalışan grubun SDMT, CVLT-II ve BVMT-R alt test puanları çalışmayan gruba göre daha yüksek saptandı, ancak bu fark anlamlı değildi (Tablo 11).

Tablo 11. Katılımcıların çalışma durumu ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	Çalışma Durumu	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	Çalışmıyor	131	47.25±1.09	-1.18 (0.241)
	Çalışıyor	69	49.38±1.36	
CVLT-II Toplam Doğru	Çalışmıyor	131	52.19±1.02	-1.18 (0.239)
	Çalışıyor	69	54.15±1.20	
BVMT-R Toplam Doğru	Çalışmıyor	131	24.52±.59.0	-1.72 (0.087)
	Çalışıyor	69	26.19±.72.0	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

4.3.4. MS'li Bireylerin Gelir Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki

SDMT ve CVLT-II test puanları açısından “2000 ve altı” ve “2001 ve üstü” grupları arasında anlamlı fark olduğu ($p<0.05$), BVMT-R alt test puanları açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Gelir durumu “2001 ve üstü” olan grubun SDMT ve CVLT-II alt test puanları “2000 ve altı” olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Katılımcıların gelir durumu ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	Gelir Durumu	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	2000 ve altı	42	41.10±11.80	-4.31 (0.001)
	2001 ve üstü	158	49.81±11.60	
CVLT-II Toplam Doğru	2000 ve altı	42	49.45±13.18	-2.26 (0.025)
	2001 ve üstü	158	53.77±10.38	
BVMT-R Toplam Doğru	2000 ve altı	42	23.38±6.72	-1.93 (0.055)
	2001 ve üstü	158	25.56±6.42	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

4.3.5. MS'li Bireylerin Yaşadıkları Yer ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

SDMT, CVLT-II ve BVMT-R alt test puanlarında “il” ve “ilçe, kasaba, köy” grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Katılımcıların yaşadıkları yer ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	Yaşadığı Yer	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	il	144	48.33±12.31	0.65 (0.517)
	İlçe,kasaba,köy	56	47.09±11.78	
CVLT-II Toplam Doğru	il	144	53.56±11.16	1.41 (0.160)
	İlçe,kasaba,köy	56	51.09±10.97	
BVMT-R Toplam Doğru	il	144	25.45±6.49	1.22 (0.223)
	İlçe,kasaba,köy	56	24.20±6.61	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

4.3.6. MS'li Bireylerin Alkol Kullanımı ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

SDMT, CVLT-II ve BVMT-R alt test puanlarında “kullanan” ve “kullanmayan” grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Katılımcıların alkol kullanımı ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	ALKOL	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	Kullanan	84	51.56±10.70	3.65 (0.001)
	Kullanmayan	116	45.40±12.52	
CVLT-II Toplam Doğru	Kullanan	84	53.56±10.47	2.58 (0.011)
	Kullanmayan	116	51.09±11.33	
BVMT-R Toplam Doğru	Kullanan	84	26.80±5.81	3.20 (0.002)
	Kullanmayan	116	23.87±6.77	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

4.3.7. MS'li Bireylerin Sigara Kullanımı ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

MS'li bireylerin CVLT-II ve BVMT-R alt test puanları ile sigara paket/yıl kullanımı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. SDMT test puanları ile sigara paket/yıl kullanımı arasında negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı ($p<0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Katılımcıların sigara paket/yıl kullanımına göre nöropsikolojik test puanları

	Sigara Paket/Yıl p*
SDMT Toplam Doğru	-0.19 (0.007)
CVLT-II Toplam Doğru	-0.13 (0.066)
BVMT-R Toplam Doğru	-0.06 (0.369)
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel	

*Pearson χ^2

SDMT, CVLT-II ve BVMT-R alt test puanlarında sigara “kullanmayan” ve “kullanan” grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Katılımcıların sigara kullanımı ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	SİGARA	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	Kullanan	78	46.26±11.68	-1.62 (0.108)
	Kullanmayan	122	49.0±12.36	
CVLT-II Toplam Doğru	Kullanan	78	51.97±10.90	-0.90 (0.367)
	Kullanmayan	122	53.43±11.29	
BVMT-R Toplam Doğru	Kullanan	78	24.60±6.26	-0.86 (0.390)
	Kullanmayan	122	25.42±6.70	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

4.4. Klinik Değişkenler ile Nöropsikolojik Testlerin Karşılaştırılması

4.4.1. MS'li Bireylerde Diğer Kronik Hastalık Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

SDMT, CVLT-II ve BVMT-R alt test puanlarında “başka bir kronik hastalığı olanlar” ve “başka bir kronik hastalığı olmayanlar” arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Katılımcılarda diğer kronik hastalık durumu ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	Diğer Kronik Hastalık	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	Yok	149	47.87±12.32	-0.39 (0.694)
	Var	35	48.77±11.36	
CVLT-II Toplam Doğru	Yok	149	53.03±10.65	0.46 (0.648)
	Var	35	52.09±12.16	
BVMT-R Toplam Doğru	Yok	149	25.50±6.39	1.36 (0.175)
	Var	35	23.83±7.05	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

4.4.2. MS'li Bireylerde Psikiyatrik Hastalık Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

SDMT, CVLT-II ve BVMT-R alt test puanlarında psikiyatrik hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Katılımcılarda psikiyatrik hastalık varlığı ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	Psikiyatrik Hastalık Durumu	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	Yok	178	47.98±12.25	-0.01 (0.995)
	Var	22	48.00±11.57	
CVLT-II Toplam Doğru	Yok	178	52.75±10.88	-0.43 (0.671)
	Var	22	53.82±13.23	
BVMT-R Toplam Doğru	Yok	178	25.20±6.49	0.63 (0.530)
	Var	22	24.27±6.92	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

4.4.3. MS'li Bireylerin Yeti Yitimi Düzeyleri ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

SDMT, CVLT-II ve BVMT-R alt test puanlarında, EDSS “4’ün altı” ve “4 ve üstü” grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). EDSS puanı “4’ün altı” olan grubun BICAMS alt test puanları “4 ve üstü” olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Katılımcıların yeti yitimi düzeyi ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	EDSS	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	<4	180	49.48±11.32	5.60 (0.001)
	≥4	20	34.55±11.33	
CVLT-II Toplam Doğru	<4	180	54.18±10.17	5.36 (0.001)
	≥4	20	41.00±12.60	
BVMT-R Toplam Doğru	<4	180	25.75±6.09	4.42 (0.001)
	≥4	20	19.25±7.57	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

4.4.4. MS'li Bireylerin Hastalık Süresi ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

MS'li bireylerin hastalık süresi ile SDMT ve CVLT-II alt test puanları arasında negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı ($p<0.05$). BVMT-R alt test puanları ile korelasyon saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Katılımcıların hastalık süresine göre nöropsikolojik test puanları

	Hastalık Süresi p*
SDMT Toplam Doğru	-0.18 (0.009)
CVLT-II Toplam Doğru	-0.14 (0.048)
BVMT-R Toplam Doğru	-0.07 (0.349)
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel	

*Pearson χ^2

SDMT, CVLT-II ve BVMT-R alt test puanlarında hastalık süresi “5 yıl ve altı” ve “5 yıl üstü” grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Katılımcıların hastalık süresi ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	Hastalık Süresi	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	≤5 yıl	103	49.16±11.67	1.41 (0.161)
	>5yıl	97	46.74±12.58	
CVLT-II Toplam Doğru	≤5yıl	103	52.91±10.37	0.06 (0.950)
	>5yıl	97	52.81±11.95	
BVMT-R Toplam Doğru	≤5yıl	103	25.25±7.02	0.34 (0.735)
	>5yıl	97	24.94±6.00	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

4.4.5. MS’li Bireylerde Yorgunluk Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

SDMT puanları açısından “Yorgunluk var” ve “Yorgunluk yok” grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Yorgunluğu olmayan grubun SDMT puanları, yorgunluğu olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. CVLT-II ve BVMT-R alt test puanları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Katılımcıların yorgunluk durumu ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	Yorgunluk Durumu	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	Yorgunluk yok	138	49.67±11.67	2.99 (0.003)
	Yorgunluk var	62	44.23±12.45	
CVLT-II Toplam Doğru	Yorgunluk yok	138	52.79±10.22	-0.14 (0.887)
	Yorgunluk var	62	53.03±13.03	
BVMT-R Toplam Doğru	Yorgunluk yok	138	25.51±6.23	1.32 (0.189)
	Yorgunluk var	62	24.19±7.13	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

4.4.6. MS'li Bireylerde Depresyon Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

SDMT, CVLT-II ve BVMT-R alt test puanlarında “depresyon yok” ve “depresyon var” grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Katılımcıların depresyon durumu ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	Depresyon Durumu	Sayı	Ortalama±S	p*
SDMT Toplam Doğru	Depresyon yok	164	48.26±11.77	0.67 (0.502)
	Depresyon var	36	46.75±13.85	
CVLT-II Toplam Doğru	Depresyon yok	164	52.95±11.01	0.22 (0.829)
	Depresyon var	36	52.50±11.83	
BVMT-R Toplam Doğru	Depresyon yok	164	25.18±6.37	0.38 (0.703)
	Depresyon var	36	24.72±7.30	
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel				

*Bağımsız gruplarda t testi

4.4.7. MS'li Bireylerin Depresyon ve Yorgunluk Durumları ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

Katılımcıların BDÖ puanları ile SDMT, CVLT-II ve BVMT-R test puanları arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. YŞÖ puanları ile SDMT ve BVMT-R puanları arasında negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı ($p<0.05$). YŞÖ ile CVLT-II test puanları arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Katılımcıların depresyon ve yorgunluk durumuna göre nöropsikolojik test puanları

	BDÖ p*	YŞÖ p*
SDMT Toplam Doğru	-0.05 (0.489)	-0.24 (0.001)
CVLT-II Toplam Doğru	-0.05 (0.502)	-0.78 (0.271)
BVMT-R Toplam Doğru	-0.01 (0.937)	-0.14 (0.043)
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel		

*Pearson χ^2

4.5. MS’li Bireylerin Hastalık Süresi ile Yeti Yitimi Düzeyleri Arasındaki İlişki

MS’li bireylerin hastalık süresi ile EDSS puanları arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r=0.25$; $p<0.05$). Hastalık süresi “5 yıl üstü” olanlarda yeti yitimi düzeyi “5 yıl ve altı” olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Katılımcıların hastalık süresi ve yeti yitimi düzeyi arasındaki ilişki

Hastalık Süresi	EDSS ≥ 4		EDSS < 4		Toplam	p#
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	n (%)	
>5 yıl	17	17.5	80	82.5	97 (100.0)	0.001
≤ 5 yıl	3	2.9	100	97.1	103 (100.0)	
Toplam	20	10.0	180	90.0	200 (100.0)	

#Ki-Kare Testi

4.6. MS’li Bireylerin Yorgunluk ile Yeti Yitimi Düzeyleri Arasındaki İlişki

MS’li bireylerin YŞÖ ile EDSS puanları arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı ($r= 0.37$; $p<0.05$). Yorgunluk puanları, EDSS puanı “4 ve üstü” olanlarda “4’ün altı”nda olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Yaş ile YŞÖ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 26).

Tablo 26. Katılımcıların yorgunluk ve yeti yitimi düzeyi arasındaki ilişki

	Var*		Yok**		Toplam	p#
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	n (%)	
EDSS ≥4	11	55.0	9	45.0	180 (100.0)	0.014
EDSS <4	51	28.3	129	71.7	20 (100.0)	
Toplam	62	31.0	138	69.0	200 (100.0)	
* YŞÖ: 4 ve üstü “Yorgunluk var” ** YŞÖ: 4’ün altı “Yorgunluk yok”						

#Ki-Kare Testi

4.7. MS’li Bireylerin Hastalık Süresi ile Depresyon Durumu Arasındaki İlişki

Depresyon puanları, hastalık süresi “5 yıl ve altı” olanlarda “5 yıl üstü” olanlara göre daha yüksek saptandı (Tablo 27).

Tablo 27. Katılımcıların hastalık süresi ile depresyon durumu arasındaki ilişki

Hastalık Süresi	Var*		Yok**		Toplam	p#
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	n (%)	
>5 yıl	15	15.5	82	84.5	97 (100.0)	0.365
≤5 yıl	21	20.4	82	79.6	103 (100.0)	
Toplam	36	18.0	164	82.0	200 (100.0)	
*BDÖ: 17.0 ve üstü “Depresyon var” **BDÖ: 16.9 ve altı “Depresyon yok”						

#Ki-Kare Testi

4.8. MS’li Bireylerin Hastalık Süresi ile Yorgunluk Durumu Arasındaki İlişki

MS’li bireylerin hastalık süresi ile yorgunluk puanları arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r=0.17$; $p<0.05$). Yorgunluk puanları, hastalık süresi “5 yıl üstü” olanlarda “5 yıl ve altı” olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 28).

Tablo 28. Katılımcıların hastalık süresi ile yorgunluk durumu arasındaki ilişki

Hastalık Süresi	Var*		Yok**		Toplam	p#
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	n (%)	
>5 yıl	37	38.1	60	61.9	97 (100.0)	0.034
≤5 yıl	25	24.3	78	75.7	103 (100.0)	
Toplam	62	31.0	138	69.0	200 (100.0)	
* YŞÖ: 4 ve üstü “Yorgunluk var” ** YŞÖ: 4’ün altı “Yorgunluk yok”						

#Ki-Kare Testi

4.9. MS’li Bireylerde Yorgunluk ve Depresyon Durumu ile Nöropsikolojik Test Puanları Arasındaki İlişki

Katılımcıların YŞÖ ile BDÖ puanları arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı ($r=0.51$; $p<0.05$). Gruplar arasında SDMT puanları açısından anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). CVLT-II ve BVMT-R alt test puanları açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 29).

Tablo 29. Katılımcılarda depresyon ve yorgunluk durumu ile nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki

	SDMT		CVLT-II		BVMT-R	
	F	p#	F	p#	F	p#
Depresyon ve yorgunluk yok*	3.771	0.025	0.002	0.998	0.606	0.547
Depresyon ya da yorgunluk var**						
Depresyon ve yorgunluk var***						
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi, CVLT-II: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü, BVMT-R: Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel *BDÖ: 16.9 ve altı “Depresyon yok” ve YŞÖ: 4’ün altı “Yorgunluk yok” **BDÖ: 17.0 ve üstü “Depresyon var” veya YŞÖ: 4 ve üstü “Yorgunluk var” ***BDÖ: 17.0 ve üstü “Depresyon var” ve YŞÖ: 4 ve üstü “Yorgunluk var”						

Tek Yönlü Anova

5. TARTIŞMA

5.1. MS'li Bireylerde Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada güçlü psikometrik özelliklere sahip BICAMS tercih edilmiştir. Çünkü bu batarya bilişsel bozulmayı ayırt etmede iyi düzeyde ayırıcılık sağlayan alt testleri içermektedir. Bilişsel bozulma, BICAMS'ın 3 alt testinden 1 ya da daha fazlasında performansta bozulma olarak tanımlanmaktadır (75). Literatürde bu bataryanın MS'te bilişsel bozulmayı yüksek duyarlılık ve özgüllük ile saptadığı MACFIMS ve BRB-N ile karşılaştırılarak gösterilmiştir (75, 102). Ayrıca bataryanın bilişsel bozulmayı ayırt etmedeki gücünün esas olarak SDMT'yi kapsamına bağlı olduğu belirtilmiştir. Örneğin; MS'te sık kullanılan PASAT, ayırt ediciliği yüksek testler arasında gösterilmesine rağmen (102), hem uygulanan kişi hem de uygulayıcı için daha zor bir testtir. SDMT, fonksiyonel gerilemenin güçlü bir yordayıcısı (128) ve serebral entegrasyonun hassas ölçütü olarak (72, 162) gelecekte yeti yitiminin bileşeni olarak PASAT'ın yerini alacak gibi görünmektedir. Yine de SDMT'nin avantajlarına rağmen öncelikle görsel işleme hız testi olduğunu ve belleğin bazı yönlerini içerdiğini akılda tutmak gerekmektedir. Bizim çalışmamızda SDMT ile CVLT-II, SDMT ile BVMT-R, CVLT-II ile BVMT-R arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgular Öztürk ve ark. (66), çalışma sonuçlarına benzerdir. Ayrıca bulgularımız birbiriyle ilişkili farklı bilişsel alanları ölçen BICAMS alt testleri arasındaki tutarlılığı göstermekte olup, bu bataryanın bilişsel durumu değerlendirmede güvenilir ve özgül bir araç olduğunu kanıtlamaktadır.

BICAMS normatif veri çalışmalarında, popülasyonun özelliklerine göre grupların puan ortalamaları farklılık göstermektedir. İtalyan örnekleminin BICAMS puanları (163), benzer yaş aralığında olan ABD örneklemine göre daha yüksek iken benzer eğitim yılı ortalamasına sahip, ancak daha genç olan Çek örneklemine göre (75) daha düşüktür (yaş ort: 34.0-38.9). Çalışma grubumuzun yaş ortalaması 36.53 ± 9.73 , eğitim yılı ortalaması 11.98 ± 12.50 'dir. BICAMS'ın Türkçe geçerlik çalışmasına göre grubumuzun yaş ortalaması biraz daha genç (36.5-37.5), eğitim düzeyi ise biraz daha düşüktür (11.9-13.9). Bulgular karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki BICAMS alt test ortalamaları daha yüksektir. Kültürel, eğitimsel ve çeviri farklılıklarını dikkate alarak topluma uygun bir şekilde yapılan geçerlilik çalışmaları bu tür farklılıklara açıklık getirebilir (164).

Bataryaların uygulanması değerlendirildiğinde, MACFIMS ve BRB-N oldukça zaman almaktadır ve deneyimli bir nöropsikolog tarafından yapılmalıdır (75, 102). BICAMS'ın olumlu yönleri; günlük klinik uygulamadaki kolaylığı, hiçbir özel ekipmana (kalem, kağıt ve

kronometre dışında) gerek duyulmaması, uygulama süresinin 15 dakika olması ve nöropsikoloji alanında uzman olmayan sağlık profesyonelleri tarafından uygulanabilirliğidir. Literatürde BICAMS'ın mevcut kaynaklar kısıtlı olduğunda daha kapsamlı bir batarya yerine geçerli bir alternatif oluşturabileceği ifade edilmektedir (102). MS'te bilişsel bozulmayı inceleyen yeni çalışmalar ve batarya karşılaştırmalarının bu konuyu aydınlatacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada demografik değişkenlerin bilişsel işlevler üzerine etkisi incelendiğinde, BICAMS test puanları ile yaş arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur. Bilişsel bozulmayı inceleyen bir meta-analize göre (1983-1997), yaş ve hastalık ilerledikçe bilişsel performansın düşmesi beklenmektedir (134). Çalışmamızda BICAMS ile eğitim yılı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon gösterirken ortaöğrenim ve üstü olan grup ortaöğrenim altı olan gruptan tüm alt testlerde daha iyi performans göstermiştir. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak literatürde, MS'li bireylerden eğitim seviyesi yüksek, daha genç ve çalışan kişilerin BICAMS performanslarının, daha yaşlı, çalışmayan kişilere göre daha iyi olduğu belirtilmiştir (101). Sonuçlarımızda çalışan kişilerin çalışmayan kişilere göre daha iyi performans gösterdikleri ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Literatürde bilişsel işlevler üzerinde demografik ve klinik değişkenler ile ilgili olarak farklı etki düzeyleri ifade edilmiştir. Bir meta-analizde (1983-2007), yaş ve cinsiyetin tüm bilişsel alanlarda düzenleyici olduğu, hastalık süresi, yeti yitimi ve eğitim düzeyinin temel etken olmadığı ileri sürülmüştür (93). Smerbeck ve ark. (165) 2017'de yayınlanan çalışmasında, yaş ve eğitim yılının BICAMS performansı üzerinde önemli ve anlamlı birer yordayıcı olduğunu, ancak cinsiyetin anlamlı bir yordayıcı olmadığını göstermiştir. Bazı araştırmacılar, eğitim yılının SDMT ve CVLT-II puanı (2.4) üzerinde BVMT-R'den (1.0) daha etkili olduğunu tespit etmiştir (101). Başka bir çalışmada ise eğitim düzeyi ile CVLT-II arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken, BVMT-R ve SDMT ile korelasyon saptanmamıştır (74). Bizim çalışmamızda eğitim yılı en güçlü korelasyonu SDMT, daha sonra BVMT-R ve CVLT-II ile göstermiştir. Eğitim yılının CVLT-II ile güçlü korelasyon göstermemesinin nedeni, diğer çalışmayla karşılaştırıldığında, çalışma grubumuzun ortalama eğitim yılının daha düşük olması ve performans anksiyetesi gibi karıştırıcı faktörler olabilir. İtalyan popülasyonu ile yapılan BICAMS normatif veri çalışmasında, kadınlar erkeklerden daha iyi CVLT-II (sözel öğrenme/bellek) performansı göstermiştir (163). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak CVLT-II puanları açısından cinsiyetler arasında fark olduğu, kadınların sözel bellek puanlarının

erkeklerden daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamızla uyumlu olarak kadınların sözel belleklerinin daha iyi olduğu, bunun yanında organizasyon ve uzamsal bellek görevlerinde, stratejilerini sözel bellek aracılığıyla oluşturdukları gösterilmiştir (166-168).

Bizim çalışmamızda gelir durumunun etkisi değerdendirildiğinde, “2001 ve üstü” gelir düzeyi olanların “2000 ve altı” olan gruba göre SDMT ve CVLT-II puanlarının yüksek olduğu, BVMT-R puanlarında ise gruplar arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Bu farklılığın bilgi işleme ve sözel bellek testinde olması, görsel bellek testinde olmaması yaş ve eğitim düzeyi gibi karıştııcı faktörlerden kaynaklanabilir. MS’li bireyler yaşadıkları yere göre karşılaştırıldığında “il” ve “ilçe, kasaba, köy” grupları arasında bilişsel performanslar açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışma sonuçlarımızda, sigara kullanımı ile SDMT performansları arasında negatif yönde zayıf ilişki bulunurken diğeri iki testte anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sigara kullanan ile kullanmayan gruplar arasında bilişsel test performansları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. MS’li bireylerde sigara kullanımı ve bilişsel bozulma arasındaki ilişkiyi BRB-N ile inceleyen bir çalışmada, ağır sigara kullanımı olanlarda içmeyenlere göre alt testlerin tümünde anlamlı fark saptanmasa da sigara içen grupta bilişsel bozulma anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (169). Bu farklı bulgu çalışmamızın tasarımındaki farklılıklar ile açıklanabilir. Çalışmamıza alınan hasta sayısı diğeri çalışmaya göre oldukça yüksek olmakla birlikte, çalışma grubu, sigara maruziyet süresi, ne kadar önce bıraktığı ve hafif-ağır içme durumu gibi alt gruplara ayrılmamıştır. Çalışmamızda hastaların alkol kullanımıyla ilgili detaylı ve gerçekçi bilgilere ulaşamadığımız için alkolün bilişsel işlevler üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak değerdendirilememiştir.

Çalışma grubumuz, başka bir kronik hastalık ya da psikiyatrik hastalık tanısı bulunma durumuna göre değerdendirildiğinde bilişsel performansları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Psikiyatrik hastalığa ya da başka bir kronik hastalığa sahip olan hastaların tümü tedavilerine devam etmekteydi. Gruplar arasında fark bulunmaması hastaların tedaviden beklenen faydayı sağladığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda hastalık süresi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki değerdendirildiğinde, SDMT ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon bulundu ancak hastalık süresi “5 yıl ve altı” olan grup ile “5 yıl üstü” olan grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Achiron ve ark. (82) çalışmasında, hastalık süresi “5 yıl ve altı” olanlar ile “5 yıl üstü” olanlar arasında

bilişsel performans (PASAT) açısından fark olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda benzer sonucun ortaya çıkmamasının nedeni, çalışma grubumuzun daha genç ve yeti yitimi düzeyinin düşük olması ya da kullanılan ilaçlar gibi diğer karıştırıcı faktörler olabilir. Daha uzun süreli çalışmalara bakıldığında Amato ve ark. (131) tarafından, MS'li bireylerin 10 yılda bilişsel bozulma düzeyinde bir artış olduğu göstermiştir. Bir meta-analizde ise hastalık süresi ve yeti yitiminin öncelikle bellek ve öğrenme performansı üzerinde düzenleyici olduğu ileri sürülmüştür (93). Daha uzun hastalık süresi kriter alındığında MS'li bireyler arasındaki bilişsel fark daha açık gösterilmiştir. MS'li bireyler MACFIMS ile değerlendirildiğinde, daha uzun hastalık süresi olanların bilişsel bozulma oranının daha fazla olduğu, hatta bu etkinin yaşın etkisinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (75). BICAMS uygulanan bir çalışmada ise hastalık süresi 10 yıl ve üzeri olanların %62'sinde, 10 yıldan az olanların %50'sinde bilişsel bozulma olduğu tespit edilmiştir (101). Bu doğrultuda boylamsal çalışmalara ya da daha uzun hastalık süresine sahip MS'li bireyler ile yapılacak kesitsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda hastalık süresi ile SDMT ve CVLT-II arasında negatif yönde zayıf korelasyon saptanırken, BVMT-R ile korelasyon saptanmamıştır. Literatürde bilişsel durumun hastalık süresi ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bazı araştırmacılar BICAMS test puanları ile hastalık süresi arasında ilişki olmadığı sonucuna ulaşmıştır (170). Başka çalışmalarda ise bilişsel bozulmanın hastalık süresinden çok yaş, eğitim düzeyi, yeti yitimi düzeyi ve hastalık tipinin etkisinden kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (75, 131). Örneğin; Ruggieri ve ark. (135), EDSS skoru ≤ 3.5 olan RRMS'li bireylerde bilişsel gerileme ile hastalık süresi arasında ilişki olduğunu, ancak bunun EDSS puanından bağımsız olmadığını belirtmektedir.

Hastalık süresi ve yeti yitimi düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, hastalık süresi ile EDSS puanları arasında pozitif yönde zayıf korelasyon bulunmuştur. Hastalık süresi "5 yıl üstü" olanların yeti yitimi düzeylerinin "5 yıl ve altı" olan gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. MS'te görülen bilişsel yetersizlik ya da bozulma ile beyindeki tutulumlar, hastalık gidişi, yeti yitimi, hastalık süresi arasındaki ilişkinin açık olmadığı, MS'li bireylerin bilişsel profilleri arasında görülen bireysel farkların net bir sonuca ulaşmayı güçleştirdiği düşünülmektedir. Bu bilgilerin ışığında, hastalar yaş, cinsiyet, eğitim, hastalık öncesi bilişsel rezerv açısından eşleştirilerek, bilişsel işlevler üzerinde etkili faktörlerin birlikte etkisinin araştırılması; kullanılan ilaçlar, duygu durum gibi faktörlerin daha ayrıntılı incelenmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte hasta vizitlerinde ilk tanı anından itibaren hastanın

bilişsel durumu MS'e spesifik bataryalarla değerlendirilmeli, yıllar içindeki değişim hastanın özelinde değerlendirilmelidir.

5.2. MS'li Bireylerde Depresyon, Yorgunluk ve Yeti Yitiminin Bilişsel İşlevler Üzerindeki Etkisi

Literatürde yeti yitimi düzeyi yüksek olan MS'li bireylerin düşük olanlara göre bilişsel performansının daha kötü olduğuna dair bulgular vardır. Bir çalışmada, EDSS 3'ün altında olanların üstünde olanlara göre BICAMS alt test performanslarının tümünde daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca EDSS puanı 1 puan arttıkça SDMT puanının 5.9, BVMT-R 2.3 ve CVLT II'nin 3.7 puan azaldığı bulunmuştur (101). Patti ve ark (170), EDSS 4 ve altında olan MS'li bireylere BRB-N uyguladıkları çalışmada, bilişsel bozulma olan grubun EDSS puanının bozulma olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu saptamıştır. Prakash ve ark. (93) tarafından yapılan meta-analizde, EDSS skoru 4 ve üstü olan RRMS'li bireylerin bilişsel test puanlarının 4'ün altında olanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bilişsel bozulma ılımlı klinik yeti yitimi olan ($EDSS \leq 3.5$) RRMS'li bireylerde bile görülebilmektedir (135). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda EDSS puanı "4 ve üstü" olan grubun "4'ün altı" olan gruba göre bilişsel test puanlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca EDSS "4 ve üstü" olan grubun "4'ün altı" olan gruba göre yorgunluk puanlarının anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bashki ve ark. (16), yorgunluğun varlığı ve şiddetinin (YŞÖ), EDSS puanı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada, YŞÖ hem EDSS hem de BDÖ ile korelasyon göstermiştir, ancak yaş, hastalık süresi, klinik gidiş ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (145). Bu sonuçlarla uyumlu olarak çalışmamızda YŞÖ'nün hem EDSS hem de BDÖ ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyonu bulunmuştur. Yaş ve hastalık süresi ile yorgunluk puanı arasında ise anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak yorgunluğun hastalık süresi "5 yıl üstü" olanlarda "5 yıl ve altı" olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. MS'li bireyler yeti yitiminin getirdiği güçlüklerle baş etmek zorunda kalmaktadır, bu durum psikolojik ve fiziksel yorgunluğu arttırmaktadır. Yaş ve hastalık süresinin ilerlemesi doğrudan etkili görünmese de yorgunluk ve depresyon belirtilerini arttırabilir. Bu çalışmada RRMS dışındaki MS alt tiplerinin temsiliyeti yetersiz olduğu için yorgunluk, hastalık gidişini etkileyen etmenler arasında net olarak değerlendirilememiştir.

Sandi ve ark. (76), yorgunluk (MYEÖ) ile bilişsel performans (BICAMS) arasında negatif yönde zayıf korelasyon olduğunu göstermiştir. En güçlü korelasyonun bilgi işleme hızını ölçen SDMT ile olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda MS'li bireylerin YŞÖ ile

BICAMS'ın iki alt testi arasında (SDMT ve BVMT-R) negatif yönde zayıf korelasyon bulundu, en güçlü korelasyonu SDMT ile gösterdi. Bu bulgular, MS'te en sık bozulan alanlar olan, dikkat/konsantrasyon, bilgi işleme hızı gibi işlevler üzerinde yorgunluğun anlamlı etkisi olarak değerlendirilebilir.

MS'te yorgunluk çalışmalarında YŞÖ için farklı kesme puanları kullanılmıştır. 4 ve üzeri olmasının genellikle şiddetli yorgunluğa işaret ettiği ifade edilmektedir (158). Örneğin; kesme puanı olarak 4.6 kullanılarak 145 MS'li bireyin %70'inde yorgunluk tespit edilmiştir (145). Çalışmamızda MS'li bireylerde yorgunluğun varlığı, YŞÖ puanı 4 ve üstü olarak değerlendirildiğinde katılımcıların %31'inde yorgunluk görülmüştür. MS'li bireylerin bilgi işleme hızını inceleyen bir çalışmada “4 ve altı” yorgunluk olmayan, “5 ve üstü” yorgunluk olan grup olarak belirlenmiştir (171). Krupp'a göre ise 3'ün üstündeki puanlar şiddetli yorgunluğu temsil etmektedir (172). Andreasen ve ark. (171), yorgun olan MS'li bireylerin yorgun olmayanlara göre daha yavaş bilgi işleme hızına sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar ile tutarlı olarak çalışmamızda, yorgunluğu olan ile olmayan gruplar arasında sadece SDMT performansları açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. Ayrıca yorgunluğu olan grubun test performansının yorgunluğu olmayan gruptan anlamlı olarak daha kötü olduğu saptanmıştır. Varsayımsal olarak yorgunluğun hastaların bilişsel becerileri üzerinde olumsuz etkileri olabileceği iddia edilse de son çalışmalar bilişsel durum ile subjektif yorgunluk arasında anlamlı ilişki olmadığını göstermektedir (74, 76, 173).

BICAMS ile bilişsel durumu, BDÖ ve Beck Anksiyete Ölçeği ile duygu durumu değerlendirilen MS'li bireylerin sağlıklılara göre daha yüksek depresyon ve anksiyete düzeyine sahip oldukları gösterilmiş, ancak BICAMS ile depresyon ve anksiyete düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (73). 550 RRMS'li bireyin BRB-N sonuçlarına göre, bilişsel bozulma olanlar ve olmayan gruplar arasında depresyon puanları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca şiddetli depresyon puanına sahip kadınların oranının erkeklerden daha fazla olduğu saptanmıştır (170). Bu bulgularla tutarlı olarak çalışmamızda kadınların depresyon puanları erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. BDÖ ile BICAMS puanları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca bilişsel performanslar açısından depresyonu olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak MS'li bireylerin hastalık süresi ile depresyon durumu değerlendirildiğinde, depresyon puanlarının, hastalık süresi “5 yıl ve altı” olanlarda “5 yıl üstü” olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kronik hastalık ile bilişsel, duygusal, davranışsal, sosyal ve fiziksel bileşenlerin

ilişkisi hastalık süresince değişmektedir (62, 131, 139). Hastalığın erken dönemlerinde kişinin hastalığa uyumunu etkileyen faktörlerle baş etmede güçlük yaşaması olası görünmektedir.

Kroencke ve ark. (149), MS'li bireyleri YŞÖ ile değerlendirdiği çalışmada, depresyonun ve yeti yitiminin yorgunluğun anlamlı birer yordayıcısı olduğunu rapor etmiştir. Yorgunluğun farklı değişkenlerle ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada, yorgunluk ilişkili diğer belirtilerin (ağrı, depresyon, uyku, yaşam kalitesi...vs) eşlik etmesi durumu ikincil yorgunluk, eşlik etmemesi durumu birincil yorgunluk olarak tanımlanmıştır (171). Bu çalışmalar dikkate alınarak; depresyon ve yorgunluk belirtilerinin bir arada olması, sadece birinin olması ya da ikisinin de olmaması durumunda bilişsel işlevler üzerindeki etkisi incelenmiştir. SDMT performansları açısından anlamlı farklılık bulunurken, diğer alt test puanı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu analizi yapma gereğinin nedeni yorgunluk ve depresyonun sıklıkla içiçe geçmiş halde olması, kimi zaman ayırt edilememesi ve birinin diğerini perdeleyebilme potansiyelidir. Ancak alt testlerden sadece birinde anlamlı fark bulunmasının nedeni, yorgunluğu ve depresyonu ölçen araçların yanı sıra karıştırıcı değişken olabilecek hastalıkla ilişkili diğer belirtilerin ölçülmemesi olabilir. Bunun yanında bilişsel işlevler daha kapsamlı bir batarya ile değerlendirildiğinde daha ayrıntılı ve güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

MS ilişkili yorgunluğu ayırt etmede kullanılan ölçme araçlarından YŞÖ ve MYEÖ'nün güvenilir araçlar olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (145). Ancak bu çalışmalara göre yorgunluğun fiziksel boyutunun mu bilişsel boyutunun mu öncelikli olarak kötüleştigi net değildir. MYEÖ, yorgunluğun fiziksel, bilişsel ve sosyal boyutlarını içermektedir. Yorgunluğun kişinin günlük aktiviteleri üzerindeki etkisini daha iyi gösterebilir. YŞÖ ise genel bir yorgunluk skoru verir ve daha çok yorgunluğun fiziksel boyutuna odaklanmaktadır. Zaman içinde stabilitesi olan, iç tutarlılığı yüksek ve klinik değişkenlere duyarlıdır. Bu farklı ölçme araçları, yorgunluğun belli alanlarını ve tedaviden beklenen faydayı değerlendirmek için yararlı olabilir (149, 174).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada MS'li bireylerin bilişsel işlevleri üzerinde yeti yitimi ve yorgunluk düzeyinin olumsuz yönde etkisi olduğu, depresyonun anlamlı etkisinin bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Yorgunluğun depresyon ve yeti yitimi düzeyi ile ilişkili olduğu, yaş ve hastalık süresi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Ancak hastalık süresi 5 yıldan fazla olanlarda yorgunluğun daha yüksek oranda olduğu, hastalık süresi 5 yıldan az olanlarda ise depresyonun daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Daha genç, çalışan, eğitim seviyesi ve gelir durumu yüksek olmanın daha iyi bilişsel performansla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca kadınların sözel bellek/öğrenme testi performansının erkeklerden daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu bulguları geliştirmek için ilerleyen zamanlarda yeni çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışma, uygulanması kısa zaman alan ve güçlü psikometrik özelliklere sahip BICAMS ile bilişsel işlevleri değerlendirerek MS'in klinik pratiğinde bir alternatif sunması, bilişsel işlevler ile klinik değişkenler arasındaki ilişkinin anlaşılması yönünde literatüre katkı sağlamaktadır. BICAMS, benzeri çalışmalara göre daha geniş MS popülasyonunda uygulanmıştır.

Çalışmamızda hastalık süresi daha uzun olanların yeti yitimi düzeyinin de daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durumun MS'in ilerleyici seyrinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte hastalık süresi ile bilişsel performans arasında anlamlı ilişki olmadığı, ılımlı yeti yitimi olanların (EDSS <4) daha yüksek olanlara göre bilişsel performanslarının daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Yaş, yeti kaybı düzeyi ve hastalık seyri gibi karıştırıcı etmenler yüzünden tek başına hastalık seyrinin bilişsel bozulmayı yordadığını iddia etmek mümkün değildir. Daha uzun hastalık süresine ve daha yüksek yeti yitimi düzeyine sahip, geniş MS popülasyonu ile yapılacak boylamsal çalışmalar bu konunun aydınlatılmasını sağlayacaktır. Elde ettiğimiz veriler hastalığın erken dönemlerinde tedaviye başlamanın yeti yitimini ve bilişsel bozulmayı önlemede çok önemli olduğu fikrini desteklemektedir.

SPMS ve PPSM'li bireyin temsiliyetinin az olması çalışmanın sınırlılıklarındandır. İlerleyen çalışmalarda bu sayı arttırılırsa literatüre daha fazla veri sağlanacaktır. Depresyon ve yorgunluk sıklığının literatürle uyumlu olarak bulunmaması, çalışma grubunun yeti yitimi düzeyi ve hastalık süresinin düşük olmasından kaynaklandığı düşüncesini akla getirmektedir. Ayrıca bunun diğer sebepleri; hastaların devam etmekte olan tedavilerine uyumunun yüksek olması, sağlık ekibi tarafından doğru bilgilendirilmeleri, yaşam kalitesini arttıracak etkinliklere katılmaları olabilir. Bu çalışmada kullanılan ölçekler açısından bakıldığında bazı sınırlılıklar söz konusu olabilir. Örneğin; yorgunluğun farklı boyutlarını ve ilişkili etmenleri (ağrı, uyku,

yaşam kalitesi vb.) değerlendiren araçlar birlikte kullanılabilir. Araştırmalarda ölçeklerin yanına başka testlerin eklenmesi daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Ölçeklerin geçerlik ve güvenirlik çalışmaları olsa da anlaşılmasında kültürlerarası farklılıklar yaşanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle Türkiye’de MS popülasyonuna uygun ölçeklerin geliştirilmesi hastaların doğru değerlendirilmesini sağlayabilir.

Bilişsel işlevler, yorgunluk ve depresyon arasındaki ilişki oldukça karmaşık ve etkileşimlidir. Yorgunluk ve depresyonun eşlik etmesi var olan bilişsel yetersizlik ya da bozulma ile baş etmeyi güçleştirmektedir. Nöropsikolojik değerlendirme araçları gibi hızlı tarama araçlarının uygulanmasına rağmen bilişsel işlevlerdeki ince değişiklikler tanımlanamayabilir. Hastanın subjektif ifadesi ya da klinik olarak bilişsel bozulmanın gerçek bir bozulma olup olmadığı, yorgunluk ve depresyonun eşlik edebileceği göz önüne alınarak, bilişsel bozulmanın nöropsikolojik testler uygulayarak objektif şekilde tespit edilmesi gerekmektedir.

7. **KAYNAKÇA**

1. Tullman MJ. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2013;19(2 Suppl): S15-20.
2. Merritt HH, Rowland LP, Pedley TA, Merritt's neurology. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
3. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, Neurology in clinical practice. Elsevier Health Sciences, 2012.
4. Hall JE, Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 12. bs.(Çev. Ed. Berrak Çağlayan Yeğen). 2013, Elsevier/Nobel Tıp Kitabevleri.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648): 1502-17.
6. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7(12): 1139-51.
7. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128(Pt 11): 2705-12.
8. Amato M, Zipoli V. Clinical management of cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of current evidence. *Int MS J* 2003;10(3): 72-83.
9. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41(5): 692-96.
10. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006;245(1-2): 41-6.
11. Amato MP, Langdon D, Montalban X, Benedict RH, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol* 2013;260(6): 1452-68.
12. Özakbaş S. Multipl sklerozda özürlülüğün değerlendirilmesi. *Noro Psikiyatr Ars* 2008;1(45): 6-9.
13. Langdon D, Amato M, Boringa J, Brochet B, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Mult Scler J* 2012;18(6): 891-98.
14. Ozakbas S, Yigit P, Cinar BP, Limoncu H, et al. The turkish validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) battery. *BMC Neurol* 2017;17(1): 208.

15. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003;9(3): 219-27.
16. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000;6(3): 181-5.
17. Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ. Jean-Martin Charcot: the father of neurology. *Clin Med Res* 2011;9(1): 46-9.
18. Mayıs 7, 2018; Available from: <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/>.
19. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006;27(1): 17-21.
20. Boru UT, Tasdemir M, Guler N, Ayik ED, et al. Prevalence of multiple sclerosis: door-to-door survey in three rural areas of coastal Black Sea regions of Turkey. *Neuroepidemiology* 2011;37(3-4): 231-5.
21. Recep A, Selen İlhan A, Planci Y, Yapici Z, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the north Caucasus region of Turkey: door-to-door epidemiological field study. *Noro Psikiyatr Ars* 2012;49: 272-75.
22. Çelik Y, Birgili Ö, Kiyat A, Güldiken B, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. *Balkan Med J* 2011;2011(2).
23. Dean G, Aksoy H, Akalin T, Middleton L, et al. Multiple sclerosis in the turkish-and greek-speaking communities of cyprus: a united nations (UNHCR) bicomunal project. *J Neurol Sci Turk* 1997;145(2): 163-68.
24. Milanov I, Topalov N, Kmetski T. Prevalence of multiple sclerosis in Gypsies and Bulgarians. *Neuroepidemiology* 1999;18(4): 218-22.
25. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V, Ashtari F. Prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Neuroepidemiology* 2006;27(1): 39-44.
26. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476(7359): 214-9.
27. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2013;13(12 Suppl): 3-9.
28. Chari DM. Remyelination in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007;79: 589-620.

29. Compston A. The pathogenesis and basis for treatment in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106(3): 246-48.
30. Racke MK. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2009;12(4): 215.
31. Legroux L, Arbour N. Multiple sclerosis and T lymphocytes: an entangled story. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015;10(4): 528.
32. Pankratz S, Ruck T, Meuth SG, Wiendl H. CD4+ HLA-G+ regulatory T cells: molecular signature and pathophysiological relevance. *Hum Immunol* 2016;77(9): 727-33.
33. Nikbin B, Bonab MM, Khosravi F, Talebian F. Role of B cells in pathogenesis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007;79: 13-42.
34. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(13): 938-52.
35. Akyıldız EÜ, Sav AM. Myelin hastalıkları. *Türk Patoloji Derg* 2013;10(1-2).
36. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012;11(2): 157-69.
37. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(4): 443-6.
38. Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(4): 519-26.
39. Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2017;30(3): 216-21.
40. Rocca MA, De Meo E, Amato MP, Copetti M, et al. Cognitive impairment in paediatric multiple sclerosis patients is not related to cortical lesions. *Mult Scler* 2015;21(7): 956-9.
41. Rocca MA, Absinta M, Amato MP, Moiola L, et al. Posterior brain damage and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2014;82(15): 1314-21.
42. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4(5): 281-88.

43. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, Polman CH, et al. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Mult Scler* 2011;17(9): 1098-106.
44. Shaw C, Chapman C, Butzkueven H. How to diagnose multiple sclerosis and what are the pitfalls. *Intern Med J* 2009;39(12): 792-9.
45. Lovblad KO, Anzalone N, Dorfler A, Essig M, et al. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(6): 983-9.
46. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72(9): 800-5.
47. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017;389(10076): 1336-46.
48. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2): 292-302.
49. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Lab Invest* 2001;81(3): 263-81.
50. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61(11): 1528-32.
51. Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133(Pt 7): 1914-29.
52. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2002;104(3): 168-71.
53. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000;47(6): 831-5.
54. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3): 278-86.
55. Compston A. Jean-Martin Charcot on 'Sclerose en plaques' multiple sclerosis. *Adv Clin Neurosci Rehabil* 2005;5: 28-29.
56. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, 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 N Y Acad Sci* 1965;122(1): 552-68.
57. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3): 227-31.
 58. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1): 121-7.
 59. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58(6): 840-6.
 60. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016;15(3): 292-303.
 61. Goldstein EB, Bilişsel psikoloji. Kaknüs Yayınları, 2013.
 62. Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ, Jaffin SK, et al. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2010;290(1-2): 75-9.
 63. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2011;24(3): 244-9.
 64. Langdon D. Cognitive impairment in multiple sclerosis—recent advances and future prospects. *Eur Neurol Rev* 2010;5: 69-72.
 65. Jefferies K. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Adv Psychiatr Treat* 2006;12(3): 214-20.
 66. Oztürk O, Cinar BP, Ozakbas S. Utilization of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis during treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2015;357: e314-e15.
 67. Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253: i10-i15.
 68. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11): 1444-52.
 69. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, et al. The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Mult Scler* 2006;12(6): 787-93.

70. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12(4): 549-58.
71. Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: assessment, imaging, and risk factors. *J Rehabil Res Dev* 2006;43(1): 63-72.
72. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, Hojnacki D, et al. Psychometrics and normative data for the multiple sclerosis functional composite: replacing the PASAT with the symbol digit modalities test. *Mult Scler* 2010;16(2): 228-37.
73. O'Connell K, Langdon D, Tubridy N, Hutchinson M, et al. A preliminary validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) tool in an Irish population with multiple sclerosis (MS). *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(6): 521-5.
74. Walker LA, Osman L, Berard JA, Rees LM, et al. Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): canadian contribution to the international validation project. *J Neurol Sci* 2016;362: 147-52.
75. Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RH. Cross cultural validation of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) and the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol* 2012;26(7): 1186-200.
76. Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, et al. The Hungarian validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(6): 499-504.
77. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41(5): 685-91.
78. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990;28(5): 597-613.
79. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(9): 1144-50.

80. Sanfilipo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66(5): 685-92.
81. Calabrese M, Gajofatto A, Gobbin F, Turri G, et al. Late-onset multiple sclerosis presenting with cognitive dysfunction and severe cortical/infratentorial atrophy. *Mult Scler* 2015;21(5): 580-9.
82. Achiron A, Polliack M, Rao SM, Barak Y, et al. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(5): 744-9.
83. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur J Neurol* 2007;57(4): 193-202.
84. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986;8(5): 503-42.
85. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: Bellek ve dikkatin ölçülmesi. *Şizofreni dizisi* 1999;2(4): 132-52.
86. Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology* 1993;7(3): 364.
87. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell D, Seward J, Gonzales C, et al. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis a regional analysis. *Neurology* 1992;42(7): 1291-91.
88. Deluca J, Leavitt VM, Chiaravalloti N, Wylie G. Memory impairment in multiple sclerosis is due to a core deficit in initial learning. *J Neurol* 2013;260(10): 2491-6.
89. Tanör ÖÖ, Öktem sözel bellek süreçleri testi.(Öktem-SBST) el kitabı. 2011, Türk Psikologlar Derneği.
90. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992;255(5044): 556-59.
91. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000;4(11): 417-23.
92. Doğutepe Dinçer E, Karakaş S. Nöropsikolojik dikkat testleri arasındaki ilişkilerin modellenmesi. 2008.

93. Prakash RS, Snook EM, Lewis JM, Motl RW, et al. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2008;14(9): 1250-61.
94. DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH. Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993;50(3): 301-4.
95. Mariani C, Farina E, Cappa S, Anzola G, et al. Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: a follow-up study with magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1991;238(7): 395-400.
96. Rao SM, A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. Milwaukee, Medical College of Wisconsin, 1990.
97. Costa SL, Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti ND. Information processing speed in multiple sclerosis: past, present, and future. *Mult Scler* 2017;23(6): 772-89.
98. Lengenfelder J, Bryant D, Diamond BJ, Kalmar JH, et al. Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21(3): 229-38.
99. Coo H, Hopman W, Edgar C, McBride E, et al. The paced auditory serial addition test: to what extent is it performed as instructed, and is it associated with disease course? *Mult Scler* 2005;11(1): 85-89.
100. LaPointe LL, Maitland CG, Blanchard AA, Kemker BE, et al. The effects of auditory distraction on visual cognitive performance in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 2005;25(2): 92-94.
101. Giedraitienė N, Kizlaitienė R, Kaubrys G. The BICAMS battery for assessment of lithuanian-speaking multiple sclerosis patients: relationship with age, education, disease disability, and duration. *Med Sci Monit* 2015;21: 3853.
102. Niccolai C, Portaccio E, Goretti B, Hakiki B, et al. A comparison of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis and the brief repeatable battery in multiple sclerosis patients. *BMC Neurol* 2015;15(1): 204.
103. Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10(7): 948-56.
104. Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA. A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: speed matters. *J Neurol Sci* 2008;267(1-2): 129-36.

105. Benton A, Tranel D. Visuo-perceptual, visuo-spatial, and visuo-constructive disorders. New York, Oxford University Press, 1993: 165-213.
106. DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, et al. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20(3): 376-90.
107. Vleugels L, Lafosse C, van Nunen An, Nachtergaele S, et al. Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Mult Scler J* 2000;6(4): 241-54.
108. Milner D, Goodale M, The visual brain in action. Oxford University Press, 2006.
109. Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A, Charlier M, et al. Visuo-perceptual impairment in MS patients: nature and possible neural origins. *Mult Scler J* 2001;7(6): 389-401.
110. Benedict RH. Integrating cognitive function screening and assessment into the routine care of multiple sclerosis patients. *CNS Spectr* 2005;10(5): 384-91.
111. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15(1): 2-8.
112. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13(1): 81-6.
113. O'Brien A, Gaudino-Goering E, Shawaryn M, Komaroff E, et al. Relationship of the multiple sclerosis neuropsychological questionnaire (MSNQ) to functional, emotional, and neuropsychological outcomes. *Arch Clin Neuropsychol* 2007;22(8): 933-48.
114. Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990;47(1): 94-97.
115. Buschke H, Fuld PA. Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology* 1974;24(11): 1019-25.
116. Smith A, Symbol digit modalities test manual. Los Angeles, Western Psychological Services, 1982.
117. Gronwall D. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977;44(2): 367-73.
118. Bever Jr C, Grattan L, Panitch H, Johnson K. The brief repeatable battery of neuropsychological tests for multiple sclerosis: a preliminary serial study. *Mult Scler J* 1995;1(3): 165-69.
119. Benton AL, Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual. Oxford University Press, USA, 1994.

120. Delis DC, Kramer J, Kaplan E, Ober BA, CVLT-II: California verbal learning test: adult version. Psychological Corporation, 2000.
121. Benedict R, Brief visuospatial memory test-revised: professional manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources. 1997, Inc.
122. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH, Delis-Kaplan executive function system (D-KEFS). Psychological Corporation, 2001.
123. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 2012;11(5): 467-76.
124. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122 (Pt 5): 871-82.
125. Rao S. The cognitive function study group of the national multiple sclerosis society. A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin 1990.
126. Boringa J, Lazeron RH, Reuling IE, Ader H, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001;7(4): 263-67.
127. Eshaghi A, Riyahi-Alam S, Roostaei T, Haeri G, et al. Validity and reliability of a persian translation of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Clin Neuropsychol* 2012;26(6): 975-84.
128. Vanotti S, Smerbeck A, Benedict RH, Caceres F. A new assessment tool for patients with multiple sclerosis from spanish-speaking countries: validation of the brief international cognitive assessment for MS (BICAMS) in Argentina. *Clin Neuropsychol* 2016;30(7): 1023-31.
129. Polychroniadou E, Bakirtzis C, Langdon D, Lagoudaki R, et al. Validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) in Greek population with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9: 68-72.
130. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005;20(8): 967-81.
131. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001;58(10): 1602-06.

132. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13(8): 1004-10.
133. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, de Groot V, et al. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004;63(2): 335-9.
134. Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Arch Clin Neuropsychol* 2000;15(2): 115-36.
135. Ruggieri R, Palermo R, Vitello G, Gennuso M, et al. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS $\leq$ 3.5. *Acta Neurol Scand* 2003;108(5): 323-26.
136. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2004;49(3): 157-63.
137. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002;16(3): 381-97.
138. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Bender WI, et al. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology* 1999;13(4): 546-56.
139. Gilchrist AC, Creed FH. Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1994;38(3): 193-201.
140. Mohr DC, Goodkin DE, Gatto N, Van der Wende J. Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997;3(4): 254-8.
141. Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14(5): 691-724.
142. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, et al. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999;13(3): 434-46.
143. Guidelines MSCfCP, Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis: clinical practice guidelines. The Council, 1998.
144. Zifko UA. Management of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Drugs* 2004;64(12): 1295-304.

145. Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002;8(6): 523-6.
146. Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother* 2010;10(9): 1437-47.
147. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46(10): 1121-3.
148. Krupp L, Coyle P, Doscher C, Miller A, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995;45(11): 1956-61.
149. Kroenke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler J* 2000;6(2): 131-36.
150. Magistrale G, Pisani V, Argento O, Incerti CC, et al. Validation of the world health organization disability assessment schedule II (WHODAS-II) in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;21(4): 448-56.
151. Patti F. Treatment of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21(11): 1679-99.
152. Pardini M, Uccelli A, Grafman J, Yaldizli O, et al. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(9): 1035-7.
153. Woods SP, Delis DC, Scott JC, Kramer JH, et al. The california verbal learning test—second edition: test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and alternate forms. *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21(5): 413-20.
154. Parmenter BA, Testa SM, Schretlen DJ, Weinstock-Guttman B, et al. The utility of regression-based norms in interpreting the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16(1): 6-16.
155. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, et al. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao brief repeatable neuropsychological battery and the minimal assessment of cognitive function in MS. *Mult Scler* 2009;15(9): 1077-84.

156. Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31(1): 5-19.
157. Chan A. Review of common management strategies for fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;1(2): 23-31.
158. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, et al. The validity and reliability of the fatigue severity scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res* 2007;30(1): 81-5.
159. Öner N, Türkiye'de kullanılan psikolojik testler: bir başvuru kaynağı. Boğaziçi Üniversitesi Eğitim Fakültesi, 1996.
160. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4: 561-71.
161. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. *Psikoloji dergisi* 1989;7(23): 3-13.
162. Ponsford J, Kinsella G. Attentional deficits following closed-head injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992;14(5): 822-38.
163. Goretti B, Niccolai C, Hakiki B, Sturchio A, et al. The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. *BMC Neurol* 2014;14(1): 171.
164. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, et al. Brief international cognitive assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol* 2012;12: 55.
165. Smerbeck A, Benedict RH, Eshaghi A, Vanotti S, et al. Influence of nationality on the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol* 2017: 1-9.
166. Frings L, Wagner K, Unterrainer J, Spreer J, et al. Gender-related differences in lateralization of hippocampal activation and cognitive strategy. *Neuroreport* 2006;17(4): 417-21.
167. Sunderaraman P, Blumen HM, DeMatteo D, Apa Z, et al. Task demand influences relationships among sex, clustering strategy, and recall: 16-word versus 9-word list learning tests. *Cogn Behav Neurol* 2013;26(2): 78.

168. Weiss EM, Ragland JD, Brensinger CM, Bilker WB, et al. Sex differences in clustering and switching in verbal fluency tasks. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12(4): 502-09.
169. Özcan ME, Ince B, Bingöl A, Ertürk S, et al. Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10: 1715.
170. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler* 2009;15(7): 779-88.
171. Andreasen AK, Spliid P, Andersen H, Jakobsen J. Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010;17(2): 212-18.
172. Krupp LB, *Fatigue in multiple sclerosis: a guide to diagnosis and management*. Demos Medical Publishing, 2004.
173. Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, Munschauer F, et al. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *Clin Neuropsychol* 2010;24(7): 1131-45.
174. Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2016;135: 399-423.

EKLER

Ek-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Katılacağınız bu çalışma bilimsel bir araştırma olup, Dokuz Eylül Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans tezi kapsamında Doç. Dr. Ayfer DAYI danışmanlığında Psk. Pınar YİĞİT tarafından yürütülmektedir. Araştırmanın adı “*Multipl Skleroz Hastalarının Bilişsel Fonksiyonlarının ve Bilişsel Fonksiyonlar ile Depresyon Yorgunluk ve Engellilik Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi*” dir.

Multipl skleroz (MS); ilerleyici nörolojik bozuklukla seyirli, patogeneğinde demiyelinizasyon ve akson kaybının rol aldığı kronik otoimmün nörodejeneratif bir hastalıktır.

Bu çalışmanın amacı MS hastalığında bilişsel bozulmanın (zihnin işleyişindeki aksaklıklar) ne oranda görüldüğünün saptanmasıdır. Bunun yanı sıra bilişsel bozuklukların depresyon ve yorgunluk ile ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

Bu anket çalışmasına 18-55 yaş aralığında olan MS hastaları katılmaktadır.

Çalışma gözlemsel bir çalışma niteliğindedir. Çalışma kapsamında katılımcılara herhangi bir laboratuvar işlemi/tedavi/girişim/ilaç uygulaması yapılmayacaktır. Çalışma kapsamında gönüllülerin yaş, cinsiyet, sosyodemografik özellikleri (eğitim bilgileriniz, çalışma durumunuz) çalışma formuna kaydedilecektir. Eğer siz MS hastası iseniz bu bilgilere ek olarak bilişsel değerlendirmeniz için size tıbbi müdahale gerektirmeyen ve MS hastalığına özel bazı testler uygulanacaktır. Sizden beklenen, bu sorulara eksiksiz ve doğru cevap vermenizdir. Çalışma kapsamında size herhangi bir müdahale yapılmaması sebebi ile karşılaşılabileceğiniz herhangi bir risk mevcut değildir.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle **size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.** Ayrıca bu araştırma kapsamındaki değerlendirmeler için **sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir şekilde ücret istenmeyecektir.**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğine bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda herhangi bir cezaya ya da yaptırıma neden olmayacaktır ve bu nedenle hiçbir hakkınızı kaybetmeyeceksiniz.

Bu araştırmaya katıldığınız takdirde kaydedeceğimiz **size ait veriler gizlilik kurallarına uygun olarak saklanacak ve sonuçlar yayınlandığında kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.** Ancak veriler araştırmanın kalitesini denetleyen etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalayarak siz ve yasal temsilciniz tıbbi bilgilerinizin bu şartlar altında kullanılmasına izin vermektediresiniz.

Verdiğiniz bilgiler tamamen gizlidir ve başka hiçbir kimse ile paylaşılmayacaktır. Sadece araştırma amacı ile kullanılacaktır. Anket üzerindeki bilgileri doldurmak için sadece gerekli olduğuunda sizinle yeniden iletişime geçilebilecektir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi yeni bir gelişme olduğuunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışmanın koordinatör araştırıcı olan **Psikolog Pınar YİĞİT**'e araştırma süresince ulaşabilirsiniz. (E-mail: **pinar.yigitpy@gmail.com**)

Bu anket çalışmasının sonuçları MS hastalarında bilişsel bozulma sıklığının ve hastalarda depresyonun ve yorgunluğun bilişsel bozulma ile olan ilişkisinin saptanması amacıyla kullanılacaktır. Sonuçlar araştırma yayınlarında, yayın bildirilerinde ve özetlerde yayınlanacaktır.

Katılımınız için ve çalışmamıza vereceğiniz katkıdan dolayı çok teşekkür ederiz.

Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakabileceğimi biliyorum. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Tarih ve İmza:	Araştırma Ekibinde Yer Alan ve Yetkin Bir Araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Tarih ve İmza:
Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin, Adı-Soyadı: Tarih ve İmza:	Gerekliyse Yasal Temsilci Adı Soyadı, Adı-Soyadı: Tarih ve İmza:

Ek-2. Veri Toplama Formu

EK 4 “MULTİPL SKLEROZ (MS) HASTALARININ BİLİŞSEL FONKSİYONLARININ VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR İLE DEPRESYON YORGUNLUK VE ENGELLİLİK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ”	
VERİ TOPLAMA FORMU	
Tarih: / /	
Gönüllü Adı: Gönüllü Soyadı:	
TELEFON BİLGİLERİ	
Ev: /	Cep: /

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER				
1.Cinsiyet ☐ Erkek ☐ Kadın	2.Doğum Tarihi: / /		3.Yaş:	
4.Öğrenim Durumu	☐ Okur-Yazar değil	☐ Okur-Yazar	☐ İlköğretim	
	☐ Ortaöğretim	☐ Lise	☐ Yükseköğretim	
5.Toplam kaç yıl eğitim gördünüz? yıl				
6. Mesleği	☐ Çalışmıyor	☐ Emekli	☐ İşçi	☐ Esnaf
	☐ Kamu Personeli	☐ Ev Hanımı	☐ Diğer	
7.Evde sizin dışınızda kaç kişi yaşamaktadır? kişi				

8.Ailenin Aylık Gelir Düzeyi	☐ Gelirimiz yok	☐ 500 TL ve altında	☐ 501 TL ve 1.000 TL arası
	☐ 1001 TL ve 2.000 TL arasında	☐ 2.001 TL ve 3.000 TL arasında	
	☐ 3.001 ve üzerinde	☐ Belirtmek istemedi	
9.Yaşanılan Yer	☐ Büyük şehir/Metropol	☐ Kasaba/Küçük şehir	
	☐ Köy/Kırsal	☐ Bilgi yok	
ALİŞKANLIKLAR			
10. Alkol alışkanlığınızı değerlendiriniz. (Tüm hayatınız boyunca ki.)	☐ Hiç kullanmadım	☐ Arada bir içiyorum yıldır içiyorum.	☐ İçtim bıraktım.yıldır içmiştim. ☐ Düzenli olarak yıldır içiyorum.
11. Sigara kullandınız mı ya da kullanıyor musunuz?	☐ Hiç içmedim	☐ Bıraktım, yıl günde adet kullandım.	☐ İçiyorum, yıldır günde adet.
MEVCUT HASTALIKLAR			
12.Kronik bir hastalığınız var mı?	☐ Evet		☐ Hayır
	Evet ise nelerdir? Yazınız.		
13.Tedavi uygulanıyor mu? (12.soru evet ise)	☐ Evet		☐ Hayır

Ek-3. Sembol Sayı Modaliteleri Testi-Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

SDMT - 2011																																							
Adı Soyadı: _____ Tarih: _____ Yaş: _____ Eğitim Durumu (yıl): _____					Kılavuz <table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">+</td><td style="padding: 5px;">)</td><td style="padding: 5px;">÷</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">1</td><td style="padding: 5px;">2</td><td style="padding: 5px;">3</td><td style="padding: 5px;">4</td><td style="padding: 5px;">5</td><td style="padding: 5px;">6</td><td style="padding: 5px;">7</td><td style="padding: 5px;">8</td><td style="padding: 5px;">9</td> </tr> </table>					(	÷	┌	┐	└	>	+	)	÷	1	2	3	4	5	6	7	8	9												
(	÷	┌	┐	└	>	+	)	÷																															
1	2	3	4	5	6	7	8	9																															
Süre: _____ Toplam yanıt: _____		Doğru sayısı: _____ Yanlış sayısı: _____																																					
Test																																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">÷</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>										(	└	÷	(	┌	>	÷	┐	(	>	÷	(	>	(	÷															
(	└	÷	(	┌	>	÷	┐	(	>	÷	(	>	(	÷																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">)</td><td style="padding: 5px;">)</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>										┐	>	(	÷	└	>	┌	(	÷	>	÷	┐	┌	)	)															
┐	>	(	÷	└	>	┌	(	÷	>	÷	┐	┌	)	)																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">+</td><td style="padding: 5px;">)</td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">+</td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">)</td><td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">+</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>										┐	└	+	)	(	┌	+	┐	)	└	÷	÷	┌	┐	+															
┐	└	+	)	(	┌	+	┐	)	└	÷	÷	┌	┐	+																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">+</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">)</td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">┐</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>										÷	┐	└	(	>	┐	(	└	>	+	÷	)	┌	>	┐															
÷	┐	└	(	>	┐	(	└	>	+	÷	)	┌	>	┐																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">)</td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">+</td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">+</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">)</td><td style="padding: 5px;">(</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>										÷	└	)	┌	>	+	┐	└	÷	┌	+	÷	÷	)	(															
÷	└	)	┌	>	+	┐	└	÷	┌	+	÷	÷	)	(																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">+</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">+</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">)</td><td style="padding: 5px;">┐</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>										>	÷	+	÷	┌	>	┐	÷	(	+	÷	└	>	)	┐															
>	÷	+	÷	┌	>	┐	÷	(	+	÷	└	>	)	┐																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">)</td><td style="padding: 5px;">+</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">+</td><td style="padding: 5px;">)</td><td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">></td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>										÷	)	+	÷	┌	+	)	└	(	÷	÷	(	┐	┌	>															
÷	)	+	÷	┌	+	)	└	(	÷	÷	(	┐	┌	>																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">(</td><td style="padding: 5px;">></td><td style="padding: 5px;">÷</td><td style="padding: 5px;">+</td><td style="padding: 5px;">┌</td><td style="padding: 5px;">└</td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">┐</td><td style="padding: 5px;">÷</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>										└	÷	(	>	┐	÷	(	>	÷	+	┌	└	┐	┐	÷															
└	÷	(	>	┐	÷	(	>	÷	+	┌	└	┐	┐	÷																									

Ek-4. Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü (CVLT-II)

A Listesi Aninda Serbest Hatirlama (Immediate Free Recall) 1.Deneme

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

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

2.Deneme

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

3. ve 4.Denemeler

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

5. Deneme

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

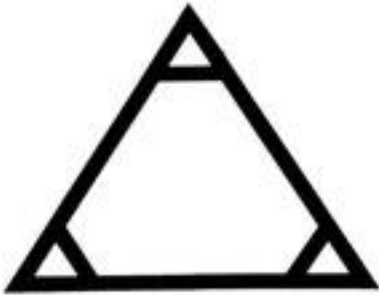
Tüm yanıtın, hatırlandıkları sıra ile, kelimesi kelimesine kaydedildi. İlk ve sonraki denemelerin sonunda (Yani denek 15 saniye süreyle hiç yanıt vermediklerinde ya da daha fazla kelime hatırlamadığını söylediğinde) sadece bir kez teşvik edici bir söz söyleyin (örneğin "Daha başka?").

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

CVLT-II - Turkey/Turkish - Version of 31 Aug 12 - Mapl Institute.
ID6626 / CVLT-II_AU1.0_tur-TR.doc

Window
Windows'

Ek-5. Kısa Viziospasyal Bellek Testi Güncel (BVM-T-R)



Ek-6. Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ)

YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ (YŞÖ)							
Bu ölçek, doktorunuzun MS'e bağlı yorgunluğun sizi nasıl etkilediğini değerlendirmek için kullanacağı bir derecelendirme sistemidir. Lütfen aşağıdaki soruları geçtiğimiz hafta boyunca kendinizi nasıl hissettiğinizi düşünerek değerlendirin. Her soru için 1'den 7'ye kadar bir rakamı işaretleyin. Belirtilen ifadeyle tamamen hemfikirsanız 7, bu ifadeye hiçbir şekilde katılmıyorsanız 1 rakamını işaretleyin. Lütfen tüm soruları yanıtlayın.							
Geçtiğimiz hafta boyunca:	1	2	3	4	5	6	7
1. Yorgun olduğumda motivasyonum düşüyordu.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. Egzersiz yapınca yorgunluğum artıyordu.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. Çabucak yoruluyordum.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4. Yorgunluk fiziksel faaliyetlerimi engelliyordu.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5. Yorgunluktan dolayı birçok sorun yaşadım.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6. Yorgunluğumdan dolayı fiziksel faaliyetlerime devam edemiyordum.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7. Yorgunluktan dolayı bazı görevlerimi ve sorumluluklarımı yerine getiremedim.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8. Yorgunluk beni en çok kısıtlayan üç belirtiden biriydi.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
9. Yorgunluk; iş, aile ve sosyal hayatımı engelliyordu.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Ek-7. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ
Bu form son bir hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.
☐ (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
☐ (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
☐ (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
☐ (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
☐ (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
☐ (1) Gelecek için karamsarım.
☐ (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
☐ (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
☐ (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
☐ (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
☐ (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
☐ (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
☐ (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
☐ (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
☐ (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
☐ (3) Her şeyden sıkılıyorum
☐ (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
☐ (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
☐ (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
☐ (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
☐ (0) Kendimden memnunum.
☐ (1) Kendimden pek memnun değilim.
☐ (2) Kendime kızgınım.
☐ (3) Kendimden nefrete ediyorum

- ☐ (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
- ☐ (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünüyorum.
- ☐ (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
- ☐ (3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.

- ☐ (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- ☐ (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
- ☐ (2) Kendimi öldürmek isterdim.
- ☐ (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

- ☐ (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
- ☐ (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
- ☐ (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
- ☐ (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

- ☐ (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.
- ☐ (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
- ☐ (2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
- ☐ (3) Canımı sıkkan şeylere bile artık kızamıyorum.

- ☐ (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
- ☐ (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
- ☐ (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
- ☐ (3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.

- ☐ (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
- ☐ (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
- ☐ (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
- ☐ (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum

- ☐ (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
- ☐ (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
- ☐ (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
- ☐ (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

☐ (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum. ☐ (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor. ☐ (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum. ☐ (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
☐ (0) Uykum her zamanki gibi. ☐ (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum. ☐ (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum. ☐ (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
☐ (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum. ☐ (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum. ☐ (2) Her şey beni yoruyor. ☐ (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
☐ (0) İştahım her zamanki gibi. ☐ (1) Eskisinden daha iştahsızım. ☐ (2) İştahım çok azaldı. ☐ (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
☐ (0) Son zamanlarda zayıflamadım. ☐ (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim. ☐ (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim. ☐ (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
☐ (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok. ☐ (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor. ☐ (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum. ☐ (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
☐ (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok. ☐ (1) Eskisine oranla seксе ilgim az. ☐ (2) Cinsel isteğim çok azaldı. ☐ (3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

- ☐ (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
- ☐ (1) Yaptıklarımın dolayısıyla cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
- ☐ (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
- ☐ (3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.



Ek-8. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/12-21	Tarih:05.05.2016
	Doç.Dr.Ayfer DAYI'nın sorumlusu olduğu "Multipl Skleroz Hastalarının Bilişsel Fonksiyonlarının ve Bilişsel Fonksiyonlar ile Depresyon Yorgunluk ve Engellilik Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	U. Ö. T. Ü.
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/25-33	Tarih:26.10.2017
	Doç.Dr.Ayfer DAYI'nın sorumlusu olduğu "Multipl Skleroz Hastalarının Bilişsel Fonksiyonlarının ve Bilişsel Fonksiyonlar ile Depresyon Yorgunluk ve Engellilik Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi" isimli klinik araştırmaya ait 24.10.2017 tarihli araştırıcı dilekçesine ilişkin olarak; -Çalışma adının "Multipl Sklerozlu Bireylerde Bilişsel Fonksiyonlar ile Depresyon, Yorgunluk ve Yeti Yitimi Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi" olarak değiştirilmesi ile ilgili belge incelenerek bilgi edinilmiş ve uygun bulunmuştur.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Banu</i>
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Reyhan</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Nejat</i>
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Sevinç</i>
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Ayşe</i>
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Müge</i>
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılamadı</i>
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Sülen</i>
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Bilge</i>
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Katılamadı</i>
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Ayhan</i>
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Aylin</i>
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Murat</i>
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Katılamadı</i>
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Mehmet</i>

Ek-9. Özgeçmiş**ADI SOYADI**

TC Kimlik No / Pasaport No:	45043199588
Doğum Yılı:	1988
Yazışma Adresi :	Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi/Hastane İletişim Merkezi
Telefon :	05376873212
e-posta :	pinar.yigitpy@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
T.C.	Ege Üniversitesi	Edebiyat Fakültesi	Psikoloji	Lisans	2011

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
İl Sağlık Müdürlüğü	T.C.	Ordu	Ruh Sağlığı Birimi	Psikolog	2012-2013
İl Halk Sağlığı	T.C.	Ordu	Ruh Sağlığı Birimi	Psikolog	2013-2014
Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi	T.C.	İzmir	Geriatri Anabilim Dalı	Psikolog	2014-2015
Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi	T.C.	İzmir	Hastane İletişim Merkezi	Psikolog	2015-Halen

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı			
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans		
	Doktora		

	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)	MS Araştırmaları Derneği Üyeliği Herkes İçin Ruh Sağlığı (RUSAG) Derneği Üyeliği EMDR Derneği Üyeliği Türk Psikologlar Derneği Üyeliği Cinsel Terapi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Üyeliği		

ÖDÜLLER

	Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
☐			

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Ozakbas S, Turkoglu R, Tamam Y, Terzi M, Taskapilioglu O, Yucesan C, Baser HL, Gencer M, Akil E, Sen S, Turan OF, Sorgun MH, <u>Yigit P</u> , Turkes N ‘Prevalence Of And Risk Factors For Cognitive Impairment In Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Multi-center, Controlled Trial’ Multiple Sclerosis Related Disorders 2018 May; 22,70-76.
Kahraman T, Ozdogar AT, <u>Yigit P</u> , Hosgel I, Mehdiyev Z, Ertekin O, Ozakbas S ‘Feasibility of A 6-month Yoga Program To Improve The Physical And Psychosocial Status of Persons with Multiple Sclerosis and their Family Members’ Explore: The Journal of Science and Healing, 2018 Jan-Feb;14(1), 36-43.
Ozakbas, S, <u>Yigit, P</u> , Cinar Piri B, Limoncu, H, Kahraman, T, Kösehasanoğulları, G ‘The Turkish Validation Of The Brief International Cognitive Assessment For Multiple Sclerosis (BICAMS) Battery’ BMC neurology, 2017 December 6;17(1), 208.
Cinar Piri B, Kösehasanoğulları G, <u>Yigit P</u> , Ozakbas S ‘Cognitive Dysfunction In Patients With Multiple Sclerosis Treated With First-Line Disease-Modifying Therapy: A Multi-Center, Controlled Study Using The BICAMS Battery’ Neurological Sciences, 2017;38(2), 337-342.

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

Ozakbas S, Cinar BP, Kosehasanogullari G, <u>Yigit P</u> ‘Cognitive Dysfunction In Patients With Multiple Sclerosis Treated With First Line Disease Modifying Therapy’ 31 st Congress of the European
--

Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2015, 7-10 th October 2015, Barcelona, Uluslararası Hakemli Organizasyon
Ozakbas S, Cinar BP, <u>Yigit P</u> , Kahraman T ‘Three-Year Real-World Data In Fingolimod Treatment: The Effects On Cognitive Function’ 32 nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2016, 14-17 th September 2016, London, Uluslararası Hakemli Organizasyon
Ozakbas S, Kahraman T, Limoncu H, <u>Yigit P</u> ‘The Associations Between Commonly Used Walking Measures And Physical And Psychosocial Outcomes In Persons With Multiple Sclerosis’ 32 nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2016, 14-17 th September 2016, London, Uluslararası Hakemli Organizasyon
Ozakbas S, <u>Yigit P</u> , Limoncu H, Kahraman T ‘Is" Brief International Cognitive Assessment For Multiple Sclerosis" Feasible To Detect Cognitive Impairment In Everyday Clinical Practice In Multiple Sclerosis?’ 32 nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2016, 14-17 th September 2016, London, Uluslararası Hakemli Organizasyon
<u>Yigit P</u> , Özakbaş S, Limoncu H, Kahraman T, Piri Çınar B, Kösehasanoğulları G ‘Multipl Skleroz İçin Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası’nın Türkçe Geçerlilik Çalışması’ 52. Ulusal Nöroloji Kongresi, 26-30 Kasım 2016, Antalya, Uluslararası Hakemli Organizasyon
<u>Yigit P</u> , Özakbaş S, Limoncu H, Kahraman T ‘MS’te, Günlük Klinik Pratikte Bilişsel Bozukluğun Teşhis Edilmesinde BICAMS (MS İçin Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Ölçeği) Kullanışlıdır’ 52. Ulusal Nöroloji Kongresi, 26-30 Kasım 2016, Antalya, Uluslararası Hakemli Organizasyon
<u>Yigit P</u> , Özakbaş S, Kahraman T, Piri Çınar B, Kösehasanoğulları G ‘Fingolimod Tedavisinde 3 Yıllık Gerçek Yaşam Verileri: Bilişsel İşlevlere Etkisi’ 52. Ulusal Nöroloji Kongresi, 26-30 Kasım 2016, Antalya, Uluslararası Hakemli Organizasyon
Kahraman T, Özdogar A.T, <u>Yigit P</u> , Hoşgel İ, Mehdiyev Z, Ertekin Ö, Özakbas S ‘Multipl Sklerozlu Bireylerde Yoganın Yürüyüş, Denge, Yorgunluk, Depresyon, Ağrı Ve Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi’ 52. Ulusal Nöroloji Kongresi, 26-30 Kasım 2016, Antalya, Uluslararası Hakemli Organizasyon
Kahraman T, <u>Yigit P</u> , Limoncu H, Mehdiyev Z, Ertekin Ö, Özakbas S ‘Multipl Sklerozlu Bireylerde Sık Kullanılan Yürüyüş Değerlendirme Ölçekleriyle Fiziksel Ve Psikososyal Sonuç Ölçümleri Arasındaki İlişki’ 52. Ulusal Nöroloji Kongresi, 26-30 Kasım 2016, Antalya, Uluslararası Hakemli Organizasyon
Kahraman T, Özdogar A.T, <u>Yigit P</u> , Hoşgel İ, Mehdiyev Z, Ertekin Ö, Özakbas S ‘Effects Of A 6-Month Yoga Program On Physical And Psychosocial Status In Persons With Multiple Sclerosis’ 22 nd Annual Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS) Conference 2017, 4-6 th May 2017, Barcelona, Uluslararası Hakemli Organizasyon
Özdogar A.T, Kahraman T, <u>Yigit P</u> , Hoşgel İ, Ertekin Ö, Özakbas S ‘Restless Legs Syndrome And Related Factors In Persons With Multiple Sclerosis’ 22 nd Annual Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS) Conference 2017, 4-6 th May 2017, Barcelona, Uluslararası Hakemli Organizasyon
Özakbas S, Özdogar A.T, Kahraman T, <u>Yigit P</u> , Hoşgel İ, Ertekin Ö ‘Balance Related Explanatory Factors Of The Six-minute Walk Test In Persons With Multiple Sclerosis’ 22 nd Annual Rehabilitation

in Multiple Sclerosis (RIMS) Conference 2017, 4-6th May 2017, Barcelona, Uluslararası Hakemli Organizasyon

Ayan H, Ertekin Ö, Kahraman T, Yigit P, Özakbaş S ‘Balance And Gait İmpairment At The Early Stages Of Multiple Sclerosis’ 7th Joint European Committee For Treatment And Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) - Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Meeting 2017, 25-28th October 2017, Paris, Uluslararası Hakemli Organizasyon

Ozakbas S, Kahraman T, Limoncu H, Yigit P ‘The Associations Between Exercise Capacity And Cognitive Functions In Persons With Multiple Sclerosis’ 7th Joint European Committee For Treatment And Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) - Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Meeting 2017, 25-28th October 2017, Paris, Uluslararası Hakemli Organizasyon

Ozdogar A, Ertekin O, Kahraman T, Yigit P ‘Effect Of Videogame-Based Physical Activity Training In Persons With Multiple Sclerosis: A Randomised Controlled Trial’ 7th Joint European Committee For Treatment And Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) - Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Meeting 2017, 25-28th October 2017, Paris, Uluslararası Hakemli Organizasyon

Ozakbas S, Turkoglu R, Tamam Y, Yigit P ‘Frequency Of Cognitive Impairment In Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients In Turkey And Affecting Factors’ 7th Joint European Committee For Treatment And Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) - Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Meeting 2017, 25-28th October 2017, Paris, Uluslararası Hakemli Organizasyon

Ozakbas S, Yigit P, Cinar BP, Kosehasanogullari G ‘The Effect Of Fampridine Treatment On Cognition: Two Year Prospective Study’ 7th Joint European Committee For Treatment And Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) - Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Meeting 2017, 25-28th October 2017, Paris, Uluslararası Hakemli Organizasyon

Ozakbas S, Cinar BP, Yigit P, Kosehasanogullari G ‘ ‘No evidence of disease activity–cognition’ in relapsing-remitting multiple sclerosis: recommendation for an extensive assessment of disease activity’ 2017 American Academy of Neurology Annual Meeting, 23-28th April 2017, NewYork, Uluslararası Hakemli Organizasyon