



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Selim Selçuk ÇOMOĞLU

**MULTİPL SKLEROZLU HASTALARDA BEYİN
ATROFİSİ VE BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ayşe Seda EREN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2017



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Selim Selçuk ÇOMOĞLU

**MULTİPL SKLEROZLU HASTALARDA BEYİN
ATROFİSİ VE BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Seda EREN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hayat GÜVEN**

ANKARA-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum hocam Prof. Dr. S. Selçuk Çomoğlu'na,

Tezimin her aşamasında çok büyük emeği olan, tavsiyeleriyle yönlendiren, asistanlığım sırasında fikirleriyle yolumu çizmemde büyük katkısı olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Hayat Güven'e,

Asistanlığım süresince her konuda ilgi ve desteklerini hep üzerimde hissettiğim, sabır ve özveriyle tecrübelerini bize aktaran Doç. Dr. Mehmet Fevzi Öztekin'e,

Tecrübe ve bilgileriyle yanımda olan başta Fatma Avşar Ertürk olmak üzere bütün uzmanlarıma ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım, şu anda uzman olan ve asistanlık eğitimine devam eden başta Serpil Durgun ve Dilara Mermi Dibek olmak üzere tüm arkadaşlarıma,

Çalışma ve eğitim hayatının zorluklarında omuz omuza çalışmaktan büyük keyif aldığım başta Nuray Özdil olmak üzere tüm hemşire ve klinik çalışanlarına,

On üç yıldır acı, tatlı her anımda yanımda olan, desteğini her zaman hissettiğim Tuğba Narlıoğlu'na ve tüm dostlarıma,

Bugüne kadar desteklerini ve sevgilerini hiç esirgemeyen, her koşulda yanımda olan, sınırsız sevgileri, özverileri ile zoru kolaylaştıran biriciklerim annem, babam, ablam, kardeşim ve tüm güzel aileme

Sonsuz Teşekkürler...

Dr. Ayşe Seda EREN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Multiple Skleroz Tanımı.....	2
2.2 İnsidans ve Epidemiyoloji.....	3
2.3 Genetik.....	4
2.4 Etyoloji ve İmmünpatogenez.....	5
2.5 Klinik Belirti ve Bulgular.....	9
2.5.1 Duyusal Belirtiler.....	10
2.5.2 Motor Belirtiler.....	11
2.5.3 Beyinsapı Belirtileri.....	11
2.5.4 Görsel Belirti ve Bulgular.....	12
2.5.5 Serebellar Belirti ve Bulgular.....	13
2.5.6 Bilişsel ve Psikiyatrik Bulgular	13
2.5.7 Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları.....	13
2.5.8 Mesane, Barsak ve Seksüel Bozukluklar.....	14
2.5.9 Paroksizmal Bulgular ve Hareket Bozuklukları.....	15
2.5.10 Nöbet.....	15
2.5.11 Otonomik Bozukluklar.....	15
2.5.12 Ağrı	15
2.6 Klinik Seyri ve Tipleri.....	16
2.6.1 Multipl Skleroz Atağı.....	16
2.6.2 Klinik İzole Sendrom (KİS)	17
2.6.3 Radyolojik İzole Sendrom (RİS)	17

2.7 Tanı Kriterleri.....	18
2.7.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	22
2.7.2 BOS İncelemesi.....	24
2.7.3 Uyarılmış Potansiyeller.....	25
2.8 MS’de Prognoz.....	26
2.9 MS’de Ayırıcı Tanı.....	27
2.9.1 MS Varyantları.....	29
2.9.2 Overlap Sendromlar.....	29
2.9.3 Diğer Demiyelinizan Hastalıklar.....	30
2.9.4 Diğer İnflamatuvar Hastalıklar.....	31
2.10 MS’de Tedavi.....	34
2.10.1 Koruyucu Tedaviler.....	34
2.10.2 Atak Tedavisi.....	35
2.10.3 Semptomatik Tedavi ve Rehabilitasyon.....	36
2.11 Bilişsel Disfonksiyon	37
2.11.1 Dikkat.....	37
2.11.2 Hafıza.....	38
2.11.3 Yürütücü Fonksiyonlar	40
2.12 Multipl Sklerozda Bilişsel Bozukluk.....	41
2.12.1 Bilişsel Bozukluk Tedavisi.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1 Katılımcılar.....	50
3.2 Nöropsikolojik Değerlendirme.....	51
3.3 Nörogörüntüleme.....	51
3.4 İstatistiksel Analiz.....	54
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	75
6. SONUÇLAR.....	86
7. ÖZET.....	90
8. ABSTRACT.....	93
9. KAYNAKLAR.....	96

EKLER.....	123
EK-1 Multipl Skleroz'da Özürlülük Durum Ölçeği.....	123
EK-2 Stroop Testi TBAG Formu.....	128
Stroop Testi Kartları.....	129
EK-3 Rakam Erimi Testi (Düzden)	130
EK-4 Tersten Rakam Erimi Testi	131
EK-5 WAIS-R Şifre Testi	132
EK-6 Renk İzleme Testi Bölüm 1 Ön Yüzü.....	133
Renk İzleme Testi Bölüm 1 Arka Yüzü.....	134
EK-7 Renk İzleme Testi Bölüm 2 Ön Yüzü.....	135
Renk İzleme Testi Bölüm 2 Arka Yüzü.....	136
EK-8 Öktem-SBST A Testi Ön Yüzü.....	137
- Öktem-SBST A Testi Arka Yüzü.....	138
EK-9 Öktem-SBST B Testi Ön Yüzü.....	139
- Öktem-SBST B Testi Arka Yüzü.....	140
EK-10 Beck Depresyon Ölçeği.....	141
EK-11 Beck Anksiyete Ölçeği.....	142

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrofik Hormon
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomyelit
AP	: Aksiyon Potansiyeli
aPTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BAEP	: Beyin Sapı İşitsel Potansiyeller
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
EBV	: Epstein-Barr virüs
EDSS	: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği
EFNS	: Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu
EMA	: Avrupa İlaç Ajansı
FDA	: Amerikan İlaç Dairesi
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
FOV	: Field Of View
Gd	: Gadolinyum
GR	: Glukokortikoid Reseptör
HLA-II	: Human Leucocty Antijen Class II
IFN β	: İnterferon Beta
IgG	: İmmunglobulin G
IL	: İnterlökin
IMT	: İmmünmodülatuar Tedaviler
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
IVMP	: İntravenöz Metilprednizolon
İNO	: İnternükleer Oftalmopleji
İTM	: İdiyopatik Transvers Miyelit
KİS	: Klinik İzole Sendrom
KS	: Kortikosteroid

MAG	: Myelin-Associated Glycoprotein
MBP	: Miyelin Bazık Protein
MEP	: Motor Uyarılmış Potansiyel
MMT	: Mini Mental Test
MOG	: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
M-PRAGE	: Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
OKB	: Oligoklanal Bant
PAG	: Periaquaduktal Gri Madde
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
RİS	: Radyolojik İzole Sendrom
RİT	: Renk İzleme Testi
RPMS	: Relapsing Progresif Multipl Skleroz
RRMS	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SBST	: Öget Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi
SEP	: Duysal Uyarılmış Potansiyeller
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
SPMS	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TE	: Echo Time
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TGN	: Trigeminal Nevralji
TM	: Transvers Myelit
TR	: Repetition Time
USB	: Uzun Süreli Bellek
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyeller
WAIS-R	: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: MS hastalığının coğrafi dağılımı ve prevalansı.....	4
Şekil 2.2: Hastalık duyarlılığına katkıdada bulunan çevresel ve genetik faktörler.....	6
Şekil 3.1: Talamus, caudat nükleus ve lentiform nükleus hacimlerinin Cavalieri yöntemi ile ölçümü.....	52
Şekil 3.2: Korpus kallosum hacminin Cavalieri yöntemi ile ölçümü.....	53
Şekil 3.3: Hipokampus ve 3. Ventrikül hacimlerinin Cavalieri yöntemi ile ölçümü.....	53
Şekil 3.4: Total beyin parankim hacminin Cavalieri yöntemi ile ölçümü.....	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Multiple Skleroz başlangıç belirti ve bulguları.....	10
Tablo 2.2: McDonald uzamda ve zamanda yayılım MRG kriterleri	19
Tablo 2.3: Revize McDonald Tanı Kriterleri 2010.....	20
Tablo 2.4: MS’de ayırıcı tanı.....	28
Tablo 4.1: RRMS, SPMS ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.....	55
Tablo 4.2: RRMS ve SPMS hastalarının hastalık özellikleri.....	56
Tablo 4.3: RRMS, SPMS ve kontrol gruplarının nöropsikolojik test sonuçları açısından karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.4: RRMS, SPMS ve kontrol gruplarının beyin hacimleri açısından karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.5: RRMS’li hastalarda demografik ve hastalık özelliklerinin nöropsikolojik test sonuçları ile ilişkisi.....	63
Tablo 4.6: RRMS’li hastalarda demografik ve hastalık özelliklerinin beyin hacimleri ile ilişkisi.....	65
Tablo 4.7: SPMS’li hastalarda demografik ve hastalık özelliklerinin nöropsikolojik test sonuçları ile ilişkisi.....	66
Tablo 4.8: SPMS’li hastalarda demografik ve hastalık özelliklerinin beyin hacimleri ile ilişkisi.....	68
Tablo 4.9: MS’li hastalarda nöropsikolojik test sonuçları ile beyin hacimlerinin ilişkisi.....	69
Tablo 4.10: RRMS’li hastalarda nöropsikolojik test sonuçları ile beyin hacimlerinin ilişkisi.....	71
Tablo 4.11: SPMS’li hastalarda nöropsikolojik test sonuçları ile beyin hacimlerinin ilişkisi.....	73

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde Multipl Skleroz (MS)'un inflamasyon ve demyelinizasyonun yanı sıra aksonal kayıp ve nörodejenerasyon ile seyreden bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Aksonal dejenerasyon hastalığın erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkar ve ilerleme gösterir (4). Hastalığın patofizyolojisinde ilk evrelerde inflamatuvar olaylar hakimken, ilerleyen evrelerde dejeneratif süreç baskın hale gelir (5).

Hastalık ilerledikçe ve özellikle hastalığın RRMS'den SPMS'e dönüşmesi ile birlikte hastaların hem fiziksel hem de bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkilenir. MS'li hastaların %40-65'inde bilişsel bozukluk geliştiği ve bilişsel etkilenmenin hastalığın her evresinde görülebileceği bildirilmiştir (6, 7). SPMS'li hastaların bilişsel açıdan daha fazla etkilendiği bilinse de; RRMS'li hastalarda, hatta hastalığın çok erken evrelerinde klinik izole sendrom (KİS)'lu ve radyolojik izole sendrom (RİS)'lu hastalarda bile bilişsel bozukluklar bildirilmiştir (8, 10). MS'li hastalarda bilişsel etkilenmenin özellikle dikkat, bilgi işleme hızı, sözel ve görsel-uzamsal bellek ve yürütücü işlev alanlarını içerdiği saptanmıştır (11, 14).

Nörogörüntüleme incelemelerinde hastalığın ilerlemesine koşut olarak demyelinizan lezyon yükündeki artışın yanı sıra beyin ve spinal kord yapılarında atrofi geliştiği izlenir. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'lerine atrofi olarak yansıyan nörodejeneratif süreç, hastalığa bağlı kalıcı özrürlüklerin gelişmesinde önemli bir rol oynar. Özellikle subkortikal gri madde atrofisinin bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Beyin ve spinal kord görüntülemeleri bir yandan hastalığın aktivitesi ve tedavi yanıtları için bir gösterge olurken, bir yandan da motor ve bilişsel özrürlükler için bir belirteç olarak kabul edilmektedir (15).

Çalışmamızda RRMS ve SPMS'li hastalarda bilişsel işlevlerin incelenmesi, hipokampus, lentiform ve kaudat nükleuslar, talamus, korpus kallosum, 3. ventrikül ve total beyin parankim hacimlerinin belirlenmesi; RRMS ve SPMS'li hastalarda bilişsel işlevler ile ölçümleri yapılan beyin bölgelerinin atrofisi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Multiple Skleroz Tanımı

Multipl skleroz, inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize kronik, otoimmün bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. MS merkezi sinir sistemindeki myelinli aksonları hedef alarak çeşitli derecelerde akson ve myelin hasarına neden olur (16).

Multipl skleroz yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmakla birlikte 1800'lü yılların ilk yarısına ilişkin bilgi olmaması MS'in nispeten yeni bir hastalık olduğu şeklinde yorumlanır. Oysa MS'i düşündüren bilgilere daha erken yıllarda da rastlanır. St Lidwina of Schiedam da 18 yaşında yineleyici bir nörolojik hastalık ortaya çıkmıştır ve tablo kuvvetle MS'i düşündürmektedir. Bunu 1824 de Oliver'in bildirisi izler. Bundan kısa bir süre sonra Carswell (1838) patolojik anatomi atlasında bir MS olgusu sunmuştur. İzleyerek Cruveilhier, klinik olgu sunumlarıyla birlikte MS'in tüm patolojik tanımını atlasta basmıştır. Frerichs, Valentiner, Turck, Rokitansky ve Rindfleisch konuya önemli katkılarda bulunmuşlardır. 1866 da Vulpian tanımlanan bu patolojik tabloya 'sclérose en plaque' adını önermiştir. Jean Martin Charcot Multipl Skleroz'un farklı ve özgün bir tablo olduğu konusunda en önemli rolü oynamış; aynı zamanda hastalığın klinik spektrumunu ve histolojik görünümünü de tanımlamış olup inflamasyon ve myelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir (17). 1954 yılında MS için ilk kez doğru tanı kriterleri Millar ve Allison tarafından oluşturulmaya çalışılmış ve definite (kesin) MS, probable (muhtemel) MS ve possible (mümkün) MS olmak üzere MS üç gruba ayrılmıştır. İlerleyen yıllarda görüntüleme, immünoloji ve diğer temel bilim alanlarındaki gelişmelerle değişik tiplerde demiyelinizan/dismiyelinizan hastalıkların tanımlanması sağlanmıştır (17, 18).

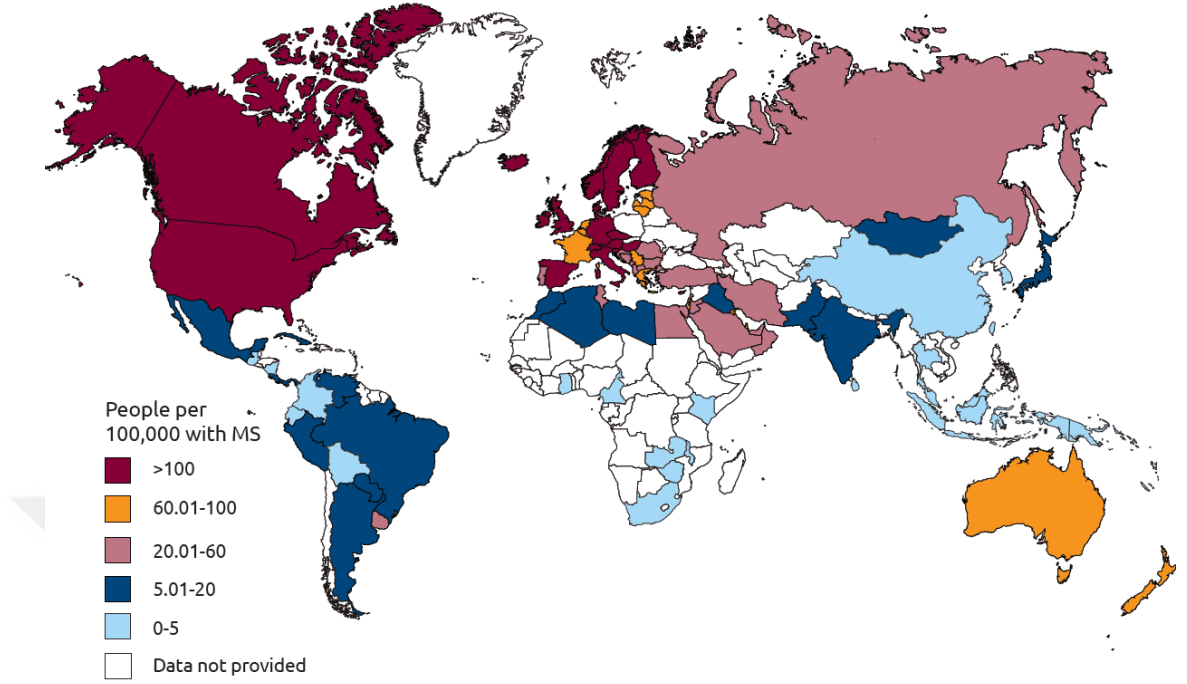
2.2 İnsidans ve Epidemiyoloji

MS, 20-40 yaş grubunda, en sık karşılaşılan nörolojik hastalıktır. Sıklıkla genç erişkin yaşlarda görülür. MS kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Dünyanın bazı bölgelerinde kadınlardaki MS insidansında görece hızla bir artış olmuştur (19). Erkeklerde hastalığın daha geç başlaması ve daha kötü prognoz yönünde bir yatkınlık vardır. Bu da etyolojide cinsiyete bağlı faktörleri ve fenotipik değişkenliği desteklemektedir (20). İnsidansı üçüncü dekadın sonlarında zirve yapsa da MS klinik olarak birinci dekat kadar erken ve sekizinci dekad kadar geç başlayabilir. MS prevelansı ülkelere göre değişmektedir. Son yıllarda prevelansın artış gösterdiği ifade edilmektedir. Hastaların %90'dan fazlasını beyaz ırk ve Avrupa kökenliler oluşturmaktadır. Afrika kökenli Amerikalı'larda beyazların yarısı sıklığında görülür. Diğer ırklar ve etnik gruplar değişen derecelerde yatkınlık gösterir (17, 21).

Hastalığın sık görüldüğü kuzey Avrupa ve kuzey Amerika'da prevalans 800-1000'de 1 iken; hastalığın seyrek görüldüğü ekvator ve kutup bölgelerinde prevelansı 1/100.000'e kadar düşebilir. Türkiye'de gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarda, MS prevelansı 41-101.4/100.000 arasında izlenmiştir (22, 23). Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile nispeten seyrek görüldüğü Asya arasında bir ara bölgede yer almaktadır (17, 22).

MS'nin sıklığının enlem dairelerine göre değiştiğini gösteren çalışmalara göre dünyada 2-2,5 milyon MS'li birey yaşadığı düşünülür. Türkiye'nin 42. enlem daireleri arasında yer aldığı düşünülürse, MS'in ortalama 2000-2500 kişide 1 görüldüğü tahmin edilir (17, 24).

PREVALENCE BY COUNTRY (2013)



Şekil 2.1: MS hastalığının coğrafi dağılımı ve prevalansı (<http://multiple-sclerosisresearch.blogspot.com>, 2014).

2.3 Genetik

MS için genetik bir yatkınlığı düşündüren kanıtlar arasında Kuzey Avrupa’lılarda aynı coğrafi yerdeki yerli topluluklardan daha sık olması ve ailesel agregasyon yer alır. MS birinci derece akrabalarda 20-40 kat daha sıktır ve daha uzak ilişkiler olduğunda sıklık hızla azalır. MS hastalarının üvey akrabalarında MS insidansı artmaz. Tek yumurta ikizlerinde MS için %25-30 gibi yüksek olan konkordans oranı çift yumurta ikizlerinde %3-5 ‘e düşmektedir. Birinci derece akrabalık durumunda (çocuk ya da öz kardeş) risk %2-4 olarak bulunmuştur (25).

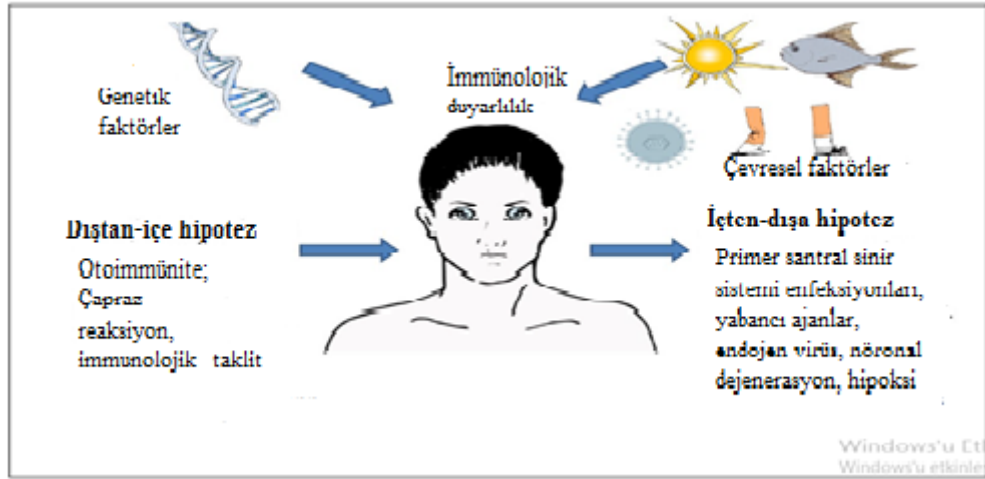
Kromozom 6p21 üzerindeki HLA-DR1*1501-DQB1*0602 haplotipi MS için en güçlü yatkınlık lokusudur (26-28). Bu ilişkinin DQ allelinden ziyade HLA – DRB1 tarafından oluşturulan daha güçlü bir etkiye bağlı olduğu tanımlanmıştır (9, 29). HLA–DRB1*15 allelinin varlığı MS riskini dominant bir şekilde (yaklaşık

3.5 kat) arttırır ancak HLA-DRB1*03 resesif olarak MS riskinde daha küçük bir artışa yol açar ve HLA-DRB1* 14 MS riskini azaltır (30). Türk MS ailelerinde yapılan tüm genom taramasında miyelin bazik protein (MBP) geninin kodlandığı 18. kromozom üzerindeki q23 bölgesi hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Mevcut bulgular MS'de 50 civarında genin rol oynadığını düşündürmektedir (31).

2.4 Etyoloji ve İmmünpatogenez

MS; etyolojisinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülen, heterojen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik ile çoklu çevresel faktörler arasında karmaşık bir ilişki söz konusudur, tanımlanmış tek bir gen veya çevresel bir faktör yoktur (32). Artan hastalık yatkınlığı ile ilişkili en önemli çevresel faktörler düşük D vitamini düzeyleri, enfeksiyonlar ve sigaradır (33). İlerleyen yaşlarda diyetle ya da ek olarak alınan D vitamininin serum düzeyleri ve MS riski arasında ilişki bulunmuştur (34). Yakın zamanlarda yayınlanmış bir sistemik derlemede anti-Epstein-Barr nükleer antijen sero-pozitifliği için MS olma olasılık oranı 4.5; enfeksiyöz mononükleoz için 2.17 ve sigara için 1.52 olarak bulunmuştur (35). Vücut ağırlığı, gut-mikrobiyotası ve tuz alımı hastalığa yatkınlık yaratabilir ya da hastalık seyrini değiştirebilir (9, 36-39). Bu çevresel faktörlerin tümünün immün sistem modülasyonu ile MS riskini arttırmakta olduğu düşünülmektedir (33, 40).

MS'in nedeni bilinmemektedir, fakat hastalığın başlangıcı ile ilgili öne sürülen hipotezler şekildeki gibi açıklanabilir (41). Bazı genetik varyasyonlar ve çevresel faktörler ile hastalık riski artmaktadır. Hastalık external (dıştan-içe hipotezi) ya da internal (içten dışa hipotezi) bir stimulus ile tetiklenmektedir (42).



Şekil 2.2: Hastalık duyarlılığına katkıdada bulunan çevresel ve genetik faktörler.

Bu olaylar doğal ve adaptif bağışıklık sistemini aktive eden patolojik süreci başlatır. İmmunopatogenezele ilişkili olarak pro-inflamatuvar sitokin hakimiyeti ve bozulmuş immünoregülatuar mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (43). Otoreaktif T ve B hücrelerinin, kendi vücut hücrelerine karşı tepkisizliğinin kırıldığı “otoimmün hastalıklar” arasında kabul edilen MS’de hedef yapılar; SSS miyelini veya oligodendroglial hücrelerdir (44). İmmün cevaplar arasında; oligodendrosit düzeyi, miyelin proteinlerine karşı proinflamatuvar sitokin salınımı, B hücre aktivasyonu, antikor sentezi ve kompleman aktivasyonu bulunmaktadır. Bu aktivasyon oligodendroglial hücre ve miyelin yıkımına neden olarak hedef dokuda hasar oluşturur (45).

Aktive CD4⁺ Th1 hücreler pro-inflamatuvar sitokin (IL-2, IFN-gama, TNF gibi) sekrete ederek kan beyin bariyeri endotel hücre yüzeyineki adezyon moleküllerini aktive eder ve T hücrelerin SSS’ne geçmesini sağlar (44). SSS’ne giren bu otoreaktif hücreler mikroglialar tarafından sunulan otoantijenlerle aktive olurlar. Otoreaktif T hücrelerin kendi vücut hücrelerinin benzerlik gösteren bakteriyel veya viral peptid antijenleriyle aktive olduklarının kabul edildiği moleküler benzerlik teorisiyle, altta yatan mekanizmanın açıklığa kavuşturulabileceği varsayılır (43, 46).

Oligodentrositler, SSS’de miyelin yapımından sorumlu hücrelerdir. Bir oligodentrosit komşu nöron aksonlarının yaklaşık 40 kadarına miyelin kılıf

sağlayabilmektedir. Oligodentrositler tarafından sağlanan miyelin, aksonları iç içe geçmiş halkalar halinde bir kılıf oluşturacak şekilde sarar. Bu kılıf iyon akımları için yalıtkan olarak işlev yapan hidrofobik lipoproteinlerden oluşmuştur. Akson boyunca miyelin kılıflar yaklaşık 1,5 mm aralıklarla Ranvier boğumlarında kesilir. Aksiyon potansiyeli (AP) Ranvier boğumlarında yayılarak birsonraki boğumda yeni bir AP oluşturmak üzere aksonda ilerler. AP'nin bu şekilde ilerlemesine “saltolu ya da atlamalı yayılım” denir ve bu sinir iletiminin hızlı olmasını sağlar (47). MS’de akut fazda aktive mononükleer hücreler (lenfositler, mikrogliya) ve makrofajlar, miyelin ve oligodentrositleri değişik derecelerde parçalarlar. Miyelin debrisini makrofajlar tarafından fagosite edilir. Erken evrede makrofajlarda sadece miyelin parçaları bulunurken, süreç ilerledikçe makrofajlar miyelini önce proteinlerine, en sonunda ise lipidlerine kadar parçalarlar. Bu evrim birkaç hafta sürer ve zamanla gliosis oluşur. Miyelinini kaybeden nöronlarda AP iletimi bozulur. Ayrıca nöron çevresindeki inflamasyon nedeniyle salgılanan mediyatörler nedeniyle bazı aksonlar hasar görür ve sonuçta Wallerian dejenerasyonla nöron kaybı da oluşur (48). Oligodendrositlerde meydana gelen ve immünolojik olarak oluşan hasar erken dönemde; plaklarda çok sayıda akson kesintisiz bir yol izler. Ancak miyelin kılıfın yokluğu, sıçrayıcı tarzdaki iletimi bozar ve akson iletiminin yavaşlamasına neden olur. Kronik lezyonlarda demiyelinize aksonlar yavaş ama yaygın olarak Wallerian dejenerasyona uğrayarak MS’de geri dönüşümsüz nörolojik tutulumuna neden olur.

Beyaz cevher lezyonları tipik olarak yuvarlak veya ovaldir, ana lokalizasyonları periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal ve spinal kordtur (1, 49). Adaptif ve doğal immün sistem inflamatuvar hücreleri demiyelinizasyona, myelin oluşturan oligodentrositlerin hasarı ve akson hasarına ve de aktif lezyonlardaki nöron ölümüne katkıda bulunurlar (50). Kombine MRG ve patoloji çalışmalarıyla FLAİR ve T2’de izlenen lezyonlar ile bu bölgelerdeki inflamasyon, demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon arasında yüksek birliktelik gösterilmiştir.

MS hastalarındaki gri cevher hasarı bir asırdan daha önce tanımlanmıştır (48). Gri cevher lezyonları ve atrofisinin dizabilite üzerindeki önemi son dekattaki kapsamlı araştırmalar yoluyla belirginleşmiştir (51). Kortikal gri madde lezyonları hastalığın her evresinde bulunur, ancak hastalık süresi uzun olanlarda daha

belirgindir (52). Kortikal leyonların çoğu intrakortikal ya da beyaz-gri cevher sınırında bulunmaktadır (53). Bununla birlikte hastaların bir kısmında hastalık sürecinde meningeal tutulumu gösteren subpial kortikal lezyonlar hakimdir (53, 54). Daha hızlı ilerleyen bir hastalık seyri daha fazla meningeal inflamasyon ve gri madde hasarı ile ilişkilidir (55-57).

Fokal gri cevher lezyonlarına ek olarak MS hastalarında yaygın kortikal ve subkortikal gri madde atrofi tanımlanmıştır (58-60). Subkortikal atrofi MS e dönüşümün bir göstergesi olarak CIS hastalarında bile bulunmuştur (61). SPMS hastalarında kortikal, subkortikal, serebellar ve beyin sapı atrofisini de içine alacak şekilde jeneralize gri madde atrofi izlenmiştir (62). Longitudinal bir çalışmada GM atrofisinin; CIS lu hastalarda normale göre 3.4 kat, SPMS hastalarında normale göre 14 kat olarak zaman içinde arttığı bulunmuştur (60).

Gri madde atrofi bilişsel bozukluklarla ilişkili bulunmuş (63, 64) ve yüksek atrofi oranları hastalık seyrinin erken dönemlerinde uzun dönem dizabilite için en iyi belirleyici olarak kullanılabileceği ön görülmüştür (65, 66).

Neokortikal gri madde atrofisinin temelinde nöronal, aksonal, glial dejenerasyon ve sinaptik kayıp vardır (67, 68). Aksonal hasar ve gri madde atrofi MS hastalarındaki geri dönüşsüz dizabilite ile yakın ilişkilidir (69). Multipl skleroz patolojisi SSS içinde multifokal demiyelinize plaklarla karakterizedir. Lezyonların patolojik özellikleri: (70).

1. T hücreler, B hücre ve makrofaj/mikroglia hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrasyon.
2. Ak madde ve gri madde de demiyelinizasyon, hastalığın kronik dönemlerinde oligodentrositlerin kaybı.
3. Belirgin aksonal kayıp.
4. Astrosit proliferasyonu ve yaygın glial lif oluşumu ile giden gliosis olarak tanımlanabilmektedir.

Bu bulgulara ilaveten özellikle hastalığın erken dönemlerinde MS lezyonlarında demiyelinizasyon da gerçekleşebilmektedir.

MS immünpatogenezinde 4 farklı tipte (patern) patolojik görünüm tanımlanmıştır (71);

1. Başlıca inflamatuvar lezyonların bulunduğu oligodentrositlerin korunduğu remyelinizasyon gösteren lezyonlar (patern 1-2).
2. Yaygın oligodentrosit harabetiyle birlikte viral veya toksik apoptoz ve nevrozda görülenlere benzer tablo (patern 3 ve 4).

Moleküler mekanizmaların aksonal hasar sürecindeki rolü tam olarak bilinmemektedir ancak çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Myelin kaybı aksonda aksiyon potansiyeli iletiminde bozulmaya neden olarak bazen klinik nörolojik defisite yol açar. Ancak, aksonal ileti demyelinize aksonlarda yeni sodyum kanallarının ekspresyonu ve dağılımı ile iyileşebilir bu da total ya da parsiyel klinik remisyon ile sonuçlanır (72). Voltaj bağımlı sodyum kanallarının MS’de görülen nörodejenerasyon sürecinde önemli bir rol oynadığı tahmin edilmektedir (73). Lezyondaki aksonal kayıp lif boyunca Wallerian dejenerasyon ile sonuçlanır. Bu; atrofi mekanizmalarından bir tanesidir, diğer mekanizma da direk doku kaybı olarak açıklanabilir. Beyaz cevher hacminin büyük oranda aksonlardan oluştuğu ve MS ‘de önemli miktarda aksonal hasar olduğuna ilişkin kanıtlar göz önüne alındığında akson kaybının atrofiye önemli katkıda bulunduğu düşünülmektedir (74).

Nöroradyolojik çalışmalar ve patolojik incelemeler MS’lilerde; ‘yeni lezyon gelişimi’ ve ‘lezyonların regrese olması’ şeklinde bulguların süreklilik gösterdiğini ve hastalık süresinden bağımsız bir süreç olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum hastalığın başlangıcından uzun yıllar sonrasında bile, erken dönem MS lezyon karakteristikleri taşıyan lezyonların gelişebileceğini göstermektedir (75).

2.5 Klinik Belirti ve Bulgular

MS’de inflamasyon beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde görülebilir, dolayısıyla MS birçok farklı klinik tablo ile karşımıza çıkabilir

Klinikte gözlenen birçok bulgu ve belirti MS için niteletiyicidir, fakat az bir kısmı patogonomiktir. Hastaların çoğunda belirtiler saatler veya günler içinde artarak

ortaya çıkar, tipik olarak 2-6 hafta sürer ve sonra düzelmeye başlar. Düzelme sıklıkla tamdır. Ancak, bu atakların %40'ı kalıcı sekeller bırakabilir. MS belirtileri dalgalanma gösterebilir. Belirtilerin %80'i aynı bölgeden yineler. Bunlardan en tipği Uthoff fenomenidir (bulanık görmenin güçlü egzersizle veya ısıya maruziyetle ortaya çıkması). Isı duyarlılığı muhtemelen ileti bloğu ile ilgilidir, çünkü demiyelinize aksonlar normal miyelinli liflere göre iletiyi geçirmede daha yavaştır, bu yavaşlama ısı yükselmesiyle artar (17).

Tablo1 'de başlangıç belirtilerinin sıklığı görülmektedir.

Tablo 2.1: Multiple Skleroz başlangıç belirti ve bulguları.

Başlangıç Belirti ve Bulgular			
İlk Belirti-Bulgular		İlk Belirti-Bulgular	
Sıklık (%)		Sıklık (%)	
Duyusal belirtiler	31	Denge problemleri	3
Görme kaybı	16	Yüzde duyuşal belirtiler	3
Polisemptomatik başlangıç	14	Diğer	3
Akut transvers myelopati	11	Vertigo	2
Motor bulgular-yavaş gelişimli	9	Lhermitte bulgusu	2
Diplopi	7	Ataksi	1
Duruş bozuklukları	5	Mesane belirtileri	1
Motor bulgular-akut başlangıçlı	4	Ağrı	1

2.5.1 Duyusal Belirtiler

MS de sık görülen başlangıç bulgusudur (76). Duyu belirtileri başlangıçta %21-55 iken kronik hastalarda %52-70 oranında görülür. Duyu belirtilerine objektif nörolojik bulgular eşlik etmeyebilir. En sık yanma, uyuşma, gerilme, karıncalanma, 'lokal anestezi yapılmış' gibi tanımlarlar. Gövde ve ekstremitelerde bant şeklinde anormal duyuşalar oluşabilir. Bu yakınmalar sıklıkla spino-talamik yoldan ziyade arka kordon demiyelizasyonunu yansıtır. Vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybolabilir. İğnelenme ve ısı duyu bozukluğu daha az görülür. Omurilik yarı kesisine benzer

Brown-Sequard tipi duyu bozukluğu oluşabilir. En sık Lhermitte bulgusu görülür. Lhermitte bulgusu; boynun ani öne fleksiyonunda omurilikte, kol ve bacaklarda ani elektrikleşme, çarpılma hissidir. Miyelinsiz aksonların kısa devre yaparak öfatik geçiş yapması sonucu oluşur. Lhermitte bulgusu MS'e özel değildir, servikal bölgedeki inflamasyon, disk ve tümör basılarında da görülür. MS hastalarında başlangıçta %3, tüm süreçte %30-40 görülür.

'Kullanılmayan el' karakteristik fakat sık olmayan bir klinik özelliktir; güç kaybı olmaksızın propriosepsiyon kaybına sekonder gelişir. İlgili kök giriş bölgeleri ya da spinal kord posterior kolumnadaki lezyon bu klinikten sorumlu olabilir.

2.5.2 Motor Belirtiler

Kortikospinal yol tutulumu başlangıçta%32-41 iken kronik dönemde bu oran %62'ye kadar çıkar (77). MS hastalarında ikinci sıklıkta izlenen başlangıç belirtileridir. Bacaklar kollarıdan daha çabuk etkilenir. Derin tendon refleksleri artmıştır, patolojik refleks görülür. Bazı hastalarda ayak bileği klonusu izlenir. Spastisite sık görülür. Genelde bacaklarda spastik paraparezi şeklindedir. Kollarıda daha az oranda spastisite görülür (77, 78).

Kortiko-spinal tutulum en sık omurilikte yan kordonun etkilenmesi ile olur. Ancak kortiko-spinal yol piramid, bazis pontis, serebral pedinkül, internal kapsül ve derin hemisferik ak madde de tutulabilir (79).

2.5.3 Beyinsapı Belirtileri

Beyin sapı tutulumunda oküler hareket bozuklukları sık görülür. Nistagmus sıklıkla horizontal düzlemde olup %40-70 oranındadır. Daha az sıklıkla rotatuvar, üst vurumlu nistagmus, alta vurumlu nistagmus görülür. Hastaların çoğunda nistagmus asemptomatiktir. Görme yolları ile ilgili diğer bir belirtide çift görmedir ve beyin sapında 3. kranial sinir, 4.kranial sinir ve nadiren 6. kranial sinirin etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. İnternükleer oftalmopleji (İNO), özellikle genç yaşlarda

görülürse MS'in kuvvetli bir belirtisidir. MS hastalarında bilateral İNO genelde siktir. İNO ipsilateral medial longitudinal fasikül lezyonunda adduksiyon kısıtlılığı ve abduksiyondaki gözde disosiye nistagmus görülmesidir. Lezyon genellikle pons veya orta beyinde olup pontin paramedian retiküler formasyonun ipsilateral abduzens nukleusu ve kontrolateral üçüncü sinir nukleusunun bağlantısını keser.

Dizartrik konuşma MS'te sık görülür. Konuşma paterni patlayıcı tarzda ve sarhoş konuşması gibidir. 9. ve 10. kranial sinir etkilenmesine bağlı nazone konuşma görülebilir. İki taraflı kortiko-spinal yol etkilenirse psödo-bulber paralizi oluşur. Psödo-bulber paralizde spontan gülme atakları, ağlama atakları, yutma güçlüğü, konuşma güçlüğü olur.

MS'te fasiyal paralizi genelde santral tipte olur. Seyrek olmayarak periferik tipte de oluşur. Bu durum fasiyal sinirin beyin sapına girdiği kısımda demiyelinizasyona bağlı olarak gerçekleşmektedir. Blefarospazm, fasiyal myokimi de görülebilir. İşitme bozukluğu seyrek, tinnitus olabilir ancak vertigo sık görülen bir şikayettir. Nadiren inatçı hıçkırık bildirilmiştir, tat duyusu hafif azalabilir (79, 80).

2.5.4 Görsel Belirti ve Bulgular

Optik nörit MS'te %14-23 oranında görülür. Genelde görme kaybı tek taraflı olur. Görme keskinliği azalır, görme alanı kayıpları oluşabilir. Göz hareketleri ile göz çevresinde ağrı olur. Total görme kaybı nadiren olur, genelde iyileşir. Fundoskopi normal olabileceği gibi papilla şişmiş, retinada hemoraji ve eksuda olabilir. Afferent pupil defekti görülebilir. Görsel uyarılmış potansiyeller ve P100 latansı uzar. Kronik hastalarda göz dibinde temporal solukluk görülebilir. Görme alanında bilateral homonim hemianopsi, kuadranopsi tespit edilebilir (79-81).

2.5.5 Serebellar Belirti ve Bulgular

Vermian ve hemisferik serebellar lezyonlarda serebellar bozukluklar görülür. Yürüme ataksisi başlangıç semptomu olarak %11 bulunmuştur. Kronik hastalarda gövde ataksisi veya intansiyonel tremor %45-50 oranında rapor edilmiştir. Diğer serebellar bulgular ataksi, dismetri, disdiadokinezi bulunabilir (77, 80).

2.5.6 Bilişsel ve Psikiyatrik Bulgular

Depresyon ve bipolar affektif bozukluk, MS ile yakından ilişkilidir. Hatta bazı vakalarda MS semptomlarına öncülük edebilir (82). Az da olsa psikotik tablolar, şizofreni benzeri tablolar ve delüzyonel sendromlar MS seyrinde bildirilmiştir (83). İntihar oranı da genel toplumun iki katıdır (84).

Kognitif yıkım hastalığın başlangıcından itibaren başlar, hastalık ilerledikçe kognitif yıkım artar. Kognitif yıkım genellikle beyin atrofisi ile paralel seyreder. MS hastalarında görsel ve işitsel dikkat eksikliği, bilgiyi işlemede gecikme, bellek çağrışım sorunları yaşanır (77, 85).

2.5.7 Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları

Yorgunluk en sık görülen belirtilerden biridir. Hastaların %78'inde görülür (80). Kontrol edilemeyen apati, bitkinlik, enerji azlığı ile karakterizedir. Altta yatan mekanizmalar hala çok net olmamakla beraber nöroendokrin ve immün mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Tedavide en önemli basamak ilaç etkisi, enfeksiyon, uyku bozukluğu ve metabolik hastalıklar gibi sekonder sebepleri elimine etmektir (86).

MS'de görülen yorgunluğun dört türü vardır:

- 1) Normal yorgunluk,
- 2) Depresyon nedeniyle olan yorgunluk,

- 3) Demiyelinize liflerin innerve ettiği kasların aşırı kullanımı ile ilgili olarak vücudun belli kısımlarında görülen yorgunluk,
- 4) ‘Halsizlik’ olarak adlandırılan ve ağır bir uyuklama haliyle görülen yorgunluk.

Yorgunluk MS’e bağlı olabileceği gibi tedaviye de bağlı olabilir (17).

Uyku bozuklukları normal popülasyona göre 3 kat fazladır, depresyon ile ilişkilidir. Nokturnal spazmlar uyku sorunları yapabilir. Uykuya dalmakta güçlükler, uykuyu sürdürmemeye, erken uyanma daha fazla görülür (17). Nadiren narkolepsi olguları bildirilmiştir (81).

2.5.8 Mesane, Barsak ve Seksüel Bozukluklar

MS’de mesane işlev bozukluklarına hastaların %75’inde rastlanır. Hastalık süresi 10 yılı geçtiğinde ise oran %96’a kadar varabilir. Mesane disfonksiyonu %5 hastada başlangıç semptomudur. Hastalığın seyri sırasında herhangi bir zaman ortaya çıkabilir. Bozukluğun kaynağı medulla spinalis tutulumudur. Medial frontal loblarda yer alan yüksek kontrol merkezlerini etkileyen MS lezyonlarının ya da pontin yerleşimli lezyonların mesane işlev bozukluğa yol açması olasıdır. Hastalar sık idrara çıkma, yetiştirememe, idrar kaçınmadan yakınırılar. Detrüsör – eksternal sfinkter dissinerjisi idrar retansiyonu yapar. Üriner sistem enfeksiyonları özellikle kadınlarda sık görülür ve atipik şekilde ortaya çıkabilir.

Konstipasyon MS hastalarında sıktır, en sık nedenler azalmış gastrik motilite, fonksiyonel pilor obstrüksiyonu, pelvik duvar spastisitedir (81).

Seksüel disfonksiyon MS hastalarında sıklıkla gözden kaçmakla birlikte %40-80 oranında görülmektedir (87). Her iki cinsten de libido azalabilir. Erkeklerde önde gelen sorunlar impotans, ejakülasyon ve orgazm problemleridir. Kadınlarda ise önde gelen sorunlar libido azalması, lubrikasyon kaybı, orgazm zorluğudur (81, 87).

2.5.9 Paroksizmal Bulgular ve Hareket Bozuklukları

MS'li hastalarda tonik spazmlar (Herhangi bir hareket veya hiperventilasyon ile tetiklenen kısa süreli stereotipik kasılmalardır. Otuz ile doksan saniye sürer ve vücudun bir tarafını, tamamını veya bir kısmını tutar) (88), distonik postur, paroksizmal dizatri, hemifasiyal spazm, trigeminal nevralji görülebilir. Yine hemiballismus, kinesijenik distoni, paroksizmal kinesijenik koreatetoz, segmental myoklonus, mikrografi, trismus nadiren bildirilmiştir (81, 89).

2.5.10 Nöbet

Epilepsi %5-8 oranında görülür (78, 90). Nöbetler kortikal ve subkortikal alanlarda yer alan lezyonlardan kaynaklanır. Jeneralize tonik klonik nöbetler parsiyel nöbetlere oranlara daha sıktır (91). MS geç döneminde çıkan nöbetler kronik problemlerle ilişkilidir ve sıklıkla kontrolü güçtür (17).

2.5.11 Otonomik Bozukluklar

Anormal terleme, bacaklarda soğukluk hissi, renk değişikliği, otonom solunum, solunum yetmezliği, hipotermi gibi nadir otonomik bulguları olan MS'li hastalar bildirilmiştir (81).

2.5.12 Ağrı

Hastaların % 80 inde izlenir. Ağrı sendromu disestezi, alt sırt ağrısı, spazmlar, ekstremitelerde gerginlik ve ağrılı his ile beraberdir. Bu semptomların hastalık süresi ve yaş ile beraber arttığı söylenebilir (92).

2.6 Klinik Seyri ve Tipleri

MS, kliniği gereği heterojen özellik gösteren bir hastalıktır. %80-85'i ataklar ve iyileşmelerle gider. Hastalık seyri hastadan hastaya farklılık gösterir. Hastalık spektrumu günler haftalar içerisinde ölümle sonuçlanabilecek fulminan bir seyirden, klinik bulgu olmadan rastlantısal olarak yapılan MRG incelemelerinde saptanan MS plaklarına kadar uzanır (93).

2.6.1 Multipl Skleroz Atağı

Beden ısının normal olduğu, yeni ortaya çıkmış belirti ve bulgular veya daha önce yaşanmış, tamamen veya kısmen iyileşmiş belirti ve bulguların yeniden ortaya çıkması ve 24 saatten uzun sürmesi, yaklaşık 1ay içinde düzelmesi atak olarak kabul edilir. Teorik olarak birinci atak başlangıcıyla ikinci atağın başlangıcı arasında en az 1 ay olmalıdır.

Karakteristik MS atağı belirtileri; motor belirtiler (güçsüzlük, sertlik, parezi), duyuusal belirtiler (uyuşukluk, parestezi, ağrı, Lhermitte belirtisi), serebellar belirtiler (ataksi, tremor, dismetri), görme belirtileri (ağrı ile birlikte görme ve renk algısında azalma), beyin sapı belirtileri (diplopi, INO, trigeminal nevralji), mesane belirtileri (yetiştirememe, sık idrar çıkma, taşma), seksüel bozukluklar (erektile işlev bozuklukları, libido kaybı), kognitif bozulma (bellek sorunları dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü) şeklinde ortaya çıkabilir.

Genç hastalarda birden fazla nörolojik sistemi tutan dağınık bulguları olan hastalarda MS akla gelmelidir. Bu polisemptomatik başlangıç olarak ifade edilir. Ancak tek nörolojik sistem tutulduğu zaman tanı koymak daha zordur. Bu şekilde başlaması monosemptomatik veya klinik izole sendrom (KİS) olarak ifade edilir. MS hastalık seyrini tahmin edebilmek için 2-5 yıl süreyle izlemek gerekir (77).

2.6.2 Klinik İzole Sendrom (KİS)

MS; primer progresif MS hariç, bir veya birkaç sistemi tutan KİS'le başlar. En iyi bilinen KİS'ler optik nörit, beyinsapı/serebellar tutulum ve omurilik parsiyel tutulumudur. Her KİS, MS'e dönüşmez. Yapılan çalışmalarda BOS ve MRG negatif ise 5 yıl içinde MS'e dönüşüm %30, BOS ve MRG'den biri pozitif ise %50, her ikisinde pozitif ise bu oran %80'e çıkmaktadır. Bu son grup MS'e dönüşme riski yüksek KİS olarak tanımlanmaktadır (94, 95).

2.6.3 Radyolojik İzole Sendrom (RİS)

MS'e ait herhangi bir şikayeti ve bulgusu olmayan, başka nedenlerle çekilen MRG'lerde yüksek oranda MS'i telkin eden lezyonları olan hastalara RİS denmektedir (96). 5 yıl sonunda bu hastalarda MS tanısı konma oranı %30'dur. RİS'li olgularda genç yaş, görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) bozukluğu, Gadolinyum (Gd) tutulumu pozitif olanların MS'e dönüşüm riski yüksek bulunmuştur (97).

1996 yılında Lublin ve Reingold çalışmalarında (98) hastalık seyrini dört alt grupta incelemiş ve bu alt grupları ayrıntılı olarak tanımlamışlardır. Günümüzde halen hastalık klinik seyir alt gruplandırmasında Lublin ve Reingold'un çalışması temele alınmaktadır (99). Bu 4 alt gruplar şunlardır:

1) Relapsing Remitting MS (RRMS):

Tam iyileşmenin olduğu veya sekel ve rezidüel defisit ile iyileşen ataklar olarak tanımlanmıştır. Hastalık ve relapslar arasındaki periyotta hastalık progresyonunun olmaması ile karakterizedir. MS'in en sık gözlenen formudur, olguların %80-85 i RRMS olarak başlar. Doğal seyrinde hastalık rölatif olarak yavaş ilerler. Hastaların %50'sinde 15 yıl içinde, %90-95'inde 25 yıl içinde sekonder progresyon gelişir (98, 100).

2) Sekonder Progresif MS (SPMS):

Başlangıçta RRMS şeklinde başlayıp değişen oranlarda progresyon ile karakterizedir. Nadiren relaps ve küçük remisyonlar da görülebilir. Bu safhada nörodejenerasyon ön plandadır. En çok otuzlu yaşların sonunda gelişir (90, 101).

3) Primer Progresif MS (PPMS):

Hastalığın başlangıcından itibaren plato veya remisyon göstermeksizin, özürllükte progresyon veya zaman zaman plato ve geçici küçük ilerlemeler ile karakterizedir. Diğer MS tiplerinden çok farklı bir patogeneze söz konusudur. Beyinde lezyonlar azdır, omurilikte atrofi ve myelopati ön plandadır. MS olgularının %15'inde görülür (80, 77).

4) Progresif Relapsing MS (PRMS):

Tam iyileşmenin izlenmediği ataklarla ve relapslar arasındaki dönemlerde progresyon ile karakterizedir (99, 102, 103). Başlangıçtan itibaren progresif seyirinden dolayı PPMS'in alt grubu olduğu düşünülmektedir (104).

Bazı özel MS formlarını tanımlamak için benign ve malign MS tanımları da kullanılabilir. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra bile tüm nörolojik sistemlerde tamamen fonksiyonel olan hastalar için benign MS; malign yada fulminan MS ise akut polisemptomatik başlayıp hızla ağır özürllüğe ulaşan, birkaç yıl içerisinde de ölüme neden olabilen form için kullanılmaktadır (105, 106).

2.7 Tanı Kriterleri

MS tanısı esas olarak klinik bir tanıdır. Semptomlar, objektif bulgular ve klinik seyre göre tanı konur. Radyolojik yöntemler, BOS analizleri, nörofizyolojik testlerin tümü yardımcı tanı araçlarıdır. Kesin tanı koyduracak patognomik bir test bulunmamaktadır. MS'de yanlış tanı oranı %5-10 arasında bildirilmektedir (90, 107).

MS tanısı için 1950'lerden beri tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlerden en sık kullanılanlar;

Klinik tanı kriterlerinde; Schumacker (1965), Poser (1987), McDonald (2001), (2005,revizyon), (son, 2010).

MRG tanı kriterleri Paty (1988), Fazekas (1988), Barkhof (1997), Tintore (2000) dir.

Son tanı kriterleri 2010'da revize edilmiş olup McDonald 2010 kriterleri olarak bilinmektedir (1). Tanı kriterleri MS'de mekanda ve zamanda yayılım gösterme temeline dayanmaktadır. Mekanda yayılım multifokaliteyi, zamanda yayılım ise zaman içinde atakların oluşunu ve progresyonu tanımlamaktadır. MS tanısı için mekanda ve zamanda yayılım kriterleri karşılamıyorsa MRG ile göstermek gereklidir. Tablo 2.2 ve 2.3'de tanı kriterleri ele alınmıştır.

Tablo 2.2: McDonald mekanda ve zamanda yayılım MRG kriterleri (1).

Mekanda Yayılım	Zamanda Yayılım
4 ana özelliğin 3'ünün bir arada olması gerekir. -Gd tutan bir lezyon veya Gd tutan lezyon yoksa 9 tane T2 hiperintens lezyonlar -En az 1 infratentoriyal lezyon -En az 1 juksta-kortikal lezyon -En az 3 periventriküler lezyon •Spinal lezyonlar infratentoriyal lezyon yerine geçebilir, spinal Gd + ise Gd + lezyon yerine geçebilir.	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra yapılan MR'da atak ile ilişkisiz Gd tutan lezyon Veya (+)lezyon yoksa ≥ 30 gün sonraki MR'da yeni T2 lezyon

Tablo 2.3: Revize McDonald Tanı Kriterleri 2010 (1).

Klinik Presentasyon	Ek Bulgular
≥ 2 atak ¹ ; ≥ 2 lezyonun objektif klinik kanıtı ya da 1 lezyonun objektif klinik ve önceden geçirilmiş atak ² öyküsü birlikteliği	Yok ³ (doğru tanı varlığında klinik kanıtlar yeterli olacaktır).
≥ 2 atak ¹ ; 1 lezyonun objektif klinik kanıtı	Mekansal dağılıma göre aşağıdakilerin gösterilmesi * 1 ya da daha fazla lezyonun T2 MRG’de en az 2 merkezi sinir sistemi bölgesinde (periventrikuler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord)* bulunması yada * Veya farklı bir klinik atak ¹ gelişmesini beklenmesi
1 atak ¹ ; ≥ 2 lezyonun objektif klinik kanıtı	Zamansal dağılıma göre aşağıdakilerin gösterilmesi Aynı MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikteliği ya da * Takip MRG’de T2 de yeni lezyon varlığı ve/veya kontrast tutulumu gösteren lezyon(zaman çizelgesine bakılmaksızın, bir temel tarama referans alınarak yapılan MRG) yada * İkinci klinik atağı ¹ beklemek
1 atak ¹ ; 1 lezyonun objektif klinik kanıtı(Klinik İzole Sendrom)	Aşağıdakilere uyan Zamansal ve Mekansal dağılım kriterlerini göstermesi; • <i>Mekansal dağılıma göre aşağıdakilerin gösterilmesi;</i> * 1 ya da daha fazla lezyonun T2 MRG’de en az 2 merkezi sinir sistemi bölgesinde (periventrikuler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) bulunması ya da * Merkezi sinir sisteminde farklı bir bölgede yeni klinik atak ¹ gelişmesi ve • <i>Zamansal dağılıma göre aşağıdakilerin gösterilmesi;</i> * Aynı MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikteliği ya da * Takip MRG’de T2 de yeni lezyon varlığı ve/veya kontrast tutulumu gösteren lezyon ya da * Merkezi sinir sisteminde farklı bir bölgede yeni klinik atak ¹ gelişmesi

MS' i işaret eden sinsi nörolojik progresyon (Primer Progressif Multipl Skleroz)	Hastalığın bir yıl süre ile progresyon göstermesi (retrospektif veya prospektif) ve aşağıdaki 3kriterden en az 2'sinin bulunması* 1-Mekansal dağılımda T2 MRG'de periventrikuler, jukstakortikal, infratentoriyal 1 veya daha fazla lezyonun gösterilmesi 2- Mekansal dağılımda T2 MRG'de spinal korda 2 veya daha fazla lezyonun gösterilmesi veya 3-Pozitif BOS bulguları (Oligoklonal bantların izoelektrik odaklı kanıtı ve/veya yüksek IgG indeksi)
Not: Eğer kriterler tam olarak uyuyorsa tanı MS dir, tam olarak karşılamıyorsa olası MS, kriterleri karşılamıyorsa MS değildir. ¹Atak (relaps; alevlenme): hasta tarafından bildirilen, ya da objektif olarak gözlenen, yeni veya eski, en az 24 saat süren,ateş ve enfeksiyon olmaksızın SSS'nin tipik akut inflamatuvar demyelinizan olayıdır. Eş zamanlı nörolojik muayene ile dökümente edilmelidir, ancak bazı eskiye ait MS için karakteristik semptomlar objektif nörolojik bulgularla dökümente edilemeyebilir, bir önceki demyelinizan olaya ait uygun kanıtlar kullanılabilir. Kesin MS tanısı konulmadan önce nörolojik muayene bulguları, öncesine ait görsel bozukluğu olan hastalarda görsel uyarılmış potansiyel yanıtları ya da MRG'da SSS' inde demyelinizan alanlar ile ilişkili eskiye ait nörolojik semptomların varlığı ile tanı doğrulanmalıdır. ² İki atak için objektif klinik bulguların varlığına dayandırılarak yapılan klinik tanı en güveniliridir. Bir geçirilmiş atak için uygun kanıtları olan ancak objektif nörolojik bulgularla dökümente edilemeyen ve inflamatuvar demyelinizan olaya ait karakteristik bulguları olan en az 1 atak mutlaka objektif bulgularla desteklenmelidir. ³Ek test gerekmez. Bununla birlikte bu kriterlerde MS tanısı konulurken görüntüleme ile birliktelik önemlidir. Görüntüleme ve diğer testler(örneğin BOS) yapılırsa ve negatifse MS tanısı konulmada daha dikkatli olunmalı ve alternatif tanımlar mutlaka göden geçirilmelidir. MS tanısını destekleyen objektif klinik kanıtlar olmalı ve klinik presentasyonu açıklayabilecek daha iyi bir durum olmamalıdır. *Kontrast tutan lezyonlar gerekli değildir. Beyin sapı veya spinal kord sendromu olanlarda semptomatik lezyon dahil edilmez.	

2.7.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MS tanısında MRG; özgünlüğü daha az olmakla birlikte giderek hassas bir tanı aracı olarak ağırlık kazanmıştır. MS MRG' si yapılırken standart protokolde yer alması gereken incelemeler:

- Sagittal FLAİR (fluid-attenuated inversion-recovery)
- Aksiyel T2A, FLAİR
- Aksiyel T1A
- Gd verilerek aksiyel ve koronal T1A çekimleri
- Kontrastlı incelemede 0,1 mmol/kg Gd 30 saniye içinde verildikten sonra ve en az 5-10 dakika bekledikten sonra post-kontrast “Gadolinium Optimizasyonu” ile çekim yapılmalıdır.

MRG'deki T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak gözlenen plakların ≥ 3 mm ve ovoid olması, periventriküler yerleşimli ise ventriküle dik yerleşmesi beklenmektedir. Periventriküler yerleşimli küçük plakların daha iyi görünmesinin sağlanması amacıyla BOS'un hipointens, plakların hiperintens görüldüğü FLAİR sekansların, korpus kallozum ve perikallosal lezyonlar için özellikle sagittal kesitlerin dahil edilmesi, infratentoriyel bölgenin de BOS'un hipointens, plakların hiperintens görüldüğü proton dansitesi ağırlıklı sekanslarda değerlendirilmesi önerilmektedir. Aktif lezyonlar, T1 ağırlıklı sekanslarda Gd enjeksiyonu sonrasında santral kısmı hipointens, çevresinde halkasal özellikte kontrast tutulum gösterirler. Aktif lezyonlar, kan-beyin engelini bozulduğunun göstergesidir. Noduler, diffüz veya halka tarzı kontrast tutulumu olabilmektedir (108) . Tüm bu özellikler MS'i düşündüren MRG özellikleridir, patogonomik değildir. MS tanısında MRG duyarlılığı yüksek (%90) olmasına karşın özgüllüğü (%70-80) daha düşüktür (109) .

MS tanısında tanı kesinliğini artırmada birlikte ele alındığında başarı şansını arttıran özellikler vardır. Öncelikle yerleşim yeri önemlidir. Periventriküler, ventriküle dik, perikallosal, juksta-kortikal yerleşim, 5 mm'den büyük, ovoid lezyonlar, açık halka işareti (Open ring sign) gibi özelliklerin değerlendirmede önemi vardır. Bu özellikler MS'i daha kuvvetle çağırır.

Spinal MS lezyonları; spinal plak yerleşimi genellikle uzunluk olarak iki vertebral segmenti geçmez, aksiyel kesitlerde bir yarı alana uyar. Aksiyel kesitlerde dorsal kolona doğru uzanım gösterirler. Beyin MRG tanı koydurmaya yeterli değilse spinal MRG yapılmalıdır.

Günümüzde MS'li hastaların takibi, özürllüklerinin ön görülmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde MRG önemli bir yer tutmaktadır ve gelişmiş MRG teknikleri farklı amaçlarla kullanılmaktadır. Global ve bölgesel beyin atrofi çeşitli MR teknikleri ile değerlendirilebilir. Otomatik ya da yarı otomatik ölçüm teknikleri kesit bazlı (transvers) ya da kayıt bazlı (longitudinal) olarak iki gruba ayrılır. BSI, FIRST, FreeSurfer, Nifty-Seg, SepINRIA, SIENA, SIENA-R, SPM-Longitudinal VBM, TOADS-CRUISE farklı özellik ve kısıtlılıklara sahip tekniklerden bazılarıdır. Cavalieri yöntemi tarafsız hacim tahmini sağlayan sterolojik bir ölçüm tekniğidir. Cavalieri yöntemi ile hacim hesaplaması özel geliştirilmiş bilgisayar programlarına ihtiyaç duyulmaması, nisbeten kısa zaman dilimi içerisinde daha az değişkenlik gösteren verilerin elde edilmesi (etkinlik) ve tekrarlayan ölçümlerde gerçek değerlerden istatistiksel anlamda sistematik bir sapma göstermemesi (tarafsızlık) özellikleri ile diğer yöntemlere üstünlük sağlayan bir tekniktir.

Cavalieri Yöntemi:

İlk kez İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri tarafından 17. Yüzyılda ortaya konmuştur, sterolojik yöntemlerde sıklıkla kullanılan hacim hesaplama methodudur. Cavalieri prensibini uygulamak için uygulanmak istenen yapı eşit aralıklı ve birbirine paralel kesilerle başından sonuna kadar dilimlere ayrılır. Daha sonra her bir dilimin aynı yöne bakan yüzeylerinin alanı uygun bir yöntemle hesaplanır. Tüm dilimlerden elde edilen toplam yüzey alanı değeri dilimlerden kullanılan dilim aralığı ile çarpılır, böylelikle elde edilen hacmin tarafsız hesaplaması elde edilmiş olur (110, 111).

Stereolojide en sık kullanılan izdüşüm alanı hesaplama yolu “noktalı alan ölçüm cetvelleri” ni kullanmaktır. Bu şekilde ölçüm hem basittir hem de istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermektedir. Noktalı alan cetvelleri ile yapılan ölçümlerin

uygun sıklıkta noktalar içeren cetveller kullanıldığı taktirde görüntü analiz sistemi ile yapılan hesaplamalar kadar güvenilir ve doğru sonuçlar verdiği ortaya konulmuştur (112).

Nokta sayım metoduyla hacim tahmini yapılan Cavalieri stereoloji metodu için formülü kullanılmaktadır.

$$V = \frac{1}{ssf} a_p \bar{t} \sum_{i=1}^n P_i \quad a_p = g^2$$

$$A = \sum_{i=1}^n P_i P_i \quad B = \sum_{i=1}^{n-1} P_i P_{i+1} \quad C = \sum_{i=1}^{n-2} P_i P_{i+2}$$

$$Var_{noise} = 0.0724 \cdot \left(\frac{b}{\sqrt{a}} \right) \sqrt{n \sum_{i=1}^n P_i}$$

$$Var_{SURS} = \alpha_i (3 \cdot (A - Var_{noise}) - 4 \cdot B + C)$$

$$\alpha_0 = \frac{1}{12} \quad \alpha_1 = \frac{1}{240}$$

$$CE = \frac{\sqrt{Var_{SURS} + Var_{noise}}}{\sum_{i=1}^n P_i}$$

V: Hacim, **Ssf:** Serial section fraction (Seri kesit fraksiyonu), **A:** Alan,

SURS: Sistematik uniform rastgele örnekleme, **CE:** Hata katsayısı

2.7.2 BOS İncelemesi

BOS, SSS içindeki biyokimik değişiklikleri doğrudan yansıtan, bir anlamda çok önemli bir biyopsi materyalidir. Tüm bu üstünlüklerine karşın elde edilmiş yönteminin invaziv olması, kortikal yerleşimli lezyonlar gibi ventriküllere uzak lezyonların BOS'a yansımalarının daha zor olabileceği varsayımı (113, 114). MRG gibi duyarlılığı yüksek non-invaziv bir yöntem bulunması MS araştırmalarında BOS incelemesinin geri plana atılmasına yol açmıştır. BOS'da MS açısından özgün

patogonomik bir belirteç yoktur. MS'li olguların %50'sinde BOS proteini artmış olarak bulunur. MS'in akut alevlenmeleriyle birlikte BOS'da lenfositik ya da polimorfonükleer pleositoz görülebilir. Milimetreküpte 200 hücreyi geçmez. BOS proteinleri özellikle akut alevlenmeler sırasında yükselir. Nadiren desilitrede 100 miligramın üstüne çıkar. MS'de tek ve en sabit labaratuvar bulgusu BOS'da artmış oligoklonal immunglobulin G (IgG) varlığıdır (85). MS'lilerde %60-75 vakada BOS gama globulini total proteinin %13'ünden fazla bulunmuştur. BOS IgG seviyesinin MS'li vakalarda %63-90 oranında arttığı bildirilmiştir. IgG, intratekal immun globulin üretimini gösteren önemli bir indekstir. BOS'da bulunan IgG'nin kaynağı serumdur. İntratekal sentezlenen IgG daima patolojiktir. İntratekal IgG sentezinin nonspesifik B-hücresinin aktivasyonuna bağlı olduğu, bunun ise demiyelinizasyon sürecinin sonucu olabileceği ileri sürülmüştür. Bu indeksin 0.77'nin üzerinde olması, klinik olarak kesin MS tanısı olan hastaların %80-90'ında görülmektedir (101, 103, 115).

Oligoklonal band MS için bir tanı kriteri olmakla beraber, SSS'nin otoimmün hastalıklarında, bakteriyel ve viral infeksiyonlarda, lenfoproliferatif hastalıklarda da BOS'da oligoklonal bantlar görülebilir (85).

MBP'nin akut MS'li hastaların %80'inde yükseldiği gözlenir. Akut MS'de >9 ng/ml (%70-90) dir. Atak sırasında 2 hafta içinde normale döner. Transvers myelit, optik nevrit gibi klinik izole sendromlarda da yüksek bulunur (90, 101, 103, 115).

2.7.3 Uyarılmış Potansiyeller

MS'de elektrofizyolojik yöntemler arasında en göze çarpan inceleme uyarılmış potansiyel çalışmalarıdır. Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), duysal uyarılmış potansiyeller (SEP), beyin sapı işitsel potansiyeller (BAEP) ve motor uyarılmış potansiyel (MEP) çalışmaları, uyaran sonrasında oluşan kortikal ya da periferik uyarımları alır. Görsel uyarılmış potansiyeller ve duysal uyarılmış potansiyeller, beyin sapı işitsel potansiyellere göre daha duyarlıdır (116). Demiyelinizan durumlarda konfigürasyon çok fazla etkilenmez iken latans belirgin

olarak uzar. Aksonal bir lezyonda ise latans çok etkilenmez, amplitüdde ise ciddi düşme olur. Uyarılmış potansiyeller MS tanısında hastalığın izleminde prognoz ve progresyonun değerlendirilmesinde, tedavinin takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır (77, 103).

2.8 MS’de Prognoz

Birçok klinik ve demografik faktörlerin prognoz üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.

- Başlangıç yaşı 40 yaştan ileri olması.
- Hastada motor, serebellar bozukluklar, sfinkter kusuru varsa ya da multifokal semptomların varlığı.
- Hastalık başlangıçtan itibaren hızlı progresyon gösteriyor veya sekonder progressif forma dönüşüm hızlı olması.
- Erkek cinsiyet.
- İki atak arasındaki sürenin kısa olması.
- EDSS derecesinde hızlı bir ilerlemenin olması MS için kötü prognostik faktörlerdir.

Ancak bu faktörlerin hiçbirinin tek başına uzun dönem prognoz üzerine güçlü bir etkilerinin olmayacağı unutulmamalıdır (117).

Ayrıca MRG bulguları da prognostik önem taşımaktadır. Klinik olarak CİS’li hastalarda beyin MRG’da tespit edilen lezyonların sayısı ve hacminin klinik olarak kesin MS’e dönüşümü tahmin edebilmede iyi bir kriter olduğu bildirilmektedir. Yine aynı MRG parametrelerinin özürllükte ilerleme konusunda da tahminde bulunabilme olanağı sağladığı bilinmektedir (118).

MS prognozu EDSS ile takip edilebilir. Hastaların %80’inin başlangıçtan 15 yıl sonra EDSS’nin 3.0 puan üzerine çıktığı, %50’sinin de 6.0 ve üzerine ulaştığı, %10’unun 8.0’e ulaştığı, %2’sinin de MS sebebiyle ölümünün gerçekleştiği belirlenmiştir (119). Başlangıçta kontrast tutan lezyonun varlığı klinik relapsın

sıklığına işaret edebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde MS'e özgü komplikasyonlar nedeni ile ölüm oranı artar. MS hastalarının yaklaşık %50'sinde ölüm MS'e ikincil gelişen komplikasyonlar nedeniyledir (120).

Sık karşılaşılan çeşitli durumların MS seyri üzerine etkileri; Gebelikte relaps sıklığı belirgin olarak azalırken, loğusalıkta hastalık aktivitesi artar, MS'li kadın hastaların 1/3'ü doğum sonrasında atak geçirir. Bununla birlikte doğum yapmanın uzun vadede hastalık üzerine olumsuz etkisi olduğu söylenemez. Epidural anestezi ve emzirmenin de hastalık üzerine olumsuz etkisi yoktur. MS' in hamilelik, doğum ve bebeğin sağlığı üzerine etkisi bulunmaz. Fiziksel travma ile hastalık aktivitesi ve seyri arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Anestezi ve cerrahi girişimlerin de ispatlanmış olumsuz etkileri olmayıp, bu durumlara güvenli olarak bakılmaktadır (121).

2.9 MS'de Ayırıcı Tanı

MS tanı kriterlerini belirlemeye yönelik çalışmalar son 50 yılda laboratuvar yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte hız kazanmıştır. Farklı bakış açıları içerseler de tüm tanı kriterleri; klinik, paraklinik ya da laboratuvar bulguları ile desteklenmiş, zamanda ve mekanda yayılım gösteren belirtileri saptayarak erken dönemde MS tanısı koyabilmeyi hedefler. Tanı koyarken dikkat edilmesi gereken ve tüm tanı kriterleri içinde yer alan bir diğer önemli kriter klinik belirtileri oluşturabilecek hastalıkların dışlanmasıdır (108, 122, 123).

Tablo 2.4: MS’de ayırıcı tanı (2, 3).

Patolojik olarak sınıflandırılmış ayırıcı tanı listesi
MS varyantları • Balo’nun konsantrik sklerozu • Schilder hastalığı • Marburg hastalığı Overlap sendromlar • Optik nörit • Transvers miyelit Diğer demiyelinizan hastalıklar • Devic’s sendromu/hastalığı • Leber’n herediter optik atrofisi • Akut disemine ensefalomyelit (ADEM) • Progresif multifokal lökoensefalopati, santral pontin miyelinosiz ve B12 eksikliği gibi diğer non-inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar • Adrenolökodistrofi (ALD) , metakromatik lökodistrofi ve Krabbe hastalığı gibi sık görülen lökodistrofiler Diğer İnflamatuvar hastalıklar • Vaskülitler • Konnektif doku hastalıkları(Sjögren sendromu, SLE) • Nörosarkoidoz • Whipple hastalığı • Behçet hastalığı • HTLV-1, Lyme, Nörosifiliz, Brusellosis gibi İnfeksiyöz Hastalıklar • Maliniteler ve genetik hastalıklar • Antifosfolipit sendromu gibi vasküler hastalıklar

2.9.1 MS Varyantları

Balo'nun Konsantrik Sklerozu

MS'in histolojik bir varyantı olup demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon konsantrik halkalarıyla karakterize bir lezyondur. Kranial MRG'de açık halka tarzında kontrast tutulumu nedeniyle tümör ve apsedan ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Tipik klinik görünüm fokal progressif ilerleyici nörolojik sendrom olmakla beraber, benign klinik tablolar da tanımlanmıştır.

Schilder'in Diffüz Sklerozu

Çoğunlukla çocuklarda tanımlanan bu tablo ilerleyici görme kaybı, hemiparezi, kognitif defisit, kortikal körlük ve nöbet ile ortaya çıkar. Kranial MRG'de sadece sentrum semiovalede bir veya iki tane geniş beyaz cevher lezyonu saptanabilir.

Marburg Hastalığı

MS'in hızlı (bir kaç ay içinde) progresif ve sıklıkla ölümcül bir formudur. MS'in farklı bir antitesi olmadığını düşünenlerde vardır.

2.9.2 Overlap Sendromlar

Optik Nörit

Subakut, tek taraflı görme kaybı ile klinik izole sendrom veya MS'in başlangıç bulgusu olarak görülebilir. Göz küresi hareketlerinde ağrı hastaların %70'inde vardır ve relatif afferent pupil defekti optik nöropatiyi destekler. Hastaların %90'ından fazlasında beş hafta içinde görmede iyileşme başlar ve bir yıl içinde görme 6/12 veya daha iyi olur.

Transvers Myelit (TM)

İdiyopatik Transvers Miyelit (İTM), sekonder nedenlere bağlı miyelit ve MS'e bağlı miyelit olarak gruplandırılabilir. MS ile ilişkin TM sıklıkla parsiyel,

asimetrik ve duyusal karakterde, daha iyi prognozlu ve MRG lezyonları iki vertebra boyundan daha kısadır. İTM ise daha hızlı ilerleyici parapleji ve sfinkter bozukluğunun baskın olduğu komplet spinal kord sendromu tarzındadır. BOS'da mononükleer hücre, artmış protein düzeyi saptanır ve OKBnegatiftir. Spinal MRG tek, destrüktif, elongate lezyonu gösterir.

2.9.3 Diğer Demiyelinizan Hastalıklar

Devic's Hastalığı (Nöromyelitis optika)

Devic's hastalığı patolojik olarak MS'den farklı olup demiyelizasyondan ziyade bir mikrovaskülit veya vaskülopati olarak tanımlanır. Klinik olarak akut optik nörit atakları ve subakut transvers myelit ile karakterize, optik sinir veya spinal kord dışında lezyonun olmadığı bir tablodur.

Leber'in Herediter Optik Nöropatisi

Teorik olarak genç erkeklerde bilateral, ağrısız peripapiller telenjektazi, pozitif aile öyküsü ve görme kaybı ile karakterizedir. MS benzeri klinik ile gelen kadın hastalar da tanımlanmıştır.

Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM)

Çoğunlukla çocuk ve genç erişkinlerde baş ağrısı, halsizlik, ateş ve geçirilmiş infeksiyon sonrası görülür. Sonrasında hızla ilerleyici veya eş zamanlı baş ağrısı, uyuklama, meningeal bulgular gibi MS için atipik olan bazı multifokal nörolojik semptomlar gelişir. Bilateral optik nörit, epileptik nöbet ve koma MS'den uzaklaştırır. Mortalitesi %15 olup iyileşme kısmidir. OKB pozitifliği MS'e göre daha az oranda tespit edilir. Akut dönemde MRG, MS ve ADEM arasında bir ayırımı gitmede çok yardımcı olmaz ancak kronik dönemde ADEM'de lezyonlar daha yaygın, birleşme özelliği gösteren, daha az keskin ve derin nükleer gri cevheri etkiler tarz alır. Kontrast tutulumu bazı lezyonlarda olabilir. Takip MRG'de yeni lezyonlar çıkması MS'i destekler özelliktedir. Lezyonlarda belirgin rezolüsyon ADEM için iyi prognoztik işarettir.

Progresif Spinal Kord Sendromları

B12 eksikliği ve spinal korda bası yapan lezyonlar tedavi edilebilme ihtimali olan miyelopati nedenlerindendir ve MS tanısında kesinlikle ayırıcı tanılarının yapılması gereklidir.

Lökodistrofiler

Lökodistrofiler genellikle çocukluk çağında görülen lizozomal ve peroksizomal metabolik anormalliklerdir. Bu hastalıklar genç erişkinlerde de olabilir ve progressif MS'e benzer klinik bulgular gösterebilir. Kraniyal MRG'de tipik olarak yaygın konflüent yüksek sinyal özellikleri taşıyan beyaz cevher lezyonları vardır ve kontrast tutabilirler.

2.9.4 Diğer İnflamatuvar Hastalıklar

Serebral Vaskülitler

Serebral vaskülitler optik nöropati ve hemiparezi gibi ataklı nörolojik defisitlerle ortaya çıkabilirler ve bu durum sistemik hastalıklarla birlikte olabileceği gibi, izole olarak da karşımıza çıkabilir. MS için atipik olan nörolojik özellikler baş ağrısı, meningism, ensefalopati, nöbet ve hızlı ilerleyici gidiştir. Beyin MRG'de tipik MS plaklarına benzeyen infra ve supra tentorial beyaz cevher lezyonları saptanmıştır.

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)

SSS Lupusu klinik olarak MS'e benzeyebilir. Fotosensivite, malar döküntü, artralji, ülserler, proteinüri ve dsDNA veya anti-SM serolojik antikorları gibi sistemik bulgularla birlikte SSS semptomları varsa tanı için problem yoktur. SLE'de ANA, anti dsDNA ve anti-SM antikorları pozitif olarak bulunabilmektedir, fakat MS'de de %5-10 oranında lupus belirtileri olmadan ANA veya anti dsDNA antikorlarının pozitif olabileceği unutulmamalıdır. Bu hastaların %45'inde BOS oligoklonal band pozitifliği, MS benzeri beyaz cevher lezyonları sık ve geçikmiş VEP yanıtları görülebilmektedir. Baş ağrısı, nöbet, ensefalopati, psikiyatrik semptomlar, inme benzeri ataklar SLE'nin karakteristik özelliğidir. Miyelit

görüldüğünde akut veya subakut başlasa bile sıklıkla progresyon gösterir. SLE’de görülen transvers myelit birkaç vertebra segmentini geçen ve süreklilik gösteren tarzda olup MS’den farklıdır.

Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu flüktüasyon gösteren kord semptomları ve optik sinir sendromları gibi tipik MS bulguları ile başlayabilir. En sık görülen nörolojik tutulum duysal nöropati ve trigeminal nöropatidir. Kuru göz ve kuru ağız sık görülen genel semptomlardandır. Sjögren için daha ileri tetkik olan antinükleer, anti-Ro, anti-La antikorları ve Schimer testi yapılmalıdır. Tükürük bezi biopsisi en kesin tanıyı sağlar.

Nörosarkoidoz

Nörolojik tutulum sarkoidozlu hastaların yaklaşık %5’inde gözlenir ve başlangıç bulgusu olarak da karşımıza çıkabilir. Steroid yanıtı optik nörit, beyinsapı sendromları veya spinal kord tutulumları MS’i taklit edebilir. Sarkoidoz tanısı meningeal, psikiyatrik, periferik sinir ve kas tutulumu ile sistemik bulgular eşliğinde desteklenir. Meningeal tutulum MS’i nörosarkoidozdan ayırt etmede oldukça yararlıdır. Sarkoidozlu hastaların %5’inde OKB pozitif bulunmuştur. Kesin tanı meninks biyopsisi ile nöral dokuda non-kazeifiye epitelioid hücre granülomlarının histolojik olarak gösterilmesiyle konulur.

Whipple Hastalığı

Tropheryma whipplei infeksiyonuna bağlı gastrointestinal tutulum ile malabsorbsiyona neden olur. MRG normal olabileceği gibi serebellum ve beyin sapında ak ve gri maddede multifokal, homojen ve halka şeklinde lezyonlar ve yaygın atrofi görülebilir.

Behçet Hastalığı

Akdeniz ülkeleri ve Japonya’da sık görülen ve insan lökosit antijen B51 ile ilişkili bir hastalıktır. Nörolojik tutulum tüm hastaların %5’inde görülür. Tromboflebik tutulum serebral venöz tromboza neden olurken parankimal SSS tutulumu MS benzeri klinik ve radyolojik görüntülemeye yol açabilir. Klinik olarak

ataklı beyin sapı sendromu, nörojen mesane ve nöropsikiyatrik tutulumla karakteristiktir. Behçet hastalığı tanısı tekrarlayan oral aft (her yıl en az 3 aft), genital ülser, deri lezyonları (tipik papülopüstüler lezyonlar), paterji testi ve üveit öyküsü ile konur. MRG tipik olarak beyinsapı ve diensefalik tutulum gösterir. OKB olabilir, ancak oldukça nadirdir.

HTLV-1

İlerleyici myelopati ile karakterizedeir. Bacak ağrısı sık görülür, parezi genellikle simetriktr. Beyaz cevher lezyonları olabilir.

Lyme Hastalığı

Kene ısırığı öyküsü, eritema kronikum migrans denen karakteristik döküntüsü, eşlik edebilen ağrılı radikülopati, fasial paralizi, meningoensefalit olan kişilerde Lyme hastalığı düşünölmelidir.

Nörosifiliz

Baş ağrısı, epileptik nöbet ve tipik pupilla anormallikleri ile karakterizedir. BOS'da hücre artışı vardır.

HIV İnfeksiyonu

MS ile karışma ihtimali en fazla olan sendromlar AIDS ilişkili vakuoler miyelopati ve AIDS ilişkili demanstır. Kranial MRG'de beyaz cevher lezyonları olabilir. Ancak OKB negatiftir.

Antifosfolipid Sendrom

Tipik olarak genç kadınları etkiler, tek başına olabileceğı gibi, SLE, HIV infeksiyonu veya lenfoproliferatif hastalıklarla birlikte bulunabilir. Migren öyküsü, nöbet, tekrarlayan düşük öyküsü, livedo retkularis, trombositopeni ile birlikte periferik venöz tromboz ve uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), antifosfolipid antikorlarının gösterilmesiyle kesin tanıya ulaşılır.

2.10 MS’de Tedavi

MS’li hastaların takiplerini yapan hekimlerin tedavi planlarken üç hedefi olmalıdır;

1. Öncelikle atakların önlenmesi,
2. Atak geliştirse bu akut atağın en az zararla ve en kısa sürede tedavisi,
3. İlerleyici seyrin durdurulabilmesi ya da yavaşlatılması,

2.10.1 Koruyucu Tedaviler

İmmünomodülatör Tedaviler (IMT):

IMT hastalık seyrini yavaşlatan, özürlülüğü geciktiren tedavilerdir. Klinik olarak kesin MS tanısı almış, RRMS’li hastaların dışında halen atakları devam eden SPMS hastaları ve klinik olarak kesin MS geliştirme riski yüksek olgularda başlanması önerilmektedir. RRMS hastalarında hastalık modifiye edici tedaviler atak sıklığı, progresyon ve MRG aktivitesini azaltmak açısından yıllardır kullanılmaktadır (124).

Hastalık modifiye edici tedavi olarak ilk kullanılmaya başlayan molekül IFN- β ’dır (Avonex, Betaferon, Rebif). 1993 yılından bu yana birinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Birinci basamak tedavide kullanılan diğer bir ajan glatiramer asetatdır (Copaxone). Son yıllarda teriflunamid (Aubagio) ve dimetil fumarat (Tecfidera) oral tedavi seçeneği olarak birinci basamakta FDA ve EMA’ nın onayını almıştır. Natalizumab (Tysabri), fingolimod (Gilenya), alemtuzumab (Lemtrada) ve Mitoksantron birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Natalizumab, alemtuzumab ve fingolimod çok aktif MS hastalarında birinci basamak tedavide de kullanılabilirler. Bu tedaviler dışında klinik çalışması sonuçlanan laquinimod (Nerventra) EMA ve FDA tarafından onay beklemekte, ocrelizumab ve daclizumab’ında klinik çalışmaları devam etmektedir.

İmmünosupressif Tedaviler

MS tedavisinde immünosüpressif tedaviler temel olarak sık ve şiddetli ataklarla özürlülük artışına neden olan relapsing-remitting seyir ya da sekonder progresif seyirli olgularda kullanılmaktadır. Mitoksatron gibi onaylı immünosupressif tedavinin yanında siklofosfamid, azathiopürin ve methotreksat da immünosupressif ajan olarak kullanılmaktadır.

Tedavi Algoritması

RRMS tedavisi için hastalık modifiye edici ilaçlar son yıllarda sayı olarak artış göstermiştir. Uzun yıllardır kullanılan IFN ve glatiramer asetat tedavisine 2006 yılında natalizumab eklenmiştir. PML vakalarının ortaya çıkması ile natalizumabın tedavideki yeri aktif MS hastaları ve ikinci basamak olarak değişmiştir (125).

Fingolimod 2011 yılında ilk oral tedavi seçeneği olarak yerini almıştır. Bunu 2013 yılında dimetil fumarat ve teriflunamid izlemiştir. Alemtuzumab 2013 yılında EMA tarafından onaylansa da ilk basamakta ki yeri henüz tartışmalıdır.

Hastaların tedavilerini planlarken bazı parametreler göz önüne alınmalı ve buna göre değerlendirme yapılmalıdır. Multifaktöriyal karar modeli bu parametreleri nüks, hastalık progresyonu, MRG bulgusu ve nöropsikolojik bulgular olarak belirlemiştir (126). Buna göre 4 parametrede de hastalık stabil seyirli ise tedavi değişikliği yapılmadan devam edilmeli. Hastada yalnızca nüks var diğer parametreler stabil ise minör tedavi değişimi yada sık takip önerilmektedir. Hastanın nüks ve MR aktivitesi var ya da diğer bulgular olmadan sadece progresyon mevcutsa tedavi değişikliği önerilmektedir.

2.10.2 Atak Tedavisi

Akut atak tedavisinde glukokortikoid tedavisi, MS tedavisi stratejilerinin belirlenmesi amacı ile oluşturulmuş Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu (EFNS) tarafından ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir (127). Amaç; ataktan düzelmeyi hızlandırmak, gelecekteki atak sayısını azaltmak, gittikçe

artan fonksiyonel yetersizliği engellemek ve RRMS'in progresif forma dönüşümünü engellemektir. 3-5 ve 7-10 günlük sürelerle uygulayanların yanı sıra, tedavi süresini atağın ağırlığına göre belirleyenler de mevcuttur. MS hastalarının yaklaşık %85'i intravenöz steroid tedavisi ile iyileşme göstermektedirler

Nadir olarak adrenokortikotrofik hormon (ACTH) tedavisi de kullanılmaktadır (128). Ağır motor kayıp, afazi ya da mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyan hastalara plazmaferez tedavisi de uygulandığı bildirilmiştir (129). İntravenöz immunglobulin (IVIG) kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

2.10.3 Semptomatik Tedavi ve Rehabilitasyon

MS hastalarında sık izlenen kronik belirtilerin varlığında kullanılan semptomatik tedaviler akut veya uzun vadeli tedavinin her zaman bir parçasıdır. MS hastalarında görülebilecek belirtilerin tedavi seçenekleri gösterilmektedir. Kronik bir hastalık olan MS hastalığında fonksiyonel etkilenmeyi en aza indirmek için uygulanacak olan semptomatik tedavinin yeri çok önemlidir. Spastisite tedavisi için düzenli ve yoğun fizyoterapi kabul edilen temel tedavi seçeneğidir. Yetersiz ise, farmakolojik tedavi başlanmalıdır (baklofen, tizanidin, dizepam, klonazepam, gabapentin, tetrahidrokannabinol veya kanabis türevleri, botullinum toksini ve intratekal triamsinolon asetinoid injeksiyonu). Yorgunluğun tedavisinde; sık istirahat, egzersiz programlarına katılma, yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Yetersiz ise amantadin, modafinil, kafein, bupropion ve selektif serotonin geri-alım inhibitörü gibi antidepresanlar, santral etkili stimulan ilaçlar kullanılabilir (130). Depresyon tedavisi genel popülasyondaki ile aynıdır, selektif serotonin geri-alım inhibitörü ilk tercih olarak kullanılır; nevrojji gibi eşlik eden semptomu varsa trisiklik antidepresanlar denenebilir. Mesane ve nörojenik bağırsak disfonksiyonunda mesane eğitiminin yanı sıra tuvalet eğitimi etkili olabilir. Biyofeedback ve pelvik taban kaslarının egzersizi idrar sıklığını ve inkontinansı azaltabilir. Spastik mesane belirtileri oxybutinin ve tolterodin gibi antikolinergik bileşiklerle, hiperrefleksiv mesane steril olarak günde 4-6 kez sonda ile idrar boşaltılması ile tedavi edilir. Konstipasyon için yeterli sıvı alımı lifli diyet ve laktuloz önerilmektedir (130, 131).

Epileptik nöbet tedavisi MS'li hastalarda epilepsi ilkelerine göre düzenlenmelidir (130). Kognitif işlev bozukluğunda alana yönelik özgül eğitim ve egzersiz faydalı olacaktır. Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan donepezil MS'li hastalarda bellek işlevlerinin yanı sıra uyanıklık, konsantrasyon ve yürütücü işlevlerde de düzelme sağlayabilir (132). Direkt MS ilişkili kronik ağrılarda, amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar, karbamazepin, gabapentin, lamotrigine veya pregabalin etkilidir. Nöropatik ağrıda gabapentin veya topiramet kullanılabılır (130, 131). MS semptomlarının sekeli olan ve MS'den bağımsız ağrılarda fizyoterapi ve altta yatan nedenin tedavi edilmesi faydalıdır. İlaç tedavisine bağlı ağrılarda interferon beta (IFN- β) veya glatiramer asetat tedavisinde enjeksiyondan önce ve sonra soğuk uygulama yapılması ağrıyı azaltabilir. Ayrıca nonsteroid anti-inflamatuvar veya düşük doz kortikosteroid tedavileri de kullanılabılır (130).

2.11 Bilişsel Disfonksiyon

Kognitif bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılmasına dair bazı varyasyonlar vardır. Beynin bilgiyi işleme, depolama, geri çağırma ve manipüle etme yeteneği olarak adlandırılan biliş tipik olarak dikkat ve konsantrasyon, hafıza ve yürütücü fonksiyonlar (problem çözme, karar verme, planlama, organizasyon, mantıklı düşünme, kavram oluşturma, amaç oluşturma, seçme ve hata tespiti) gibi alanlardan oluşmaktadır. Bazı yazarlar görsel-uzaysal algılama ve apraksinin de kognitif bozukluklar arasında yer aldığını belirtmişlerdir (133).

2.11.1 Dikkat

Dikkat, göze çarpan bilginin seçimini kolaylaştıran ve bu bilgiye uygun kognitif süreçlerin hazırlanmasına yardım eden, interaktif sistemleri içeren çok boyutlu bir yapıdır. Dikkatin kontrolü subkortikal alt tabaka, beyin sapı ve kortikal yapıları içeren çoklu beyin bölgeleri aracılığı ile yapılmaktadır.

Birbirleri ile bağlı çok odaklı birkaç dikkat ağı vardır; *Duyusal seçici dikkat sistemi*: Parieto-temporo-occipital alan tarafından yönetilir. Oryantasyon, meşgul

olma, dikkati değiştirme ve obje tanımadan sorumludur. *Uyarılma, dikkatin sürdürölmesi ve uyanıklığı kontrol eden sistem*: Modu, motivasyonu, uyarına dikkat çekme ve cevaba hazırlığı düzenler. Orta beyin retiköler aktivasyon sistemi ve limbik yapılar tarafından yönetilir. *Cevapları seçen ve kontrol eden ön sistem*: istemli kontrol, bilginin manipölasyonu için stratejilerin kullanımı, aktif değiştirme ve inhibisyonu içerir.

Gelen bilginin ve oluşturulan cevapların durumu talamus ile frontal lob, anterior cingulate girus ve bazal ganglionlar tarafından yönetilir.

Kognitif işlem modeline göre dikkat; uyanıklık, seçme, çift görev performansını ve otomatikliği içerir. Dikkati koruma, hedef bilginin seçimi, bilgi kapasitesini işleme yeteneği ve görevler arasında dikkati değiştirme dikkatin bileşenlerini oluşturur.

Ters sayı zinciri bölünmüş dikkati, rastgele harf testi dikkatin sürdürölmesini, Stroop testi seçici dikkati test etmek için kullanılan testler arasındadır (134).

2.11.2 Hafıza

İnsan hafızasının klasik modelinde, bilginin çevreden duyuşal hafıza (anlık hafıza) yoluyla kısa süreli ve limitli kapasitedeki hafızaya (kısa dönem hafıza) ve son olarak da sürekli hafızaya (uzun dönem hafıza) iletildiği belirtilir. Birçok araştırmacı hafızanın dikkat, kodlama, depolama ve geri çağırmadan oluşan 4 fazı içerdiği görüşünü savunmaktadır. Bu fazlar yakın olarak birbirleri ile ilişkilidir ve etkileşimdedir (135). *Dikkat*; gelen bilginin alınmasına ve kullanılmasına izin veren hafıza modelinin bir parçasıdır. *Kodlama*; hafızanın başlangıç fazı olup, hatırlanacak materyal üzerinde uygulanacak analizin bir bölümüdür. Sözel bilgi fonolojik karakterlerle, görsel bilgi grafik görüntöleri ile kodlanır. Sorular ile anlamsal olarak derin işlenen bilgiler, fonolojik olarak yüzeysel işlenen bilgilerden daha iyi hatırlanır. *Hafızanın depolanması*; geçici hafızanın beynin sürekli akılda tutulduğu ya da erişimindeki bir bölge ya da forma geçişi anlamına gelir. Öğrenme sürecine engel

varsa depolama bozulabilir. *Geri Çağırma*; mevcut hafıza işaretlerini aktive etmek ya da araştırmak anlamına gelir.

Hafıza ve yeni öğrenmeden sorumlu nöroanatomik yapılar: lateral temporal kortex, hippocampus, talamusun dorsomedial çekirdeği ve frontal lobdur.

Bilginin depolanma sürecinde *Başlangıç Fazı: Duyusal-Algisal Hafıza (Anlık Bellek)*, *İkinci Faz: Çalışma Hafızası*, *Üçüncü Faz: Uzun Dönem Hafıza* olarak sıralanabilir.

Başlangıç fazında Duyusal-Algisal Hafıza (Anlık Bellek) ; Çevreden fiziksel uyarılar (dokunma, ses, tat, koku, görüş) özel duysal reseptörlerce algılanır ve büyük bir çoğunluğu filitrelenerek kodlanır. Algılama ve dikkat, hafıza izlerinin daha fazla filitrelenmesi ve dönüştürülmesine yardım ederek süreci otomatik olarak yönlendirir. Duyusal hafızaya girmiş olan bilgiler saniyeler boyunca burada kalır. İlgisiz olan uyarı zaman içinde bozular ve uzun dönem kullanımı için depolanmaz. Önemli olan ve geçici paternler ya da duysal kodlar olarak duysal hafıza üzerinde yapılandırılan bilgiler kısa dönem çalışma hafızasına transfer edilir.

İkinci Faz: Çalışma Hafızası; Kısa dönem hafızadaki (KDH) bilgi, basit depoda (primer hafıza) tutulur. Daha sonra bu bilgi çalışma hafızasında üzerinde düşünülerek (1 ila 30 saniyeden daha uzun süre yeterli dikkatin verilmesi ile) ve işlenerek (kişinin kendisine ya da diğerlerine bilgiyi tekrarlaması ile) aktif hale gelir. Aktiflenmeyen bilgi azalarak kaybolur. Çalışma hafızasına aktarılan bilginin kavranması ve bütünleştirilmesi için uzun dönem hafıza (UDH) depolarından daha önceki bilginin çağırılması gerekir. UDH'daki bilgi çağırıldığı ve çalışma hafızasında yeniden çalışıldığı zaman yeni fikirlerde oluşturulabilir (135).

Üçüncü Faz: Uzun Dönem Hafıza; Limitsiz sayıdaki bilginin işlendiği ve devamlı kaldığı depodur. KDH' daki ya da farkındalık düzeyinde olmayan bilgi daha sonra geri çağırılmak üzere UDH' da depolanır. UDH' daki kodlama; akustik, görsel olarak, uzaysal düzenlemeler ve kelimelerin sıralaması ile yapılabilir. Görsel şekil hem görsel hem de kelime olarak depolandığı için daha kolay depolanır ve hatırlanır. Semantik kodlama UDH' daki en etkili depolamadır. UDH'daki bilgi dakikalar, saatler ya da yıllar önce transfer edilmiş bilgiyi içerir. Henüz pekiştirilmemiş yeni

transfer edilmiş bilgi hipokampal alanda sabit hale gelinceye kadar kolayca hasara uğrayabilir. Detayları oluşturmak, daha fazla anlamak ve yeni bilgi ile problem çözmek için daha önceden UDH'da depolanan bilgi kolayca çalışma hafızasına geçirilebilir (136). Hafızanın değerlendirilmesinde anlık bellek için rakam erimi tersleri; anlık, kısa ve uzun dönem hafızanın ölçümü için de Öget Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi kullanılabilmektedir.

Çalışma belleğinin yürütücü fonksiyonu ile ilgili olarak prefrontal dorsalateral korteksin aktive olduğu, bilginin çevrim içi tutulmasına dayanan görevlerde ise hem prefrontal korteks hem de posterior parietal korteksin aktive olduğu görülmüştür (137).

2.11.3 Yürütücü Fonksiyonlar

Beynin kontrol mekanizmaları olan yürütücü fonksiyonlar daha otomatik olan alt düzey fonksiyonlara yön veren ve onların kontrolünü sağlayan üst düzey fonksiyonlar olarak adlandırılır. Planlama, başlatma, organizasyon, inhibisyon, problem çözme, kendini izleme ve hata düzeltme süreçlerini içerir.

Frontal lobun kortikal ve subkortikal yapılarla çift taraflı bağlantıları, çeşitli kognitif süreçleri izlemek ve manipule etmek için etkin bir görev alır.

Yürütücü işlevlerin klinik modelleri; Başlatma ve sürdürme (davranışı başlatma), cevabın inhibisyonu (davranışı durdurma), görevin devamlılığı (davranışı koruma), organizasyon (hareketlerin ve düşüncelerin organizasyonu), düşünceyi genelleştirme (yaratıcılık, akıcılık, bilişsel esneklik), farkındalık (kişinin kendini izlemesi ve davranışlarını modifiye etmesi) olarak tanımlanmıştır.

Dikkat, hafıza ve yürütücü fonksiyon sistemlerinin birbirleri ile bir örtüşme içinde olduğu göze çarpar. Bu sistemler birbirlerine bağımlıdır ve bu 3 sistem için köşe taşı olan çalışma belleğidir. Dolayısı ile bozuklukların değerlendirilmesi ve tedavisi sırasında üç sistemin de gözden geçirilmesi gerekir (136).

Yürütücü fonksiyonları değerlendirmek için Stroop Testi ve Renkli İz Sürme Testi kullanılabilmektedir.

2.12 Multipl Sklerozda Bilişsel Bozukluk

MS'de bilişsel belirtiler daha önce 19. yüzyılda tanımlanmıştır (138). MS hastalarındaki bilişsel bozukluklar için nüfusa dayalı ilk çalışma Rao ve arkadaşları tarafından 1990'lı yılların başında yapılmıştır (139). Rao ve arkadaşlarının çalışmasında MS hastalarında bilişsel bozukluk %43 olarak bulunmuştur. Amato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalık süresi iki yıldan kısa olan MS' lilerde özellikle sözel hafıza ve soyut düşünmede kontrol grubuna göre anlamlı derecede kötü performans izlenmiş (140). Yapılan yeni çalışmalarda hastalığın çok erken evrelerinde [RİS hastaları (8) ve KİS hastaları (9, 10).] bilişsel bozukluk bulunmuştur.

MS hastalarında kognitif bozukluk hastalık süresi ile birlikte artmaktadır (14, 141). Rutin nörolojik muayenenin mental bozukluk vermediği olguların yarısında ayrıntılı nöropsikolojik inceleme bilişsel bozukluğun varlığını ortaya koymaktadır. Nöropsikolojik, nöroradyolojik ve nörofizyolojik yöntemler MS 'de %43-72 oranında bilişsel fonksiyon kaybı olduğunu göstermektedir (142-144).

MS hastalarında çeşitli bilişsel alanlar etkilenebilir. Bilgi işleme hızı ve bellek en sık bozulan fonksiyonlardır, bunları yürütücü fonksiyonlar, dikkat, öğrenme ve vizyospasyal algı izler (145). Bilgi işleme hızı çoğu hastada etkilenen primer alandır (11-14). Bu alanlardaki bilişsel bozulma sözel hafıza ve yürütücü fonksiyonlar gibi alanlarda daha kötü test performansına katkı sağlayabilir (146-150). Demans ve dil işlevlerinde bozukluk sık değildir. Serbest hatırlama (geri çağırma) sorununun en önemli kayıp parametresi olduğu bilinmektedir. Uzun süreli bellek ve çalışma belleği ön planda olmak üzere kısa süreli bellek etkilenimi belirgindir. Serbest hatırlama süreci bozulmuş ancak tanıma süreci korunmuştur. Kognitif yıkım süreçlerinde remisyon pek gözlenmediği gibi kognitif kötüleşme hastalığın fiziksel bulguları stabil seyretmesine rağmen progresyon gösterebilir (91, 151).

Genç MS başlangıç yaşı ve hastalığın şiddeti bilişsel bozukluğu ön görücü faktörlerdir. Bazı çalışmalarda bilişsel bozukluk yüksek EDSS puanı ile ilişkili bulunmuştur (141). Çeşitli MR çalışmaları yüksek ak madde lezyon yükü, normal görünen ak madde hasarı, gri madde atrofisi ve gri madde lezyonlarının hepsi bilişsel semptomlarla korele bulunmuş (152, 153). Bilişsel işlev bozukluğu tanı konulduğunda dizabilitenin ilerleyişini ve 10 yıl sonra SPMS'e dönüşümü ön görebilmektedir (154). Bilişsel bozukluğun kendisi de azalmış iş gücü ve yaşam kalitesinin bozulması gibi sonuçlara yol açar (155, 156).

Kognitif yıkım tüm MS alt tiplerinde gösterilmiştir. Ancak yıkımın derecesi SPMS'de, PPMS ve RRMS'e göre daha ciddi olduğu bulunmuştur (157). Ayrıca farklı MS formlarını farklı kognitif süreçler açısından karşılaştıran bazı çalışmalarda mevcuttur. Sözel öğrenmenin PPMS ve SPMS'de RRMS'e göre daha zor olduğu, ve vizyospasyal işlevlerin SPMS ve RRMS'de PPMS'e göre bozuk olduğu gösterilmiştir. SPMS ve PPMS i karşılaştıran bir çalışmada vizyospasyal işlevlerin SPMS'de PPMS'e göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (157, 158).

MS hastalarındaki kognitif rezerv çalışmalarında hastalık öncesi yüksek zeka seviyeleri kognisyon üzerindeki yapısal beyin hasarının negatif etkilerini hafifletebilir ya da geciktirdiği gösterilmiştir (159). Yüksek eğitim düzeyi ve premorbid entelektüel faaliyetler düşük kognitif bozukluk riski ile ilişkili bulunmuştur (160, 161).

Ayrıca, Intrakranyal hacim tahminleri ile ölçülen daha büyük maksimum ömür boyu beyin büyümesi kognitif bozukluğu karşı koruyucudur ve "Beyin rezervi" olarak adlandırılır (162). MS hastalarında bilişsel bozukluklar ve Apolipoprotein E gen polimorfizmi arasındaki ilişki incelenmiştir. Ciddi bilişsel bozukluğu olan olguların %52'sinde epsilon4 aleli bulunurken, bilişsel bozukluğu olmayanlarda bu oranın %27 olduğu görülmüştür (163).

2.12.1 Bilişsel Bozukluk Tedavisi

MS’de bilişsel bozukluk tedavisine yönelik pek çok çalışma vardır. Ancak buna rağmen henüz kesin sonuç alınan bir tedavi yöntemi konusunda ortak paydada buluşulamamıştır. MS’de bilişsel bozukluk için semptomatik tedavinin yanı sıra hastalık seyrini etkileyen, atak sayısını ve lezyon yükünü artmasını durduran tedavilerden immünomodülatuar tedaviler önemli yer tutmaktadır (164-166). MS seçici kolinerjik nöron yitimi ile alakalı bir bozukluk olmamasına rağmen BOS’da azalmış kolinerjik faaliyet bulunması ve kolinerjik yolların miyelin kılıfının ve aksonun hasarına bağlı olarak olumsuz etkilendiği ortaya konmuştur. Bu sebepleasetilkolinesteraz inhibitörleri MS tanılı hastalar için de bilişsel bozuklukda bir tedavi unsuru olarak düşünülmüştür (167). Asetilkolinesteraz inhibitörü olan donepezilin bazı çalışmalarda bilişsel bozukluk üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı, bazı çalışmalarda ise az da olsa tedavisinde ilerleme kaydedildiği görülmüştür. Memantin, rivastigmin ve ginkgo biloba gibi ilaçların da MS ve bilişsel bozukluk için fayda sağlamadığı yönünde literatür bilgisi bulunmaktadır (168). Başka bir çalışmada psikostimülan olan amfetamin sülfatın L-isomerinin tedavide kullanıldığı ve 30 günün sonunda öğrenme, hafıza ile ilgili testlerde iyileşme olduğu saptanmıştır (169). Sonuç olarak MS’de bilişsel bozukluk tedavisi üzerine etkin bir ilaç grubu üzerine anlaşılmaya varılamamıştır. Bunun haricinde MS de bilişsel rehabilitasyonun etkileri de sık sık tartışılmaktadır. MS tanılı hastalarda dikkat, bellek, yürütücü işlevlerin tedavisi için bilişsel rehabilitasyon programları mevcuttur. Bu programlar ile özellikle öğrenme ve bellek işlevlerinde düzelme olduğu bulunmuştur (170).

Nöropsikolojik Testler:

1) WAIS–RSayı Menzili Testi (Digit Span Test)

WAIS–R bataryasının alt testi olan Sayı Menzili Testi en sık kullanılan dikkat/kısa süreli bellek testidir Sayı menzili testi, iki bölümden oluşur. Birinci bölüm ileriye doğru sayımenzili, ikinci bölüm geriye doğru sayı menzildir. İki bölüm ayrı ayrı uygulanır. Her iki bölümde de sayılar birer birer artan rakamlardan

oluşur. İlk önceleri sayı menzili uygulanır. Daha sonra geri sayı menzili uygulanır. Sayılar saniyede bir sayı söylenecek şekilde deneğe okunur. Hem ileri hem de geri sayı menzillerinden her hangi bir denemede başarılı oldukça bir sonraki denemeye geçilir. Her ikidenemede başarısız olursa teste devam edilmez. Tekrarlanabilen son dizinin rakamsayısı menzili oluşturur (171-174).

Erişkinler normalde, ileriye doğru 7 (+/-2) rakamı tekrarlayabilirler. Geriye doğru menzil ile ileriye doğru menzil arasında 2 rakamdan fazla fark olmamalıdır. Sayı menzili eğitim ve yaştan etkilenmektedir (137) WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi normatif verileri bir yüksek lisans projesi çerçevesinde toplanmıştır (175).

Sayı menzili testini, Öktem ile Weintraub ve Mesulam dikkat testi, McCarthy ve Warrington ise kısa süreli bellek testi olarak ele almışlardır. Lezak ise, ileriye doğru sayı menzilin dikkat testi, geriye doğru sayı menzilin ise bellek testi olarak iki farklı test biçiminde ele alınmasını önermektedir (174).

Lezak'a göre frontal hasarlı hastalarda performans daha düşüktür. Hoshi ve ark. yaptıkları bir çalışmada, normal erişkinlerde geriye doğru sayı menzili testinde, ileriye doğru sayı menziline göre her iki hemisferde dorsolateral prefrontal korteksin daha fazla aktive olduğunu, bu testteki yüksek performansın sağ dorsolateral prefrontal korteksin aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (174).

2) WAIS-R Şifre Testi

WAIS- R testi Weschler tarafından geliştirilmiş olup 1997 yılında gözden geçirilerek yeni formu oluşturulmuştur. Sözel ve Performans Bölümü olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Sözel Bölümün alt testleri Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Sözcük Dağarcığı, Yargılama ve Sayı Dizileri testlerinden, Performans Bölümü ise Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme, Şifre ve Labirent Alt testlerinden oluşmaktadır. WAIS'de sözel ve performans alt testleri yalnız olarak da kullanılabilmektedirler.

Bu çalışmada katılımcılara Performans Bölümü'nün alt testlerinden olan Şifre testinin B bölümü uygulanmıştır. Sayfanın üst kısmında bölünmüş bloklar içerisinde 1'den 9'a kadar sayıları ve sembolleri eşleştiren bir anahtar bulunmaktadır. Katılımcılardan anahtarı göz önüne alarak iki dakika içerisinde rakamların altındaki kutucuklara gelecek şekilleri çizmesi istenmektedir. Şifre alt testinden elde edilen doğru item sayısı toplam puanı oluşturmaktadır. Şifre testi dikkati toplama ve sebat yeteneği, yürütücü fonksiyonlar, bilgi işleme hızı ve çalışma belleğini ölçmektedir.

Symbol Digit Modalities Test için ölçüt-bağımlı geçerlilik çalışması WISC-R Şifre boyutu uygulanarak gerçekleştirilmiş ve elde edilen bulgulara göre, Symbol Digit Modalite Testi ile WISC-R Şifre testi arasında anlamlı düzeyde korelatif ilişkiler bulunmuştur (176).

3) Stroop Testi

Stroop testi 1935'de Stroop tarafından geliştirilmiştir. Daha sonraları testin çeşitli formları oluşturulmuştur. Stroop testinin BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan Stroop Testi TBAG Formu formu, orijinal Stroop testi ile Victoria formunun birleşiminden oluşturulmuştur (177).

Stroop testlerinin bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi süreçleri ölçtüğü ve dikkat için “altın standart” niteliğinde olduğu belirtilmiştir (178). Dikkat; basitçe uyanık ve dikkatli olmanın ötesinde, karmaşık dikkat denilen bazı becerileri içerir. Bunlar konsantrasyon, dikkatin sürdürülebilmesi, sebatlık (*perseverance*), bozucu etkilere (*interference* yapıcı etkilere) karşı koyabilme, kategori değiştirebilme, amaca yönelik davranışı sürdürebilme, o an için uygun olmayan tepki eğilimlerini bastırabilme şeklinde sıralanabilir. Dikkatin bu karmaşık yönlerine frontal lob içinde yer alan sistemler aracılık eder. Cummings (1993) frontal lob içinde yer alan prefrontal korteks ile bazı subkortikal çekirdekleri birbirine bağlayan döngülerin (fronto-subcortical circuits) karmaşık dikkat işlevlerinin gerçekleşmesindeki rolünden söz eder. Bu nedenle gerek prefrontal korteksin gerek talamus ve bazal

ganglionlar gibi bu kortikal çekirdeklerin gerekse bu yapıları birbirine bağlayan liflerin geçtiği frontal ak madde lezyonlarında bu işlevlerde bozulma olur (177).

Stroop testi TBAG (Temel Bilimler Araştırma Grubu) formu 5 bölümden oluşmaktadır (177).

1. Bölüm: 1. Kart (siyah basılmış renk isimleri), renk isimlerini okuma
2. Bölüm: 2. Kart (farklı renkte basılmış renk isimleri), renk isimlerini okuma
3. Bölüm: 3. Kart (renkli basılmış daireler), rengi söyleme
4. Bölüm: 4. Kart (renkli basılmış nötr kelimeler), rengi söyleme
5. Bölüm: 2. Kart (farklı renkte basılmış renk isimleri), rengi söyleme

Dört kart 5 farklı şekilde okutulup mümkün olduğunca hızlı olmaları söylenir. Kronometre ile okuma süreleri ölçülür. Hatalı okuma yapıldığında hata sayısı kaydedilir. Hata yaptıklarını farkederlerse hemen düzeltip devam etmeleri söylenerek düzeltme sayıları kaydedilir. Stroop testi bölümleri sürelerinin ülkemiz için standardize edilen normal değer aralığı mevcuttur.

Stroop testlerinde bozucu etkinin çıktığı kritik bölüm, renk isimlerinin basımında farklı renkteki kartların kullanıldığı karttaki (2. Kart) renklerin söylendiği 5. bölümdür. Stroop testlerindeki diğer bölümler okuma ve renk söylemedeki temel düzeylerin belirlendiği kontrol koşulları niteliğindedir. Bu doğrultuda, siyah basılmış renk isimlerinin bulunduğu 1. Kart okuma hızının temel düzeyini; renkli şekillerin bulunduğu 3. Kart ile nötr kelimelerin renkli olarak basıldığı 4. Kart ise renk söyleme hızının temel düzeyini belirlemektedir (177). Süre puanlarını içermesi bakımında Stroop Testleri aynı zamanda da ‘bilgi işleme hızı’ nı ölçmektedir (179).

4) Color Trails Test (Renk İzleme Testi) (RİT)

Renk İzleme Testi (RİT) bilişsel esneklik ve sıralama becerilerinin değerlendirilmesi için önemli olmasının yanı sıra mental işlem hızı ve dikkat/konsantrasyon yeteneklerini de değerlendirmektedir. RİT; motor performans ve hızı içeren bir görsel tarama ölçütüdür (180).

İki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde içinde 1'den 25'e kadar sayıların bulunduğu yuvarlakların küçükten büyüğe sıralı olarak birleştirilmesi gerekir. İkinci bölümde ise içinde iki farklı renkte (pembe ve sarı) sayıların bulunduğu yuvarlakların aynı şekilde birleştirilmesi gerekmektedir. Sayılar her iki renkte de (her sayı hem pembe hem sarı renkte vardır) bulunduğundan pembe 1'den sarı 2'ye olacak şekilde hem renk hem de sayı sıralaması ile birleştirmek gerekmektedir. Renk körlüğünden etkilenmemesi için pembe ve sarı renkler seçilmiştir. İlk bölümü psikomotor hızı ölçer. İkinci bölüm ise strateji değiştirme yeteneğini yansıtır ve yürütme fonksiyonları ile görsel-uzamsal işlem belleğini değerlendirir. RİT, kültürden bağımsız bir test oluşturmak amacıyla orijinal İz Sürme Test'nin yeniden düzenlenmesiyle elde edilmiştir (181).

Sürekli ve bölünmüş dikkat, göreve odaklanabilme, konsantrasyon, sıralama, dizileme, zihinsel izleme ve esneklik, kurulum değiştirebilme, görsel tarama ve görsel kavramsallaştırma becerilerini değerlendirmektedir (181).

5) Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem-SBST; Auditory Verbal Learning Test)

Rey tarafından geliştirilmiş (182), Öktem tarafından geçerlik güvenilirliği yapılmıştır (183). Sözel öğrenme ve bellek işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Tekrar ölçülebilirlik özelliği gereği A-B-C olarak üç adet farklı formu vardır. Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedenden oluşur. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürebilmesi hakkında bilgi verir. Deneğin doğru cevap sayısı anlık bellek skoru olarak kaydedilir. İlk denemeden sonra aynı liste dokuz kere daha deneğe okunarak her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir. Testteki kelimelerin onar defa okunması bittikten yaklaşık kırk dakika sonra denekten hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. Bu da deneğin uzun süreli bellek (USB) puanını oluşturur.

SBST bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt edebilir. Bunlardan birincisi; kişinin anlık belleğidir, ikincisi; öğrenme ya da bilginin edinilmesi-kazanılması süreci, üçüncüsü; hatırd tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleridir. Hatırlama, geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama ve geciktirilmiş tanıyarak hatırlama şeklinde iki türlü değerlendirilmektedir (183).

MS hasta örnekleminde sık sık karşılaşılan geri getirme zorluğunu saptamak için USB Kendiliğinden Hatırlama, toplam öğrenme ve anlık bellek puanları kullanılmıştır.

6) Beck Depresyon Ölçeği

1961 yılında Beck tarafından geliştirilen Beck Depresyon Ölçeği, depresyonu kapsamlı, geçerli ve güvenilir bir biçimde değerlendiren ve yaygın olarak kullanılan ölçeklerden biridir. Türkiye’de geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (184).

Beck Depresyon Ölçeği, depresyonun derecesini objektif olarak değerlendirmektedir. Ölçek; duygudurum, kötümserlik, başarısızlık hissi, doyumsuzluk, suçluluk duygusu, cezalandırılma duygusu, kendinden nefret etme, kendini suçlama, kendini cezalandırma arzusu, ağlama nöbetleri, sinirlilik, içedönüklük, kararsızlık, beden imgesi, çalışabilirliğin ketlenmesi, uyku bozuklukları, yorgunluk-bitkinlik, iştahın azalması, kilo kaybı, somatik yakınmalar, cinsel istek kaybını içeren 21 kategoriden oluşmaktadır. 10-16 hafif, 17-29 orta, 30-63 ciddi depresyon olarak değerlendirilir (184).

7) Beck Anksiyete Ölçeği

Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Yirmi bir belirti kategorisinin her birinde 4 seçenek bulunur. Anksiyöz mizacı, otonomik hiperaktivite ve motor gerginliği, bazı bilişleri belirleyen maddeleri içerir. Hastadan belirtileri ‘bugün dahil son bir hafta’ içinde değerlendirmesi istenir. Her bir semptom hiç yok, hafif düzeyde, orta düzeyde, ciddi düzeyde var şeklinde

değerlendirilir ve 0 ile 3 arasında puan alır. Toplam puan 0-63 arası değişir. Ölçekten alınan puanın yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir. 8– 15 puan Hafif, 16-25 puan Orta, 26-63 puan Şiddetli düzeyde anksiyete olarak değerlendirilir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (185).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Katılımcılar

Çalışma katılımcıları Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Multipl Skleroz polikliniğinde izlenen, revize 2010 McDonald tanı kriterlerine göre RRMS ve SPMS tanısı konulmuş olan hastalar arasından seçildi. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet eşleştirilmesi yapılarak sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Hastalık süresi 18 aydan uzun olan 18-60 yaş arasındaki MS hastaları çalışmaya alındı. Son 3 ayda MS atağı geçirmiş ve/veya kortikosteroid tedavisi almış olan, MS dışında başka bir nörolojik hastalığı bulunan hastalar çalışmadan dışlandı. Sistemik ve/veya psikiyatrik hastalığı bulunan, mental retarde veya MMT puanı 24'ün altında olan, psikoaktif ilaç kullanan, alkol ve/veya ilaç bağımlılığı öyküsü bulunan, MRG çekilmesikontrendike olan kişiler hasta ve kontrol gruplarına alınmadı.

Her bir hastanın nörolojik muayene, nöropsikolojik testler ve beyin MRG çekimlerini içeren değerlendirilmeleri bir hafta içerisinde tamamlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyleri, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, atak sıklığı, SPMS'li hastalar için hastalığın relapsing tipten progressif tipe dönüşme zamanı, EDSS toplam puanları ve etkilenen fonksiyonel sistemlerin (piramidal, serebellar, beyinsapı, duyuşal, barsak-mesane, görsel, mental) alt puanları, yürümenin bağımlı ya da bağımsız oluşu kaydedildi. Hastaların kullanmakta oldukları tedaviler 'immünomodülatör' ve 'immunosupressif' olarak sınıflandırıldı.

Hastaların nörolojik muayeneleri, nöropsikolojik testleri ve volümetrik MRG incelemeleri deneyimli uzmanlar tarafından hasta bilgilerine kör olarak değerlendirildi.

Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütüldü. 27 Mart 2017 tarihli 34/26 sayılı etik kurul onayı ile yapıldı ve çalışmaya alınan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.2 Nöropsikolojik Değerlendirme

Hasta ve kontrol gruplarında bilişsel işlevler Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan bir dizi nöropsikolojik testi içeren batarya ile değerlendirildi. Stroop T-BAG formu (bölüm 1,2,3,4,5), WAIS–R sayı menzili testi, WAIS-R şifre testi, RİT bölüm 1,2), Öget Öktem SBST (anlık bellek puanı, toplam öğrenme puanı, USB kendiliğinden hatırlama puanı), Beck depresyon ve Beck anksiyete ölçekleri değerlendirmelerde kullanıldı. İki SPMS hastası geçirilmiş optik nörit atağına bağlı gelişmiş olan görme keskinliğinde azalma nedeniyle RİT ve WAIS-R şifre testlerini yapamadı. Bu testler değerlendirmeye alınmadı.

Yürütücü işlevler Stroop T-BAG formu ve RİT; dikkat Stroop T-BAG formu, WAIS–R sayı menzili testi, WAIS-R şifre testi; görsel-uzamsal algı RİT (2. Bölüm) ve WAIS- R şifre testi; psikomotor hız RİT (1. bölüm) ve WAIS-R şifre testi; bilgi işlem hızı WAIS-R şifre testi ve Stroop T-BAG formu; bellek fonksiyonları yakın bellek Öget Öktem SBST anlık öğrenme puanı ve WAIS–R sayı menzili testi; çalışma hafızası WAIS- R şifre testi; kelime hafızası ve öğrenme Öget Öktem SBST toplam öğrenme puanı; uzun süreli bellek Öget Öktem SBST USB kendiliğinden hatırlama puanı ile değerlendirildi. Beş bölümden oluşan Stroop Testi T-BAG formunun her bir bölümü için hastaların testi tamamlama süreleri, hata ve düzeltme sayıları; RİT her iki bölümü için süre, teşvik ve hata sayıları ve diğer testlerin sonuçları kaydedildi. Depressif durum ve anksiyetenin değerlendirilmesinde Beck Depresyon ve Beck anksiyete ölçekleri kullanıldı.

Nöropsikolojik test sonuçları Türk toplumuna ait normatif değerler üzerinden z skorları hesaplanarak değerlendirilmeye alındı.

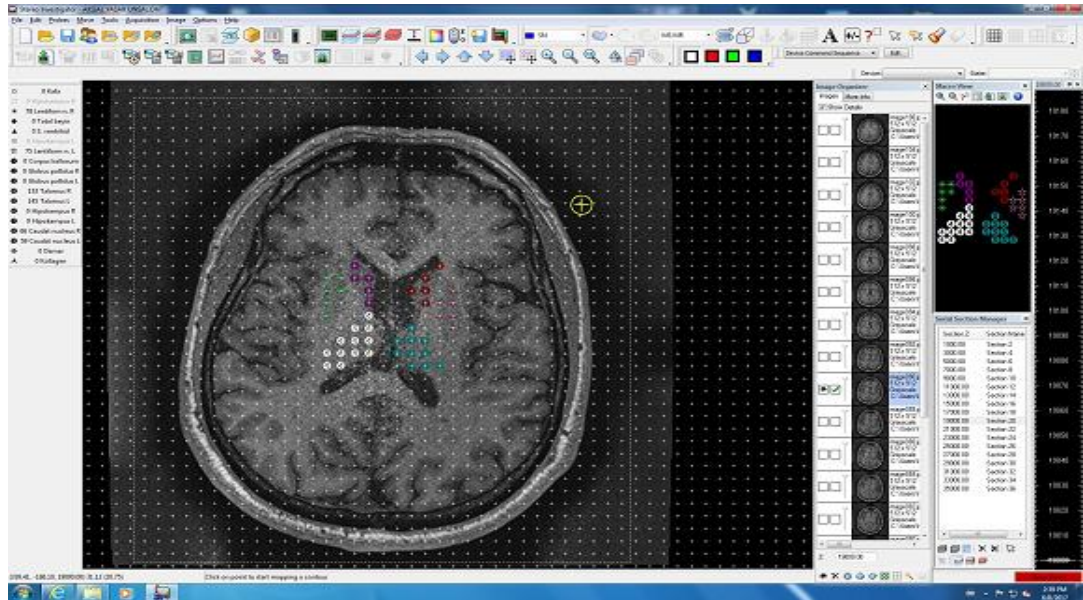
Testler belirlenmiş olan yönergeler uygulanarak uzman klinik psikolog tarafından değerlendirildi.

3.3 Nörogörüntüleme

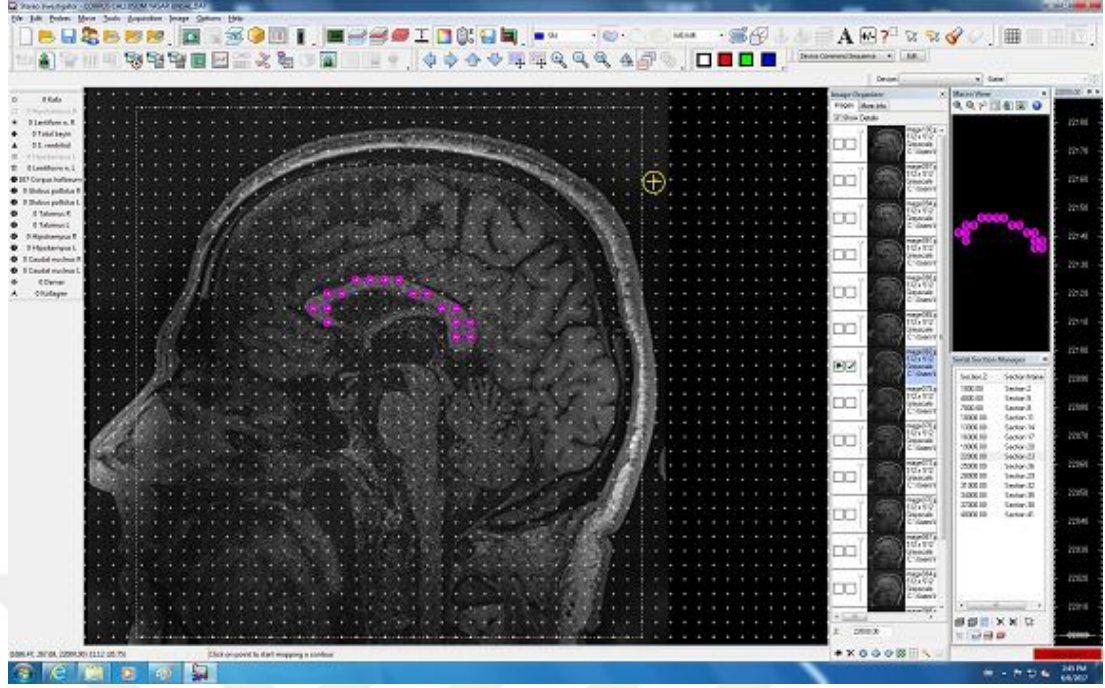
Tüm hasta ve kontrollerin MRG çekimleri için 1.5 Tesla tarayıcı kullanıldı (MAGNETOM Aera, Siemens AG, Erlangen, Germany). Çalışma volümetrik

parametreler içeren, T1-ağırlıklı 3 boyutlu magnetization-prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sekansları tüm beyini kapsayacak şekilde elde edildi: 160 kesit, repetition time (TR): 1730 ms, echo time (TE): 3.62 ms, kesit kalınlığı:1 mm, flip angle: 8°, inversion time: 900 ms, field of view (FOV): 230x230 mm, in-plane resolution 512x512 parametreleri kullanılarak; sagittal, koronal, aksiyel düzlemlerde görüntüler alındı.

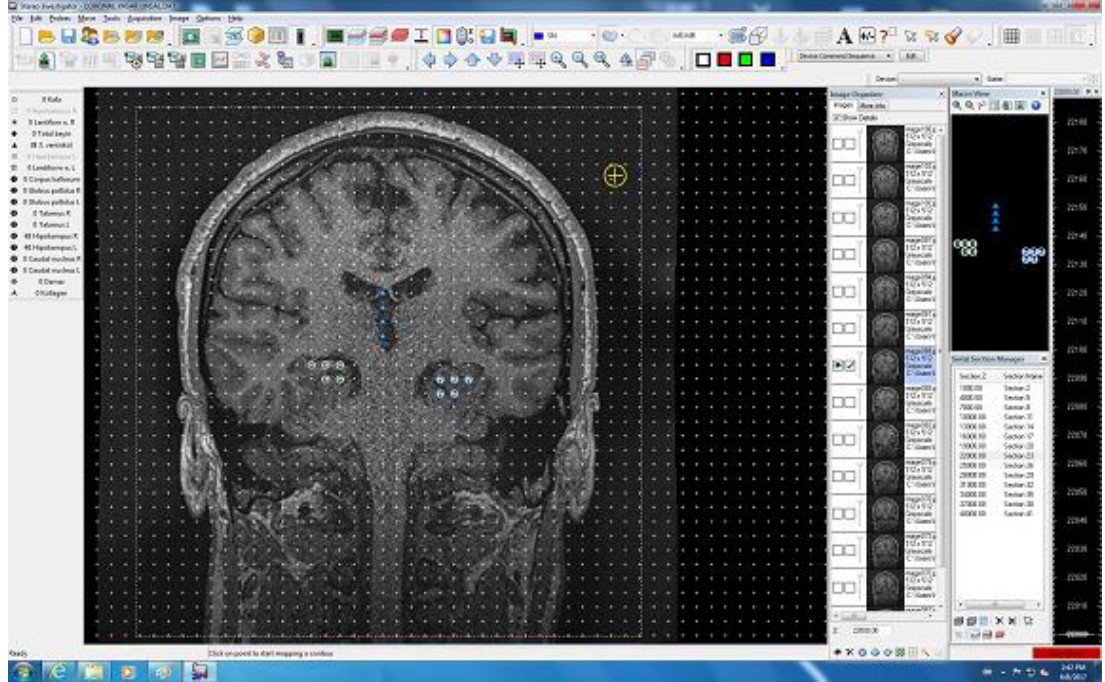
Beyin hacimsel ölçümlerinde temeli stereolojiye dayanan Cavalieri yöntemi kullanıldı. Sağ ve sol hipokampus, sağ ve sol talamus, sağ ve sol lentiform nükleus (putamen+globus pallidum), sağ ve sol kaudat nükleus, korpus kallozum, üçüncü ventrikül ve total beyin parankim alanları kesit görüntülerinden hacimsel olarak kantifiye edildi (Şekil 1, 2, 3 ve 4). Tüm hacimler total intrakraniyal hacme (BOS+parankim) oranlanarak normalize edildi. Hesaplamalarda 512x512 pixel boyutunda 1 mm kalınlığında 0 aralıklı ardışık kesitlerden elde edilen görüntüler kullanıldı. Hacim hesaplanırken total beyin için 10000, aksiyel kesitler için 2000, sagittal ve koronal kesitler için 3000 mikron adım aralıkları seçildi. Cavalieri probu Stereo Investigator (Micro Bright Field, Williston, VT, USA) bilgisayarlı sistem üzerinden uygulandı.



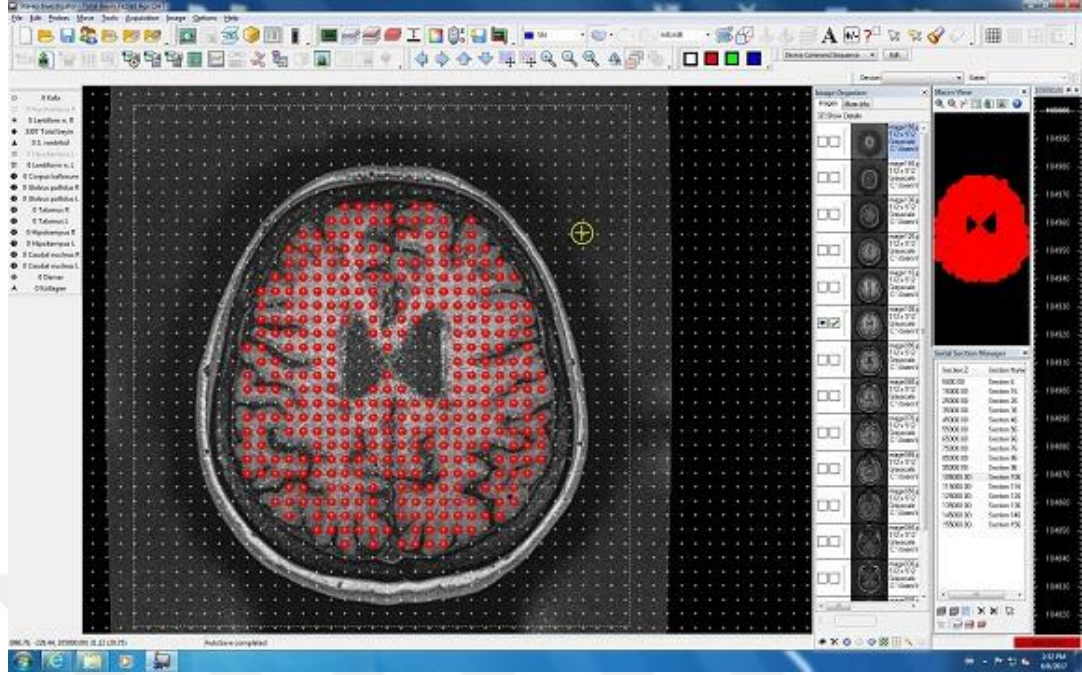
Şekil 3.1: Talamus, caudat nükleus ve lentiform nükleus hacimlerinin Cavalieri yöntemi ile ölçümü.



Şekil 3.2: Korpus kallosum hacminin Cavalieri yöntemi ile ölçümü.



Şekil 3.3: Hipokampus ve 3. Ventrikül hacimlerinin Cavalieri yöntemi ile ölçümü.



Şekil 3.4: Total beyin parankim hacminin Cavalieri yöntemi ile ölçümü.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM-SPSS (Statistical Package for Social Sciences, 23.0 versiyon) paket programı ve R-Project (R 3.2.4) yazılımları kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler $\text{ort} \pm \text{SD}$ ile, kategorik değişkenler ise sayı (%) ile belirtildi. Sürekli yanıt değişkenlerin dağılımlarının normal dağılıma uyup uymadıkları Shaphiro-Wilk testi ile test edildi ve testler sonucunda normal dağılıma uyum olmaması nedeniyle parametrik olmayan istatistiksel yöntemler kullandı. İncelenen yanıt değişkeni bakımından üç grup arasındaki farkın istatistiksel açıdan önem kontrolü Kruskal-Wallis Testi ile, ikili karşılaştırmalar ise Mann-Whitney-U testi ile analiz edildi. Korelasyon analizlerinde ise Kendall's-Tau ilişki katsayısı hesaplandı ve ilişkinin anlamlılığı istatistiksel olarak test edildi. Nöropsikolojik test sonuçlarının değerlendirilmesin de normatif değerler üzerinden z skorları hesaplanarak gruplara ilişkin istatistiksel fark karşılaştırması z skorları üzerinden yapıldı. İstatistiksel önem kontrollerinde anlamlılık düzeyi $p=0,05$ alındı ve sonuçlar %95 güvenilirlikle elde edildi.

4. BULGULAR

Toplam 44 MS hastası değerlendirilmeye alındı. Bu hastalardan 6'sı çalışmayı tamamlayamadığı, 8'i ise "Gereç ve Yöntemler" bölümünde belirtilen dışlama kriterlerine sahip oldukları için çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma 20 RRMS (5 erkek, 15 kadın; ortalama yaş 35 ± 8.4) ve 10 SPMS (4 erkek, 6 kadın; ortalama yaş 42 ± 9.2) olmak üzere toplam 30 MS hastası ve kontrol grubu olarak 16 sağlıklı kişi (3 erkek, 13 kadın; ortalama yaş 36 ± 5.7) ile sürdürüldü. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: RRMS, SPMS ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.

	RRMS n=20	SPMS n=10	KONTROL n=16	<i>p</i>		<i>p</i>
Eğitim süresi (yıl)	11 $\pm$ 3.8453	10 $\pm$ 4.2229	14 $\pm$ 3.3085	0.014	RRMS-SPMS	0.493
					RRMS-KONTROL	0.013
					SPMS-KONTROL	0.011
Yaş (yıl)	35 $\pm$ 8.3986	42 $\pm$ 9.1796	36 $\pm$ 5.6829	0.155	RRMS-SPMS	0.159
					RRMS-KONTROL	0.836
					SPMS-KONTROL	0.072
Cinsiyet	n (%)	n (%)	n (%)	<i>p</i>		<i>p</i>
Kadın Erkek	15 (%75)	6 (%60)	13 (%81)	0.481	RRMS-SPMS	0.412
	5 (%25)	4 (%40)	3 (%19)		RRMS-KONTROL	0.649
					SPMS-KONTROL	0.246

Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon, n (%) olarak ifade edilmiştir.

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, **SPMS:** Sekonder progressif multipl skleroz.

Çalışmaya alınan SPMS'li hastaların RRMS'li hastalara göre hastalık süresi daha uzun ($p=0.007$), EDSS puanları daha yüksek ($p=0.000$), bağımlı yürüme sıklığı daha fazla ($p=0.002$) olarak bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: RRMS ve SPMS hastalarının hastalık özellikleri.

	RRMS n=20	SPMS n=10	<i>p</i>
Hastalık süresi (ay)	79.0000± 44.09798	146.4000± 64.69621	0.007
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	30.4500± 5.75349	30.2000± 8.20298	0.930
Atak sıklığı (n/ay)	0.0530± 0.03553	-	-
SPMS'e dönüşüm süresi (ay)	-	62.400± 23.1862	-
EDSS toplam puanı	1.9500± 1.30686	4.8000± 1.29529	0.000
EDSS piramidal alt puanı	1.2500± 0.71635	3.1000± 0.73786	0.000
EDSS serebellar alt puanı	0.3500± 0.58714	2.1000± 0.99443	0.000
EDSS beyinsapı alt puanı	0.1000± 0.30779	1.4000± 0.84327	0.000
EDSS duyuşal alt puanı	1.0500± 0.88704	3.1000± 0.31623	0.000
EDSS mesane ve barsak alt puanı	0.1000± 0.30779	1.9000± 0.73786	0.000
EDSS görsel alt puanı	0.1000± 0.30779	1.9000± 1.96921	0.002
EDSS mental alt puanı	0.0500± 0.22361	0.4000± 0.69921	0.057
Yürüme Bağımlı Bağımsız	0 (%0) 20 (%100)	5 (%50) 5 (%50)	0.002
Tedavi İmmünomodülatör İmmünoşüpresif Tedavisiz	18 (%90) 0 (%0) 2 (%10)	6 (%60) 1 (%10) 3 (%10)	0.141

Veriler ortalama ± standart deviasyon, n (%) olarak ifade edilmiştir.

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, **SPMS:** Sekonder progressif multipl skleroz, **EDSS:** Expanded Disability Status Scale.

RRMS, SPMS ve kontrol gruplarının nöropsikolojik test sonuçları açısından karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Stroop testi bölüm 2 tamamlama süresi SPMS'li hastalarda RRMS'lilere ve kontrollere göre daha uzun ($p=0,018$ ve $p=0,002$, sırasıyla); Stroop testi bölüm 3 tamamlama süresi RRMS'li ve

SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha uzun ($p=0,006$ ve $p=0,008$, sırasıyla); stroop testi bölüm 4 tamamlama süresi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha uzun ($p=0,006$ ve $p=0,001$, sırasıyla); Stroop testi bölüm 5 tamamlama süresi ise RRMS'li hastalarda kontrollere göre daha uzun ($p=0,036$) olduğu saptandı. İleri doğru sayı menzili testi puanı RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha düşük ($p=0,001$ ve $p=0,014$, sırasıyla); geriye doğru sayı menzili testi puanı RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha düşük ($p=0,000$ ve $p=0,004$, sırasıyla); WAIS-R Şifre testi puanı RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha düşük ($p=0,001$ ve $p=0,000$, sırasıyla) olarak bulundu. RİT bölüm 1 tamamlama süresi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha uzun ($p=0,003$ ve $p=0,003$, sırasıyla); RİT bölüm 1 teşvik sayısı RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha fazla ($p=0,004$ ve $p=0,027$, sırasıyla); RİT bölüm 2 tamamlama süresi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha uzun ($p=0,002$ ve $p=0,008$, sırasıyla); RİT bölüm 2 teşvik sayısı RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha fazla ($p=0,000$ ve $p=0,002$, sırasıyla); RİT bölüm 2 hata puanları SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha fazla ($p=0,004$) olarak bulundu. Öget Öktem SBST anlık bellek puanlarının RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha düşük ($p=0,007$ ve $p=0,008$, sırasıyla); toplam öğrenme puanlarının RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha düşük ($p=0,000$ ve $p=0,001$, sırasıyla); USB kendiliğinden hatırlama puanlarının RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha düşük ($p=0,000$ ve $p=0,000$, sırasıyla) olduğu saptandı.

Beck depresyon ölçeği puanları RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha yüksek ($p=0,000$ ve $p=0,000$, sırasıyla) ve SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre daha yüksek ($p=0,015$) bulundu. Beck anksiyete ölçeği puanları ise RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha yüksek ($p=0,002$ ve $p=0,001$, sırasıyla) olarak saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: RRMS, SPMS ve kontrol gruplarının nöropsikolojik test sonuçları açısından karşılaştırılması.

	RRMS n=20	SPMS n=20	KONTROL n=16	<i>p</i>		<i>p</i>
Stroop testi bölüm 1 süre	0.239384± 0.711711	0.970221± 1.541328	0.009925± 0.91211	0.296	RRMS-SPMS	0.202
					RRMS-KONTROL	0.861
					SPMS-KONTROL	0.126
Stroop testi bölüm 2 süre	0.120585± 0.721785	1.09854± 1.343205	-0.29806± 0.576293	0.005	RRMS-SPMS	0.018
					RRMS-KONTROL	0.157
					SPMS-KONTROL	0.002
Stroop testi bölüm 3 süre	0.062615± 0.711057	0.99091± 1.601835	-0.49821± 0.492698	0.004	RRMS-SPMS	0.104
					RRMS-KONTROL	0.006
					SPMS-KONTROL	0.008
Stroop testi bölüm 4 süre	0.06585± 0.624918	0.72527± 1.118079	-0.50894± 0.36707	0.001	RRMS-SPMS	0.124
					RRMS-KONTROL	0.006
					SPMS-KONTROL	0.001
Stroop testi bölüm 5 süre	0.05179± 0.604637	0.34185± 0.914979	-0.37619± 0.465051	0.055	RRMS-SPMS	0.379
					RRMS-KONTROL	0.036
					SPMS-KONTROL	0.065
İleri doğru sayı menzili testi	-0.9± 0.383886	-0.95± 0.59861	-0.28125± 0.46771	0.002	RRMS-SPMS	0.906
					RRMS-KONTROL	0.001
					SPMS-KONTROL	0.014
Geriye doğru sayı menzili testi	-0.7± 0.593828	-0.65± 0.747217	0.34375± 0.810735	0.000	RRMS-SPMS	0.982
					RRMS-KONTROL	0.000
					SPMS-KONTROL	0.004
WAIS-R şifre testi	0.04867± 0.894542	-0.51134± 0.785358	0.888613± 0.528305	0.000	RRMS-SPMS	0.093
					RRMS-KONTROL	0.001
					SPMS-KONTROL	0.000
RİT bölüm 1 süre	0.49651± 1.639374	1.315388± 2.397315	-0.69869± 0.74502	0.002	RRMS-SPMS	0.476
					RRMS-KONTROL	0.003
					SPMS-KONTROL	0.003
RİT bölüm 1 teşvik	4.90542± 8.880764	6.890738± 13.57629	0.070137± 0.89416	0.011	RRMS-SPMS	0.837
					RRMS-KONTROL	0.004
					SPMS-KONTROL	0.027

RİT bölüm 1 renk hatası	0.111665±	0.355512±	-0.11681±	0.348	RRMS-SPMS	0.646
	0.929052	1.395571	0.025755		RRMS-KONTROL	0.139
					SPMS-KONTROL	0.529
RİT bölüm 2 süre	0.269015±	0.7504±	-0.74673±	0.002	RRMS-SPMS	0.509
	1.048247	1.534606	0.681014		RRMS-KONTROL	0.002
					SPMS-KONTROL	0.008
RİT bölüm 2 teşvik	3.507895±	4.828675±	-0.35546±	0.000	RRMS-SPMS	0.575
	3.512062	5.318535	0.35328		RRMS-KONTROL	0.000
					SPMS-KONTROL	0.002
RİT bölüm 2 renk hatası	3.094745±	6.4987±	0.2168±	0.024	RRMS-SPMS	0.386
	4.136123	10.41601	1.106374		RRMS-KONTROL	0.077
					SPMS-KONTROL	0.004
Öget Öktem SBST Anlık Bellek	-0.40439±	-0.63376±	0.387387±	0.006	RRMS-SPMS	0.508
	1.170276	1.048744	0.719957		RRMS-KONTROL	0.007
					SPMS-KONTROL	0.008
Öget Öktem SBST toplam öğrenme	-3.28331±	-4.43554±	-0.73059±	0.000	RRMS-SPMS	0.271
	1.733457	2.781107	1.083612		RRMS-KONTROL	0.000
					SPMS-KONTROL	0.001
Öget Öktem SBST USB kendiliğinden hatırlama	-5.85129±	-7.17634±	-0.46989±	0.000	RRMS-SPMS	0.179
	3.115762	2.910342	1.426044		RRMS-KONTROL	0.000
					SPMS-KONTROL	0.000
Beck Depresyon Ölçeği	13.65±	26.10±	4.93±	0.000	RRMS-SPMS	0.015
	6.960	12.896	4.850		RRMS-KONTROL	0.000
					SPMS-KONTROL	0.000
Beck Anksiyete Ölçeği	21.35±	26.50±	9.12±	0.001	RRMS-SPMS	0.328
	12.533	10.997	12.306		RRMS-KONTROL	0.002
					SPMS-KONTROL	0.001

Veriler ortalama ± standart deviasyon, n (%) olarak ifade edilmiştir.

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, **SPMS:** Sekonder progressif multipl skleroz, **WAIS-R:**Wechsler adult intelligence scale-revised, **RİT:** Renk izleme testi, **Öget Öktem SBST:** Öget Öktem sözel bellek süreçleri testi, **USB:** Uzun süreli bellek.

RRMS, SPMS ve kontrol gruplarının bölgesel ve total beyin hacimlerinin karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 4.4'de gösterilmiştir. Sağ hipokampus hacmi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha küçük ($p=0,000$ ve $p=0,000$, sırasıyla); sol hipokampus hacmi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha küçük ($p=0,000$ ve $p=0,001$, sırasıyla); sağ talamus hacmi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha küçük ($p=0,000$ ve $p=0,000$, sırasıyla) ve SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre daha küçük ($p=0,002$); sol talamus hacmi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha küçük ($p=0,000$ ve $p=0,000$, sırasıyla) ve SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre daha küçük ($p=0,003$); sağ lentiform nükleus hacmi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha küçük ($p=0,000$ ve $p=0,000$, sırasıyla) ve SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre daha küçük ($p=0,000$); sol lentiform nükleus hacmi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha küçük ($p=0,000$ ve $p=0,000$, sırasıyla) ve SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre daha küçük ($p=0,002$); sağ kaudat nükleus hacmi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha küçük ($p=0,012$ ve $p=0,001$, sırasıyla) ve SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre daha küçük ($p=0,006$); sol kaudat nükleus hacmi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha küçük ($p=0,002$ ve $p=0,000$, sırasıyla) ve SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre daha küçük ($p=0,006$); korpus kallosum hacmi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha küçük ($p=0,010$ ve $p=0,001$, sırasıyla) ve SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre daha küçük ($p=0,016$) bulundu. Üçüncü ventrikül hacmi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha büyük ($p=0,030$ ve $p=0,001$, sırasıyla) olarak saptandı. Total beyin hacmi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha küçük ($p=0,001$ ve $p=0,000$, sırasıyla) ve SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre daha küçük ($p=0,001$) bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: RRMS, SPMS ve kontrol gruplarının beyin hacimleri açısından karşılaştırılması.

	RRMS n=20	SPMS n=20	KONTROL n=20	<i>p</i>		<i>p</i>
Sağ Hipokampus	0.0025732±	0.0023891±	0.0031238±	0.000	RRMS-SPMS	0.223
	0.00037413	0.00023265	0.00046300		RRMS-KONTROL	0,000
					SPMS-KONTROL	0,000
Sol Hipokampus	0.0023402±	0.0023714±	0.0031212±	0.000	RRMS-SPMS	0.538
	0.00065513	0.00025107	0.00047768		RRMS-KONTROL	0.000
					SPMS-KONTROL	0.001
Sağ Talamus	0.0042962±	0.0031273±	0.0057614±	0.000	RRMS-SPMS	0.002
	0.00101266	0.00062775	0.00089855		RRMS-KONTROL	0.000
					SPMS-KONTROL	0.000
Sol Talamus	0.0039750±	0.0030162±	0.0056817±	0.000	RRMS-SPMS	0.003
	0.00085389	0.00055728	0.00087243		RRMS-KONTROL	0,000
					SPMS-KONTROL	0.000
Sağ Lentiform Nükleus	0.0021790±	0.0016113±	0.0030064±	0.000	RRMS-SPMS	0.000
	0.00040592	0.00034862	0.00037957		RRMS-KONTROL	0.000
					SPMS-KONTROL	0.000
Sol Lentiform Nükleus	0.0021823±	0.0016863±	0.0030311±	0.003	RRMS-SPMS	0.002
	0.00041597	0.00037989	0.00038574		RRMS-KONTROL	0.000
					SPMS-KONTROL	0.000
Sağ Kaudat Nükleus	0.0021518±	0.0016596±	0.0024657±	0.000	RRMS-SPMS	0.006
	0.00037290	0.00041851	0.00037752		RRMS-KONTROL	0.012
					SPMS-KONTROL	0.001

Sol Kaudat Nükleus	0.0020426±	0.0016215±	0.0024194±	0.000	RRMS-SPMS	0.006
	0.00033346	0.00038445	0.00032439		RRMS-KONTROL	0.002
					SPMS-KONTROL	0.000
Korpus Kallosum	0.0079759±	0.0061821±	0.0095041±	0.000	RRMS-SPMS	0.016
	0.00223062	0.00204817	0.00185489		RRMS-KONTROL	0.010
					SPMS-KONTROL	0.001
Üçüncü Ventrikül	0.0015932±	0.0018945±	0.0012643±	0.003	RRMS-SPMS	0.081
	0.00043877	0.00058178	0.00031255		RRMS-KONTROL	0.030
					SPMS-KONTROL	0.001
Total Beyin Parankim	0.6155452±	0.5494224±	0.6706892±	0.000	RRMS-SPMS	0.001
	0.05413785	0.04813799	0.03511238		RRMS-KONTROL	0.001
					SPMS-KONTROL	0.000

Veriler ortalama ± standart deviasyon, n (%) olarak ifade edilmiştir.

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, **SPMS:** Sekonder progressif multipl skleroz.

RRMS’li hastalarda demografik ve klinik özellikler ile nöropsikolojik test sonuçları arasındaki ilişki tablo 4.5’de gösterilmiştir. Stroop testi bölüm 1 tamamlama süresi ile eğitim düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,049$) tespit edilirken; hastalık başlangıç yaşı ile negatif yönlü ($p=0,011$) korelasyon bulundu. Stroop Testi bölüm 5 tamamlama süresi ile yaş arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,025$) saptandı. Geriye doğru sayı menzili testi puanı ile yaş ve hastalık başlangıç yaşı arasında negatif yönlü korelasyon ($p=0,012$ ve $p=0,018$, sırasıyla) bulundu. RİT bölüm 1 teşvik puanı ile yaş ve hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,048$ ve $p=0,048$, sırasıyla) tespit edildi. RİT bölüm 1 hata puanı ile yaş ve hastalık başlangıç yaşı arasında negatif yönlü korelasyon ($p=0,034$ ve $p=0,006$, sırasıyla) saptanırken eğitim süresi ile pozitif yönlü korelasyon ($p=0,011$) bulundu. RİT bölüm 2 teşvik puanı ile eğitim süresi arasında

negatif yönlü korelasyon ($p=0,035$); RİT bölüm 2 hata puanı ile yaş arasından negatif yönlü korelasyon ($p=0,036$) saptandı. Beck depresyon ölçeği ile EDSS puanları arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,013$); Beck anksiyete ölçeği ile hastalık süresi arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,022$) tespit edildi (Tablo 4.5). RRMS’li hastalarda nöropsikolojik test sonuçları kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi.

Tablo 4.5: RRMS’li hastalarda demografik ve hastalık özelliklerinin nöropsikolojik test sonuçları ile ilişkisi.

		Yaş	Eğitim	Hastalık Süresi	Başlangıç Yaşı	Atak Sıklığı	EDSS puanları
Stroop testi bölüm 1 süre	<i>r</i>	-0.203	0.354	0.102	-0.418	-0.253	0
	<i>p</i>	0.216	0.049	0.536	0.011	0.125	1
Stroop testi bölüm 2 süre	<i>r</i>	-0.027	0.18	-0.097	-0.053	-0.108	-0.279
	<i>p</i>	0.871	0.317	0.557	0.745	0.514	0.11
Stroop testi bölüm 3 süre	<i>r</i>	0.091	0.155	-0.097	-0.075	0.226	-0.125
	<i>p</i>	0.58	0.388	0.557	0.649	0.171	0.476
Stroop testi bölüm 4 süre	<i>r</i>	0.069	0.267	-0.054	0.053	0.065	-0.089
	<i>p</i>	0.672	0.138	0.744	0.745	0.695	0.61
Stroop testi bölüm 5 süre	<i>r</i>	0.368	0.043	0.118	0.321	0.022	-0.065
	<i>p</i>	0.025	0.809	0.473	0.051	0.896	0.709
İleri doğru sayı menzili testi puanı	<i>r</i>	-0.146	0.17	-0.208	-0.247	0.221	-0.163
	<i>p</i>	0.425	0.4	0.26	0.18	0.23	0.406
Geriye doğru sayı menzili testi puanı	<i>r</i>	-0.447	0.299	-0.222	-0.424	-0.136	-0.164
	<i>p</i>	0.012	0.128	0.217	0.018	0.45	0.392
WAIS-R şifre testi puanı	<i>r</i>	0.096	0.323	-0.21	-0.059	0.027	0.012
	<i>p</i>	0.558	0.073	0.203	0.72	0.87	0.946

RİT bölüm 1 süre	<i>r</i>	-0.08	-0.019	-0.086	0.193	0.258	0.172
	<i>p</i>	0.625	0.918	0.602	0.241	0.117	0.324
RİT bölüm 1 teşvik puanı	<i>r</i>	0.333	0.013	0.191	0.334	-0.006	-0.068
	<i>p</i>	0.048	0.944	0.263	0.048	0.974	0.706
RİT bölüm 1 hata puanı	<i>r</i>	-0.382	0.502	-0.227	-0.496	0.133	-0.049
	<i>p</i>	0.034	0.011	0.209	0.006	0.463	0.8
RİT bölüm 2 süre	<i>r</i>	-0.197	-0.056	-0.086	0	0.204	0.16
	<i>p</i>	0.229	0.756	0.602	1	0.215	0.359
RİT bölüm 2 teşvik puanı	<i>r</i>	0	-0.382	0.087	0.205	0.054	0.024
	<i>p</i>	1	0.035	0.601	0.215	0.744	0.892
RİT bölüm 2 hata puanı	<i>r</i>	-0.350	0.21	-0.275	-0.148	0.231	0.018
	<i>p</i>	0.036	0.252	0.101	0.377	0.168	0.918
Öget Öktem SBST Anlık Bellek puanı	<i>r</i>	-0.081	-0.169	-0.071	0.005	-0.011	-0.252
	<i>p</i>	0.625	0.351	0.671	0.974	0.948	0.153
Öget Öktem SBST toplam öğrenme puanı	<i>r</i>	0	-0.012	-0.07	-0.005	-0.038	-0.042
	<i>p</i>	1	0.945	0.672	0.974	0.819	0.812
Öget Öktem SBST USB kendiliğinden hatırlama puanı	<i>r</i>	0.166	-0.062	-0.086	0.129	0.043	-0.131
	<i>p</i>	0.313	0.73	0.602	0.434	0.794	0.454
Beck Depresyon Ölçeği puanı	<i>r</i>	0.016	0.019	0.293	-0.141	-0.098	0.439
	<i>p</i>	0.922	0.917	0.078	0.396	0.556	0.013
Beck Anksiyete Ölçeği puanı	<i>r</i>	-0.022	0.031	0.383	0.076	-0.109	0.127
	<i>p</i>	0.896	0.863	0.022	0.648	0.513	0.474

Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon, n (%) olarak ifade edilmiştir.

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, **SPMS:** Sekonder progressif multipl skleroz, **EDSS:** Expanded Disability Status Scale, **WAIS-R:** Wechsler adult intelligence scale-revised, **RİT:** Renk izleme testi, **Öget Öktem SBST:** Öget Öktem sözel bellek süreçleri testi, **USB:** Uzun süreli bellek.

RRMS'li hastalarda EDSS puanları ile sol lentiform nükleus hacimleri arasında negatif yönlü korelasyon ($p=0,019$) saptandı. RRMS'li hastalarda demografik ve klinik özellikler ile bölgesel ve total beyin hacimleri arasındaki ilişki Tablo 4.6'da gösterilmiştir. RRMS'li hastalarda sağ ve sol hipokampus hacimlerinin erkeklerde kadınlara göre daha küçük olduğu saptandı ($p=0.003$ ve $p=0.032$, sırasıyla).

Tablo 4.6: RRMS'li hastalarda demografik ve hastalık özelliklerinin beyin hacimleri ile ilişkisi.

		Sağ Hipokampus	Sol Hipokampus	Sağ Talamus	Sol Talamus	Sağ Lentiform Nükleus	Sol Lentiform Nükleus	Sağ Kaudat Nükleus	Sol Kaudat Nükleus	Korpus Kallosum	Üçüncü Ventrikül	Total Beyin Parankim
Yaş	<i>r</i>	0.037	-0.048	-0.027	-0.005	-0.037	-0.08	-0.155	-0.208	0.08	-0.08	-0.069
	<i>p</i>	0.2	0.77	0.871	0.974	0.82	0.625	0.345	0.204	0.625	0.625	0.672
Eğitim süresi(yıl)	<i>r</i>	-0.316	-0.105	0.105	0.143	0.019	0.019	-0.081	-0.081	0.081	0.093	0.18
	<i>p</i>	0.078	0.557	0.557	0.427	0.918	0.918	0.654	0.654	0.654	0.605	0.317
Hastalık süresi(ay)	<i>r</i>	0.226	0.129	-0.118	-0.129	-0.161	-0.258	-0.118	-0.161	-0.032	0.183	0.108
	<i>p</i>	0.171	0.434	0.473	0.434	0.328	0.118	0.473	0.328	0.845	0.268	0.514
Hastalık başlangıç yaşı(n/ay)	<i>r</i>	0.021	-0.021	0	0.011	-0.096	-0.075	-0.053	-0.139	-0.021	-0.15	-0.246
	<i>p</i>	0.896	0.896	1	0.948	0.558	0.649	0.745	0.397	0.896	0.362	0.134
Atak sıklığı(n/ay)	<i>r</i>	-0.151	-0.043	-0.129	-0.151	-0.022	0	-0.075	-0.118	-0.129	0.097	-0.376
	<i>p</i>	0.361	0.794	0.434	0.361	0.896	1	0.648	0.473	0.434	0.557	0.022
EDSS toplam puanı	<i>r</i>	-0.16	0.113	-0.256	-0.339	-0.339	-0.41	-0.279	-0.315	0.053	0.172	-0.267
	<i>p</i>	0.359	0.519	0.144	0.053	0.053	0.019	0.11	0.072	0.76	0.324	0.126

Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon, n (%) olarak ifade edilmiştir.

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, **SPMS:** Sekonder progressif multipl skleroz, **EDSS:** Expanded Disability Status Scale.

SPMS'li hastalarda demografik ve hastalık özelliklerinin nöropsikolojik test sonuçları ile ilişkisi Tablo 4.7'de gösterilmiştir. Stroop testi bölüm 2 tamamlama süresi ile hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,030$); ileri doğru sayı menzili testi puanları ile EDSS puanları arasında pozitif yönlü ($p=0,006$) korelasyon; RİT bölüm 2 hata puanları ile yaş arasında negatif yönlü korelasyon ($p=0,048$) saptandı (Tablo 4.7). SPMS'li hastalarda nöropsikolojik test sonuçları kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi.

Tablo 4.7: SPMS’li hastalarda demografik ve hastalık özelliklerinin nöropsikolojik test sonuçları ile ilişkisi.

		Yaş	Eğitim	Hastalık Süresi	Başlangıç Yaşı	SPMS’e Dönüşüm Süresi	EDSS puanları
Stroop testi bölüm 1 süre	<i>r</i>	0.09	0.298	-0.068	0.23	0.000	0.328
	<i>p</i>	0.719	0.261	0.787	0.365	1.000	0.219
Stroop testi bölüm 2 süre	<i>r</i>	0.449	0.05	-0.023	0.552	0.283	0.378
	<i>p</i>	0.072	0.851	0.928	0.03	0.272	0.156
Stroop testi bölüm 3 süre	<i>r</i>	0.09	0.199	-0.068	0.138	0.000	0.428
	<i>p</i>	0.719	0.454	0.787	0.587	1.000	0.108
Stroop testi bölüm 4 süre	<i>r</i>	0.315	0.149	-0.159	0.184	-0.236	0.277
	<i>p</i>	0.209	0.574	0.528	0.469	0.36	0.298
Stroop testi bölüm 5 süre	<i>r</i>	0.315	0.199	-0.159	0.276	-0.236	0.176
	<i>p</i>	0.209	0.454	0.528	0.277	0.36	0.508
İleri doğru sayı menzili testi puanı	<i>r</i>	-0.171	0.379	-0.099	-0.1	-0.359	-0.768
	<i>p</i>	0.515	0.176	0.709	0.708	0.185	0.006
Geriye doğru sayı menzili testi puanı	<i>r</i>	0.269	0.379	-0.074	0.375	-0.256	-0.439
	<i>p</i>	0.307	0.176	0.78	0.16	0.344	0.118
WAIS-R şifre testi puanı	<i>r</i>	0.109	0.533	-0.074	0.231	-0.038	-0.336
	<i>p</i>	0.708	0.086	0.802	0.444	0.899	0.28
RİT bölüm 1 süre	<i>r</i>	0.071	0.242	0.327	-0.113	0.519	0.536
	<i>p</i>	0.805	0.431	0.262	0.704	0.079	0.081
RİT bölüm 1 teşvik puanı	<i>r</i>	0.074	0.251	0.264	-0.118	0.462	0.471
	<i>p</i>	0.802	0.424	0.376	0.7	0.126	0.135
RİT bölüm 1 hata puanı	<i>r</i>	0.242	0.545	0.574	0.171	0.418	0.047
	<i>p</i>	0.431	0.096	0.064	0.592	0.183	0.887
RİT bölüm 2 süre	<i>r</i>	0.071	-0.081	0.255	-0.113	0.222	0.206
	<i>p</i>	0.805	0.793	0.383	0.704	0.451	0.503

RİT bölüm 2 teşvik puanı	<i>r</i>	0.000	-0.322	0.327	-0.265	0.296	0.371
	<i>p</i>	1.000	0.294	0.262	0.375	0.315	0.228
RİT bölüm 2 hata puanı	<i>r</i>	-0.571	0.081	0.182	-0.794	0.074	0.206
	<i>p</i>	0.048	0.793	0.533	0.008	0.802	0.503
Öget Öktem SBST Anlık Bellek puanı	<i>r</i>	0.092	0.102	-0.07	0.329	-0.193	-0.18
	<i>p</i>	0.717	0.706	0.785	0.201	0.461	0.505
Öget Öktem SBST toplam öğrenme puanı	<i>r</i>	0.18	0.099	-0.205	0.276	-0.283	-0.328
	<i>p</i>	0.472	0.708	0.417	0.277	0.272	0.219
Öget Öktem SBST USB kendiliğinden hatırlama puanı	<i>r</i>	0.315	0	-0.023	0.322	-0.047	0.076
	<i>p</i>	0.209	1	0.928	0.205	0.855	0.776
Beck Depresyon Ölçeği puanı	<i>r</i>	0.114	-0.302	-0.069	0.302	-0.024	0.102
	<i>p</i>	0.652	0.259	0.786	0.237	0.927	0.704
Beck Anksiyete Ölçeği puanı	<i>r</i>	0.023	-0.151	-0.299	0.163	-0.405	-0.153
	<i>p</i>	0.928	0.573	0.239	0.525	0.118	0.569

Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon, n (%) olarak ifade edilmiştir.

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, **SPMS:** Sekonder progressif multipl skleroz, **EDSS:** Expanded Disability Status Scale, **WAIS-R:** Wechsler adult intelligence scale-revised, **RİT:** Renk izleme testi, **Öget Öktem SBST:** Öget Öktem sözel bellek süreçleri testi, **USB:** Uzun süreli bellek.

SPMS’li hastalarda demografik ve klinik özellikler ile bölgesel ve total beyin hacimleri arasındaki ilişki Tablo 4.8’de gösterilmiştir. EDSS puanları ile sağ talamus, sağ lentiform nükleus, sol lentiform nükleus, sağ kaudat nükleus, sol kaudat nükleus, korpus kallosum ve total beyin parankim hacmi arasında negatif yönlü korelasyon ($p=0,047$, $p=0,047$, $p=0,047$, $p=0,030$, $p=0,030$, $p=0,047$ ve $p=0,018$, sırasıyla) saptandı. SPMS’li hastalarda sol hipokampus hacimleri erkeklerde kadınlara göre daha küçük bulundu ($p=0.033$).

Tablo 4.8: SPMS’li hastalarda demografik ve hastalık özelliklerinin beyin hacimleri ile ilişkisi.

		Sağ Hipokampus	Sol Hipokampus	Sağ Talamus	Sol Talamus	Sağ Lentiiform Nükleus	Sol Lentiiform Nükleus	Sağ Kaudat Nükleus	Sol Kaudat Nükleus	Korpus Kallosum	Üçüncü Ventrikül	Total Beyin Parankim
Yaş	<i>r</i>	0.27	0.27	0.27	0.27	0.36	0.449	0.135	0.27	-0.135	-0.045	0.135
	<i>p</i>	0.281	0.281	0.281	0.281	0.151	0.072	0.59	0.281	0.59	0.857	0.59
Eğitim süresi(yıl)	<i>r</i>	0.348	0.398	0.149	0.199	0.199	0.199	0.099	0.099	-0.149	0.05	0
	<i>p</i>	0.19	0.134	0.574	0.454	0.454	0.454	0.708	0.708	0.574	0.851	1
Hastalık süresi(ay)	<i>r</i>	0.386	0.341	-0.023	0.068	0.068	0.068	-0.068	0.114	-0.023	-0.068	-0.114
	<i>p</i>	0.125	0.176	0.928	0.787	0.787	0.787	0.787	0.652	0.928	0.787	0.652
Hastalık başlangıç yaşı(yıl)	<i>r</i>	0.046	0.046	0.184	0.138	0.368	0.368	0.276	0.322	-0.138	0.046	0.184
	<i>p</i>	0.856	0.856	0.469	0.587	0.147	0.147	0.277	0.205	0.587	0.856	0.469
SPMS’e dönüşüm süresi(ay)	<i>r</i>	0.424	0.424	-0.141	-0.047	-0.047	0	-0.047	0.047	-0.283	-0.047	-0.189
	<i>p</i>	0.099	0.099	0.583	0.855	0.855	1	0.855	0.855	0.272	0.855	0.464
EDSS toplam puanı	<i>r</i>	-0.025	0.025	-0.529	-0.378	-0.529	-0.529	-0.58	-0.58	-0.529	-0.227	-0.63
	<i>p</i>	0.925	0.925	0.047	0.156	0.047	0.047	0.030	0.030	0.047	0.394	0.018

Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon, n (%) olarak ifade edilmiştir.

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, **SPMS:** Sekonder progressif multipl skleroz, **EDSS:** Expanded Disability Status Scale.

Çalışmaya alınan MS’li (RRMS+SPMS) hastalarda nöropsikolojik test sonuçları ile bölgesel ve total beyin hacimleri arasındaki ilişki Tablo 4.9’da gösterilmiştir. Stroop 2 testini tamamlama süresi ile korpus kallosum hacmi arasında negatif yönlü korelasyon ($p=0,044$); Stroop 4 testini tamamlama süresi ile sağ ve sol kaudat nükleus hacimleri arasında negatif yönlü korelasyon ($p=0,001$ ve $p=0,015$, sırasıyla); Stroop 5 testini tamamlama süresi ile sağ ve sol kaudat nükleus hacimleri arasında negatif yönlü korelasyon ($p=0,034$ ve $p=0,028$, sırasıyla) bulundu. Geriye doğru sayı menzili testi puanları ile sol kaudat nükleus hacmi arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,046$) saptandı. WAIS-R şifre testi ile sağ talamus ve sol talamus hacimleri arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,020$ ve $p=0,018$, sırasıyla) bulunurken; üçüncü ventrikül hacmi ile negatif yönlü korelasyon ($p=0,020$) tespit

edildi. RİT bölüm 1 tamamlama süresi ile total beyin hacmi arasında negatif yönlü korelasyon ($p=0,030$) bulundu. Öget Öktem SBST anlık bellek puanı ile sağ ve sol lentiform nükleus hacmi arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,023$ ve $p=0,043$, sırasıyla); Öget Öktem SBST toplam öğrenme puanı ile sağ ve sol lentiform nükleus hacmi arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,005$ ve $p=0,042$, sırasıyla); Öget Öktem SBST USB kendiliğinden hatırlama puanı ile sağ ve sol lentiform nükleus hacmi arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,029$ ve $p=0,038$, sırasıyla) saptandı. Sol lentiform nükleus hacmi ile Beck depresyon ve Beck anksiyete ölçekleri puanları arasında negatif korelasyon ($p=0,049$ ve $p=0,047$, sırasıyla) bulundu.

Tablo 4.9: MS'li hastalarda nöropsikolojik test sonuçları ile beyin hacimlerinin ilişkisi.

		Sağ Hipokampus	Sol Hipokampus	Sağ Talamus	Sol Talamus	Sağ Lentiform Nükleus	Sol Lentiform Nükleus	Sağ Kaudat Nükleus	Sol Kaudat Nükleus	Korpus Kallosum	Üçüncü Ventrikül	Total Beyin Parankim
Stroop testi bölüm 1 süre	<i>r</i>	-0.083	-0.106	-0.157	-0.152	-0.143	-0.17	-0.207	-0.216	-0.06	0.028	-0.051
	<i>p</i>	0.521	0.412	0.225	0.239	0.269	0.187	0.108	0.093	0.643	0.83	0.695
Stroop testi bölüm 2 süre	<i>r</i>	-0.044	-0.067	-0.154	-0.14	-0.195	-0.149	-0.14	-0.122	-0.260	-0.09	-0.131
	<i>p</i>	0.735	0.605	0.232	0.276	0.129	0.246	0.276	0.344	0.044	0.487	0.309
Stroop testi bölüm 3 süre	<i>r</i>	0.002	-0.149	-0.062	-0.076	-0.103	-0.094	-0.186	-0.195	-0.122	0.002	-0.149
	<i>p</i>	0.986	0.246	0.63	0.556	0.422	0.464	0.148	0.129	0.344	0.986	0.246
Stroop testi bölüm 4 süre	<i>r</i>	-0.09	-0.149	-0.2	-0.168	-0.241	-0.241	-0.333	-0.315	-0.195	-0.145	-0.113
	<i>p</i>	0.487	0.246	0.121	0.193	0.061	0.061	0.01	0.015	0.129	0.261	0.382
Stroop testi bölüm 5 süre	<i>r</i>	0.034	-0.136	-0.094	-0.099	-0.228	-0.209	-0.274	-0.283	-0.117	-0.057	-0.09
	<i>p</i>	0.789	0.293	0.464	0.443	0.077	0.104	0.034	0.028	0.363	0.656	0.487
İleri doğru sayı menzili testi	<i>r</i>	0.058	0.003	0.244	0.195	0.211	0.184	0.195	0.222	0.189	0.069	0.206
	<i>p</i>	0.687	0.985	0.088	0.174	0.14	0.199	0.174	0.121	0.186	0.632	0.151
Geriye doğru sayı menzili testi puanı	<i>r</i>	-0.045	0.029	0.198	0.224	0.192	0.245	0.277	0.282	-0.024	0.098	0.087
	<i>p</i>	0.751	0.837	0.0162	0.113	0.173	0.083	0.05	0.046	0.867	0.49	0.538

WAIS-R şifre testi puanı	<i>r</i>	0.027	0.144	0.314	0.319	0.207	0.213	0.197	0.218	0.191	-0.314	0.255
	<i>p</i>	0.843	0.286	0.02	0.018	0.123	0.114	0.143	0.105	0.155	0.02	0.058
RİT bölüm 1 süre puanı	<i>r</i>	-0.026	0.021	-0.217	-0.201	-0.217	-0.201	-0.164	-0.185	-0.18	0.101	-0.291
	<i>p</i>	0.843	0.874	0.105	0.133	0.105	0.133	0.221	0.167	0.179	0.453	0.03
RİT bölüm 1 teşvik puanı	<i>r</i>	0.131	0.07	0.02	0.02	-0.075	-0.042	-0.148	-0.109	0.025	0.109	0.059
	<i>p</i>	0.347	0.617	0.889	0.889	0.589	0.764	0.289	0.435	0.857	0.435	0.674
RİT bölüm 1 hata puanı	<i>r</i>	-0.065	0.078	-0.159	-0.103	0.103	0.134	0.121	0.059	-0.159	0.121	-0.022
	<i>p</i>	0.658	0.598	0.283	0.487	0.487	0.365	0.411	0.689	0.283	0.411	0.883
RİT bölüm 2 süre	<i>r</i>	-0.101	-0.011	-0.206	-0.243	-0.132	-0.148	-0.101	-0.122	-0.053	0.228	-0.238
	<i>p</i>	0.453	0.937	0.123	0.069	0.323	0.269	0.453	0.363	0.693	0.089	0.075
RİT bölüm 2 teşvik puanı	<i>r</i>	-0.038	-0.064	-0.166	-0.172	-0.134	-0.107	-0.054	-0.097	-0.011	0.177	-0.209
	<i>p</i>	0.782	0.635	0.22	0.205	0.322	0.428	0.692	0.476	0.937	0.191	0.122
RİT bölüm 2 hata puanı	<i>r</i>	-0.094	0.18	-0.035	-0.019	-0.094	-0.067	-0.019	-0.057	0.035	0.019	-0.013
	<i>p</i>	0.488	0.184	0.797	0.89	0.488	0.62	0.89	0.677	0.797	0.89	0.921
Öget Öktem SBST Anlık Bellek puanı	<i>r</i>	-0.007	-0.03	0.143	0.129	0.297	0.265	0.171	0.162	0.002	0.171	-0.03
	<i>p</i>	0.957	0.816	0.275	0.325	0.023	0.043	0.191	0.217	0.986	0.191	0.816
Öget Öktem SBST toplam öğrenme puanı	<i>r</i>	0.097	0.138	0.157	0.18	0.254	0.263	0.212	0.212	0.032	-0.023	0.028
	<i>p</i>	0.453	0.284	0.225	0.164	0.05	0.042	0.101	0.101	0.803	0.858	0.83
Öget Öktem SBST USB kendiliği nden hatırlam a puanı	<i>r</i>	0.125	0.065	0.217	0.185	0.282	0.268	0.18	0.19	-0.009	-0.111	0.083
	<i>p</i>	0.335	0.617	0.093	0.153	0.029	0.038	0.164	0.143	0.943	0.391	0.52
Beck Depresy on Ölçeği puanı	<i>r</i>	-0.079	-0.074	-0.162	-0.181	-0.199	-0.255	-0.172	-0.176	-0.074	0.046	-0.13
	<i>p</i>	0.544	0.568	0.211	0.164	0.125	0.049	0.186	0.175	0.568	0.721	0.317
Beck Anksiye te Ölçeği puanı	<i>r</i>	-0.012	0.021	-0.091	-0.091	-0.203	-0.259	-0.189	-0.217	0.03	0.161	0.002
	<i>p</i>	0.929	0.872	0.486	0.486	0.12	0.047	0.147	0.096	0.816	0.217	0.986

Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon, n (%) olarak ifade edilmiştir.

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, **SPMS:** Sekonder progressif multipl skleroz,
EDSS: Expanded Disability Status Scale **WAIS-R:** Wechsler adult intelligence scale-
revised, **RİT:** Renk izleme testi, **Öget Öktem SBST:** Öget Öktem sözel bellek süreçleri testi,
USB: Uzun süreli bellek

RRMS'li hastalarda nöropsikolojik test sonuçları ile bölgesel ve total beyin hacimleri arasındaki ilişki Tablo 4.10'da gösterilmiştir. WAIS-R şifre testi puanları ile sol talamus hacmi arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,048$); Öget Öktem SBST anlık bellek puanları ile sağ lentiform nükleus hacmi arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,023$); Öget Öktem SBST USB kendiliğinden öğrenme puanları ile sağ lentiform nükleus hacmi arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,044$); Beck anksiyete ölçeği puanları ile sol lentiform nükleus hacmi arasında negatif yönlü korelasyon ($p=0,044$) bulundu.

Tablo 4.10: RRMS'li hastalarda nöropsikolojik test sonuçları ile beyin hacimlerinin ilişkisi.

		Sağ Hipokampus	Sol Hipokampus	Sağ Talamus	Sol Talamus	Sağ Lentiform Nükleus	Sol Lentiform Nükleus	Sağ Kaudat Nükleus	Sol Kaudat Nükleus	Korpus Kallosum	Üçüncü Ventrikül	Total Beyin Parankim
Stroop testi bölüm 1 süre	<i>r</i>	0.016	-0.058	-0.079	-0.069	0.005	-0.037	-0.037	-0.016	0.142	-0.026	0.259
	<i>p</i>	0.922	0.721	0.626	0.673	0.974	0.82	0.82	0.922	0.381	0.871	0.112
Stroop testi bölüm 2 süre	<i>r</i>	0.084	-0.095	0.032	0.063	-0.053	0.011	0.053	0.095	-0.105	-0.274	0.158
	<i>p</i>	0.604	0.559	0.846	0.697	0.746	0.948	0.746	0.559	0.516	0.092	0.33
Stroop testi bölüm 3 süre	<i>r</i>	0.168	-0.137	0.116	0.084	0.137	0.158	0.074	0.053	-0.021	-0.084	0.053
	<i>p</i>	0.299	0.399	0.475	0.604	0.399	0.33	0.65	0.746	0.897	0.604	0.746
Stroop testi bölüm 4 süre	<i>r</i>	-0.074	-0.147	-0.126	-0.095	-0.126	-0.168	-0.168	-0.147	-0.032	-0.179	0.042
	<i>p</i>	0.65	0.364	0.436	0.559	0.436	0.299	0.299	0.364	0.846	0.27	0.795
Stroop testi bölüm 5 süre	<i>r</i>	0.032	-0.211	-0.126	-0.158	-0.253	-0.232	-0.253	-0.253	-0.074	-0.053	-0.063
	<i>p</i>	0.846	0.194	0.436	0.33	0.119	0.153	0.119	0.119	0.65	0.746	0.697
İleri doğru sayı menzili testi puanı	<i>r</i>	0.171	0.039	0.184	0.197	0.276	0.131	0.158	0.223	0.131	0.026	0.105
	<i>p</i>	0.347	0.828	0.311	0.278	0.129	0.47	0.385	0.219	0.47	0.885	0.563
Geriye doğru sayı menzili testi puanı	<i>r</i>	0.000	0.073	0.193	0.29	0.218	0.266	0.278	0.326	-0.085	-0.085	0.085
	<i>p</i>	1.000	0.682	0.274	0.101	0.219	0.133	0.116	0.065	0.632	0.632	0.632

WAIS-R şifre testi puanı	r	-0.1	0.047	0.269	0.322	0.121	0.164	0.121	0.164	0.259	-0.164	0.174
	p	0.537	0.77	0.098	0.048	0.455	0.314	0.455	0.314	0.112	0.314	0.284
RİT bölüm 1 süre	r	-0.095	-0.042	-0.168	-0.221	-0.253	-0.211	-0.105	-0.168	-0.158	0.011	-0.232
	p	0.559	0.795	0.299	0.173	0.119	0.194	0.516	0.299	0.33	0.948	0.153
RİT bölüm 1 teşvik puanı	r	0.027	-0.016	0.093	0.016	-0.137	-0.049	-0.17	-0.137	0.038	0.071	0.148
	p	0.87	0.922	0.577	0.922	0.412	0.768	0.309	0.412	0.818	0.67	0.376
RİT bölüm 1 hata puanı	r	-0.148	-0.025	-0.086	0.000	0.185	0.185	0.173	0.062	-0.049	0.148	0.111
	p	0.404	0.889	0.627	1.000	0.297	0.297	0.331	0.728	0.781	0.404	0.532
RİT bölüm 2 süre	r	-0.063	0.032	-0.137	-0.211	-0.116	-0.095	-0.053	-0.095	-0.042	0.084	-0.158
	p	0.697	0.846	0.399	0.194	0.475	0.559	0.746	0.559	0.795	0.604	0.33
RİT bölüm 2 teşvik puanı	r	0.085	-0.011	-0.138	-0.17	-0.117	-0.053	-0.021	-0.085	-0.043	-0.011	-0.138
	p	0.603	0.948	0.398	0.298	0.474	0.745	0.897	0.603	0.795	0.948	0.398
RİT bölüm 2 hata puanı	r	-0.135	0.243	0.059	0.049	0.07	0.113	0.178	0.124	0.092	-0.049	0.049
	p	0.415	0.142	0.72	0.769	0.671	0.493	0.282	0.453	0.579	0.769	0.769
Öget Öktem SBST Anlık Bellek puanı	r	0.064	0.021	0.128	0.138	0.372	0.287	0.16	0.149	-0.021	0.202	-0.074
	p	0.696	0.897	0.435	0.398	0.023	0.079	0.329	0.363	0.897	0.217	0.649
Öget Öktem SBST toplam öğrenme puanı	r	0.153	0.269	0.047	0.1	0.237	0.259	0.164	0.164	0.016	0.016	-0.121
	p	0.347	0.098	0.77	0.537	0.144	0.112	0.314	0.314	0.922	0.922	0.455
Öget Öktem SBST USB kendiliğın den öğrenme puanı	r	0.201	0.159	0.127	0.116	0.328	0.286	0.222	0.222	-0.053	-0.011	0.021
	p	0.217	0.33	0.436	0.475	0.044	0.079	0.173	0.173	0.745	0.948	0.897
Beck Depresyo n Ölçeği puanı	r	0.202	0.16	-0.011	-0.043	-0.021	-0.128	-0.011	-0.032	-0.021	0.000	0.096
	p	0.217	0.329	0.948	0.795	0.897	0.435	0.948	0.845	0.897	1.000	0.558
Beck Anksiyet e Ölçeği puanı	r	0.107	0.128	-0.075	-0.128	-0.225	-0.332	-0.118	-0.214	-0.075	0.246	0.011
	p	0.515	0.435	0.649	0.435	0.172	0.044	0.474	0.193	0.649	0.134	0.948

Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon, n (%) olarak ifade edilmiştir.

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, **SPMS:** Sekonder progressif multipl skleroz, **EDSS:** Expanded Disability Status Scale **WAIS-R:** Wechsler adult intelligence scale-revised, **RİT:** Renk izleme testi, **Öget Öktem SBST:** Öget Öktem sözel bellek süreçleri testi, **USB:** Uzun süreli bellek.

SPMS’li hastalarda nöropsikolojik test sonuçları ile bölgesel ve total beyin hacimleri arasındaki ilişki Tablo 4.11’de gösterilmiştir. RİT bölüm 2 hata puanları ile sağ lentiform nükleus, sol lentiform nükleus ve sağ kaudat nükleus hacimleri arasında negatif yönlü korelasyon ($p=0,026$, $p=0,013$ ve $p=0,048$, sırasıyla) saptandı. RİT bölüm 2 tamamlama süresi ile üçüncü ventrikül hacmi arasında pozitif yönlü korelasyon ($p=0,026$) bulundu.

Tablo 4.11: SPMS’li hastalarda nöropsikolojik test sonuçları ile beyin hacimlerinin ilişkisi.

		Sağ Hipokampus	Sol Hipokampus	Sağ Talamus	Sol Talamus	Sağ Lentiform Nükleus	Sol Lentiform Nükleus	Sağ Kaudat Nükleus	Sol Kaudat Nükleus	Korpus Kallosum	Üçüncü Ventrikül	Total Beyin Parankim
Stroop testi bölüm 1 süre	<i>r</i>	-0.111	-0.022	0.022	0.022	-0.156	-0.156	-0.333	-0.378	-0.378	0.067	-0.333
	<i>p</i>	0.655	0.929	0.929	0.929	0.531	0.531	0.18	0.128	0.128	0.788	0.18
Stroop testi bölüm 2 süre	<i>r</i>	0.111	0.2	0.067	-0.022	-0.022	0.067	-0.111	-0.067	-0.422	-0.156	-0.111
	<i>p</i>	0.655	0.421	0.788	0.929	0.929	0.788	0.655	0.788	0.089	0.531	0.655
Stroop testi bölüm 3 süre	<i>r</i>	-0.022	0.067	0.022	0.111	-0.156	-0.156	-0.422	-0.378	-0.289	0.067	-0.333
	<i>p</i>	0.929	0.788	0.929	0.655	0.531	0.531	0.089	0.128	0.245	0.788	0.18
Stroop testi bölüm 4 süre	<i>r</i>	0.022	0.022	0.067	0.067	-0.289	-0.2	-0.467	-0.422	-0.244	-0.244	-0.2
	<i>p</i>	0.929	0.929	0.788	0.788	0.245	0.421	0.06	0.089	0.325	0.325	0.421
Stroop testi bölüm 5 süre	<i>r</i>	0.022	0.022	0.156	0.156	-0.2	-0.111	-0.378	-0.333	-0.244	-0.244	-0.111
	<i>p</i>	0.929	0.929	0.531	0.531	0.421	0.655	0.128	0.18	0.325	0.325	0.655
İleri doğru sayı menzili testi puanı	<i>r</i>	0	-0.048	0.484	0.339	0.29	0.387	0.435	0.387	0.242	0.145	0.435
	<i>p</i>	1	0.853	0.064	0.195	0.267	0.139	0.096	0.139	0.355	0.579	0.096
Geriye doğru sayı menzili testi puanı	<i>r</i>	-0.097	-0.097	0.484	0.339	0.387	0.484	0.339	0.29	0.048	0.387	0.193
	<i>p</i>	0.711	0.711	0.064	0.195	0.139	0.064	0.195	0.267	0.853	0.139	0.459
WAIS-R şifre	<i>r</i>	0.327	0.4	0.327	0.182	0.109	0.182	0.327	0.255	-0.182	-0.473	0.327

testi puanı	<i>p</i>	0.262	0.17	0.262	0.533	0.708	0.533	0.262	0.383	0.533	0.105	0.262
RİT bölüm 1 süre	<i>r</i>	0.286	0.357	-0.357	-0.071	0.000	-0.071	-0.214	-0.143	-0.143	0.214	-0.357
	<i>p</i>	0.322	0.216	0.216	0.805	1.000	0.805	0.458	0.621	0.621	0.458	0.216
RİT bölüm 1 teşvik puanı	<i>r</i>	0.222	0.296	-0.296	0.000	0.000	-0.074	-0.296	-0.222	-0.074	0.296	-0.296
	<i>p</i>	0.451	0.315	0.315	1.000	1.000	0.802	0.315	0.451	0.802	0.315	0.315
RİT bölüm 1 hata puanı	<i>r</i>	0.161	0.242	-0.403	-0.322	0.242	0.161	0.242	0.161	-0.483	0.000	-0.242
	<i>p</i>	0.599	0.431	0.189	0.294	0.431	0.599	0.431	0.599	0.115	1.000	0.431
RİT bölüm 2 süre	<i>r</i>	-0.143	-0.071	-0.5	-0.214	0.143	0.071	-0.214	-0.143	0.000	0.643	-0.357
	<i>p</i>	0.621	0.805	0.083	0.458	0.621	0.805	0.458	0.621	1.000	0.026	0.216
RİT bölüm 2 teşvik puanı	<i>r</i>	-0.071	-0.143	-0.286	-0.143	-0.214	-0.286	-0.286	-0.214	0.071	0.429	-0.429
	<i>p</i>	0.805	0.621	0.322	0.621	0.458	0.322	0.322	0.458	0.805	0.138	0.138
RİT bölüm 2 hata puanı	<i>r</i>	0.071	0.000	-0.286	-0.143	-0.643	-0.714	-0.571	-0.5	0.214	0.000	-0.143
	<i>p</i>	0.805	1.000	0.322	0.621	0.026	0.013	0.048	0.083	0.458	1.000	0.621
Öget Öktem SBST Anlık Bellek puanı	<i>r</i>	-0.159	-0.25	0.296	0.114	0.159	0.25	0.068	0.114	-0.068	0.205	-0.023
	<i>p</i>	0.528	0.321	0.241	0.652	0.528	0.321	0.787	0.652	0.787	0.417	0.928
Öget Öktem SBST toplam öğrenme puanı	<i>r</i>	-0.022	-0.111	0.378	0.2	0.289	0.378	0.2	0.244	-0.022	-0.022	0.2
	<i>p</i>	0.929	0.655	0.128	0.421	0.245	0.128	0.421	0.325	0.929	0.929	0.421
Öget Öktem SBST USB kendiliğinden öğrenme puanı	<i>r</i>	0.067	-0.022	0.289	0.111	-0.067	0.022	-0.067	-0.022	-0.289	-0.378	0.111
	<i>p</i>	0.788	0.929	0.245	0.655	0.788	0.929	0.788	0.929	0.245	0.128	0.655
Beck Depresyon Ölçeği puanı	<i>r</i>	-0.09	-0.135	0.135	0.045	0.045	-0.045	-0.27	-0.09	0.27	-0.045	0.045
	<i>p</i>	0.719	0.59	0.59	0.857	0.857	0.857	0.281	0.719	0.281	0.857	0.857
Beck Anksiyete Ölçeği puanı	<i>r</i>	-0.18	-0.135	0.135	0.135	0.135	0.045	-0.18	-0.09	0.36	0.045	0.045
	<i>p</i>	0.472	0.59	0.59	0.59	0.59	0.857	0.472	0.719	0.151	0.857	0.857

Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon, n (%) olarak ifade edilmiştir.

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, **SPMS:** Sekonder progressif multipl skleroz, **EDSS:** Expanded Disability Status Scale **WAIS-R:** Wechsler adult intelligence scale-revised, **RİT:** Renk izleme testi, **Öget Öktem SBST:** Öget Öktem sözel bellek süreçleri testi, **USB:** Uzun süreli bellek.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda RRMS ve SPMS’li hastalarda bilişsel işlevlerde yaygın olarak etkilenme ve derin gri madde nukleusları, hipokampus, korpus kallosum ve total beyin parankimini içeren atrofi saptanmış; sonuçlarımız bilişsel alanların farklı bileşenleri ile ölçümü yapılan farklı beyin bölgelerinin hacimleri arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir.

Çalışmamızda RRMS ve SPMS’li hastalarda bilgi işlem hızı, psikomotor hız, dikkat, görsel-uzamsal algı, yürütücü işlevler, kısa süreli bellek, çalışma belleği, öğrenme ve uzun süreli belleği kapsayan bilişsel işlevlerin kontrol grubuna göre daha bozuk olduğu saptandı. SPMS’li hastalarda bilişsel etkilenmenin RRMS’li hastalara göre daha belirgin olduğu, ancak sadece bilgi işlem hızının RRMS’li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla etkilendiği belirlendi. Bu bulgular relapsing remitting ya da sekonder progressif tipteki MS hastalarında bilişsel işlevlerin farklı bileşenlerinin yaygın olarak etkilendiğine; buna karşın RRMS ve SPMS’li hastalar arasında bilişsel işlevler açısından belirgin bir fark bulunmadığına işaret etmiştir.

MS’de bilişsel bozukluklar sık olarak görülür ve farklı bilişsel alanları etkileyebilir. Bilgi işleme hızı çoğu hastada en sık etkilenen alandır (11, 14, 186, 187). Bilgi işleme hızı ve belleğin en sık bozulan işlevler olduğu, bunları yürütücü fonksiyonlar, dikkat, öğrenme ve görsel-uzamsal algıdaki bozuklukların izlediği ileri sürülmüştür (145). MS’li hastaların uzun süreli izlemi ile yürütülen bir çalışmada bilişsel bozuklukların hastalığın tüm evrelerinde ve hastaların %43-%70’inde görüldüğü, en sık yürütücü işlevlerin etkilendiği bildirilmiştir (188). Diğer uzun izlemli bir çalışmada ise MS’li hastalarda kontrol grubuna göretüm bilişsel alanlarda daha kötü performans izlenmiş; bilgi işlem hızı, çalışma belleği ve psikomotor hızın en fazla etkilenen bilişsel alanlar olduğu, SPMS hastalarında RRMS’lilere göre bilişsel disfonksiyonun daha belirgin olduğu bulunmuştur (189). Kısa hastalık süreleri olan hastalarda da etkilenen bilişsel alanların benzerlik gösterdiği saptanmıştır (190). Hastalık süreleri iki yıldan kısa olan

MS'li hastalarda özellikle sözel bellek ve soyut düşünmede kontrol grubuna göre anlamlı derecede kötü performans izlenmiştir (140).

Bilişsel etkilenme tüm MS alt tiplerinde gösterilmiştir. Ancak etkilenimin derecesi SPMS'de, PPMS ve RRMS'e göre daha fazla bulunmuştur. Sözel öğrenmenin PPMS ve SPMS'de RRMS'e göre daha zor olduğu ve görsel-uzamsal işlevlerin SPMS ve RRMS'de PPMS'e göre daha bozuk olduğu gösterilmiştir (157). SPMS ve PPMS'li hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada görsel-uzamsal işlevlerin SPMS'de PPMS'e göre daha bozuk olduğu saptanmıştır (158).

Yeni çalışmalarda hastalığın çok erken evrelerinde; RİS'li (8) ve KİS'li hastalarda(9,10) bilişsel bozukluklar gösterilmiştir. KİS'li hastaların değerlendirildiği çalışmalarda görsel ve sözel bellek, sözel kelime akıcılığının en sık etkilenen kognitif alanlar olduğu bildirilmiştir (9, 191).

MS hastalarında bilişsel bozuklukların gelişiminde inflamatuvar sitokinlerin (192), hipotalamopituiter-adrenal aksın disregülasyonu ve hiperkortizoleminin (192) sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle RRMS hastalarında kortikosteroid tedavisinin bellek fonksiyonlarında kötüleşmeye neden olduğu gösterilmiştir (193). İleri yaş, erkek cinsiyet, ApoE, apolipoprotein E kodlayan gen, beyin-türevli nörotrofik faktör MS hastalarındaki bilişsel bozukluklarla ilişkili başlıca risk faktörleri olarak bulunmuştur (194).

Çalışmamızda hem RRMS hem de SPMS'li hastalarda kontrol grubuna göre depressif duygu durumu ve anksiyetenin daha fazla görüldüğü saptandı. SPMS'li hastalarda depressif duygu durumu RRMS'lilere göre daha fazla bulundu.

Depresyonun MS hastalarında çok sık görüldüğü (195), MS ile ilişkili depresyonun kronik, sıklıkla epizodik ve MS atakları ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (196). MS'deki depresyonun patogenezinde genetik, psikolojik, immünolojik ve inflamatuvar birçok faktörün sorumlu olabileceği düşünülmektedir. MS ve depresyonun proinflamatuvar sitokinlerdeki artışı ve monoaminerjik nörotransmitter metabolizmasındaki dengesizliği içeren ortak patofizyolojik faktörleri paylaşabilecekleri ileri sürülmüştür (197).

MS hastalarında anksiyetenin kontrollere göre daha sık olduğu bildirilmiş; kadın cinsiyet, bakımdan yoksun olma, depresyon ile birliktelik ve anksiyete semptomlarının farkındalığının anksiyete için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (198). Hayvan çalışmalarında anksiyete ve inflamasyon ilişkisi gösterilmiş (197); bu ilişkinin, hastalığın inflamatuvar patogenezi nedeniyle, MS'li hastalarda anksiyete gelişmesinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda her iki talamus, lentiform nukleus, kaudat nukleus ve korpus kallosum, total beyin parankimi hacimlerinin hem RRMS ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre, hem de SPMS'li hastalarda RRMS'lilere göre daha küçük olduğu saptandı. RRMS ve SPMS'li hastalarda kontrol grubuna göre sağ ve sol hipokampus hacimleri daha küçük bulundu, ancak RRMS ve SPMS'li hastalar arasında hipokampal hacimler açısından fark saptanmadı. Üçüncü ventrikül hacimleri ise RRMS ve SPMS'li hastalarda kontrol grubuna daha büyük olarak saptandı. Bulgularımız çalışmamızda ölçümelerini yaptığımız derin gri cevher nukleuslarının ve korpus kallosum atrofisinin MS'li hastalarda relapsing remitting dönemde gelişebileceğini, hastalığın progresyonu ve SPMS tipine dönüşümü ile birlikte atrofisinin artabileceğini düşündürmüştür. Hipokampal hacimlerin RRMS ve SPMS'li hastalarda farklılık göstermemesi, hipokampus atrofisinin nörodejenerasyonu yansıtabileceğine, ancak hastalığın progresyonu ile bağlantılı olmayabileceğine işaret etmiştir. Çalışmamızda RRMS ve SPMS'li hastalar arasında bilişsel işlevler açısından belirgin farklılık bulunmazken, hacimsel ölçümlerde farklılıklar saptanması dikkat çekici bulunmuştur.

MS'de beyin yapılarının atrofisi nörodejeneratif süreci yansıtır ve bilişsel ve fiziksel özürlülükle ilişkilidir. Önceden beyin atrofisi şiddetli ya da ileri evre hastalık için bir belirteç olarak tanımlanmaktayken; yeni çalışmalar KİS'li ve hatta RİS'li hastalardada beyin atrofisinin gelişebileceğini göstermiştir (191, 199, 200). Günümüzde beyin atrofisinin hastalığın erken evrelerinde hızlı bir şekilde başladığı ve tüm MS fenotiplerinde görüldüğü kabul edilmektedir (197). MS de total beyin atrofisinin yıllık oranı %0,5-1 olarak bildirilmiştir (197). Longitudinal MR çalışmalarında MS hastalarında kontrollere göre gri ve beyaz madde hacimlerinde belirgin azalma izlenmiştir. MS'li hastalarda 10 yıllık takip sonunda kortikal ve

subkortikal gri madde hacimlerinde belirgin azalma saptanmış, ancak bu azalma beyaz maddede izlenmemiştir (198). Bu değişimlerin hastalığın şiddetine bağlı olduğu, RRMS'den SPMS'e dönüşümü olan hastalarda başlangıçtaki gri-beyaz madde hacimlerinin SPMS'e dönüşmeyen hastalara göre daha azalmış bulunduğu ve bu hastalarda daha fazla beyin atrofisi geliştiği bildirilmiştir (201). Geniş bir araştırmada RRMS, SPMS, PPMS grupları karşılaştırılmış ve SPMS grubunda atrofisinin en fazla olduğu saptanmıştır. Gri madde atrofisi beyaz madde atrofisine göre daha belirgin bulunmuş; erken hastalık başlangıç yaşı ve lezyon yükünün fazlalığı ile ilişkilendirilmiştir (202). SPMS'li hastalarda RRMS hastalarına göre korpus kallosum alanı ve total hemisferik hacimde belirgin azalma saptanmıştır (203). MS'li hastalarda özellikle talamusta olmak üzere derin gri madde yapılarında hacim kaybı olduğu gösterilmiş; bu hacim kaybının olasılıkla nöron kaybını yansıttığı ve derin gri maddedeki nörodejenerasyonun bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (204). Bir çalışmada RRMS hastalarında hipokampus, putamen, total beyaz cevher ve özellikle talamus hacimlerinin belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (205). KİS'li geniş bir hasta grubunun izlendiği bir çalışmada talamik atrofi ve genişlemiş ventrikül boyutlarının kesin MS'e dönüşüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (206). KİS'li hastalarla yapılan diğer bir çalışmada kontrol grubuna göre her iki putamen, sağ kaudat ve sağ pallidum hacimleri daha küçük, 3. ventrikül hacmi ise daha büyük olarak saptanmıştır (191).

Putaminal atrofi MS tanısı konulmasından önceki erken dönemde başlar ve normal yaşlanmaya bağlı küçülmenin ötesinde ilerleme gösterir. Bir çalışmada putamen hacminde hastalığın ilk 10 yılında sağlıklı kontrollere göre %17 azalma tespit edilirken, ikinci 10 yılında %3'lük azalma gösterilmiş; putaminal atrofideki artışın hastalığın ilk yıllarında geç evrelere göre daha hızlı olduğu ileri sürülmüştür (207). Putamenin dorsal striatumun bir parçası olarak hareketin regülasyonu, motor fonksiyonlar, koordinasyon ve kognisyon üzerinde önemli bir rol oynuyor olması, MS ile ilişkili özüllüklere katkıda bulunabileceğine işaret eder.

MS'de gri madde atrofisinin gelişiminde; primer patolojik süreç ve beyaz madde hasarının sekonder etkilerinin birlikte sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Anatomik olarak uzak beyaz madde lezyonlarının anterograd ve retrograd

(Wallerian) akson kaybı ve dejenerasyonu ile derin gri madde anormalliklerine yol açabileceği öne sürülmüştür (208).

Çalışmamızda daha ileri yaştaki RRMS'li hastalarda dikkat, bilgi işlem hızı ve kısa süreli bellek işlevlerinde bozulma olurken; SPMS'li hastalarda görsel-uzamsal algı ve yürütücü işlevlerde bozukluk geliştiği saptandı. Yaşın ilerlemesine koşut olarak RRMS ve SPMS'li hastalarda farklı bilişsel işlevlerin etkilenmesi ilgi çekici bulunmuş, hastalığın bu iki tipinde yaşlanmanın etkilerine karşı farklı bilişsel alanların farklı duyarlılığa sahip olabilecekleri düşünülmüştür. Bir çalışmada MS'li hastalarda bilişsel işlevlerle yaş arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (209).

Çalışmamızda RRMS ve SPMS'li hastalarda hastalık süresi ile değerlendirilen bilişsel işlevlere ait etkilenim arasında korelasyon saptanmadı. Bu bulgu, çalışmamızın diğer bir sonucu olan bilişsel işlevlerin RRMS ve SPMS'li hastalarda farklılık göstermemesi ile de örtüşmektedir ve bilişsel işlevlerin aslında hastalıkla ilişkili olarak etkilendiğini, zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratabilecek ölçüde değişiklik göstermediğini düşündürmektedir. MS hastalarında bilişsel bozuklukların hastalık süresi ile birlikte arttığı bildirilirken (14, 141) bir çalışmada bilişsel işlevlerle hastalık süresi arasında ilişki saptanmamıştır (210). Diğer bir çalışmada ise kısa ve uzun hastalık süresine sahip olan hastalarda etkilenen bilişsel alanlar benzer olarak bulunmuştur (190).

Çalışmamızda RRMS'li hastalarda hastalık süresi arttıkça anksiyete puanlarının da artış gösterdiği izlendi. Anksiyete semptomları bir başka çalışmada atak sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (211).

Çalışmamızda RRMS'li hastalarda hastalığın daha erken yaşta başlamasının bilgi işlem hızı ve psikomotor hızdaki yavaşlama ile; SPMS'li hastalarda ise hastalık başlangıç yaşının ileri olmasının bilgi işlem hızındaki yavaşlama ile ilişkili olabileceği saptandı. Erken hastalık başlangıç yaşının ve hastalığın şiddetinin bilişsel bozukluğu öngörücü faktörler olduğu bildirilmiştir (141).

Çalışmamızda RRMS'li hastalarda EDSS puanı ile ifade edilen fiziksel özürlülük ile bilişsel işlev bozuklukları arasında ilişki saptanmadı. Bu bulgu RRMS'li hastalarda bilişsel ve fiziksel özürlülüğün koşut gitmeyebileceğini

düşündürmüştür. SPMS'li hastalarda ise fiziksel özürlülük arttıkça dikkat ve anlık bellek bozukluklarının artış gösterdiği saptandı. MS'li hastalarda bilişsel bozukluklarla fiziksel özürlülüğün ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (141, 212). Bir çalışmada bilişsel disfonksiyonun özürlülüğün progresyonunu ve 10 yıl sonra SPMS'e dönüşümü öngörebildiği saptanmıştır (213). Öte yandan bir çalışmada MS'li hastalarda bilişsel bozukluk ile fiziksel özürlülük arasında ilişki bulunamamıştır (214). Bilişsel bozuklukların hastalığın fiziksel bulguları stabil seyretmesine rağmen progresyon gösterebileceği ileri sürülmüştür (91, 151).

Çalışmamızda RRMS'li hastalarda EDSS puanlarındaki artış sadece depressif duygu durumunda artış ile ilişkili bulundu. Depresyon semptomlarının hastalık şiddeti ile yakından ilişkili olduğu, progresyon gösterdiği, atak sırasında daha sık bulunduğu ve nörolojik özürlülüğü artırdığı bildirilmiştir (215).

Çalışmamızda EDSS puanları arttıkça RRMS'li hastalarda sol lentiform nukleus hacminin azaldığı; SPMS'li hastalarda ise sağ talamus, her iki lentiform ve kaudat nukleus, korpus kallosum ve total beyin parankim hacimlerinin azaldığı saptandı.

MS'li hastaların 8 yıl izlendiği bir çalışmada beyin atrofi ile fiziksel özürlülüğün korele olduğu gösterilmiş; beyin atrofisinin kliniğe EDSS puanlarında artış ve özürlülükte ilerleme olarak yansıdığı ve atrofünün RRMS hastalarında klinik prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (216). Başlangıç gri madde hacminin MS'li hastalarda uzun dönem progresyon için en önemli ön görücü olduğu 9 yıllık hasta takip süreli bir çalışma sonucunda bildirilmiştir (217). Hastaların 10 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada ise fiziksel özürlülük beyaz madde, talamus ve beyin sapı atrofi ile ilişkilendirilmiş, ancak kortikal atrofi ile ilişkili bulunmamıştır (218). Başka bir çalışmada gri madde atrofisindeki ilerleme fiziksel özürlülük artışı ile ilişkili bulunmuştur (219). Öte yandan serebral lezyon yükü ve atrofünün bilişsel bozukluklarla ilişkisinin, EDSS ile olan ilişkisine göre daha güçlü olduğu bildirilmiştir (203, 220). MS kliniğinin heterojenitesi ve özürlülüğün ilerlemesindeki farklı seyirler nedeniyle, hastalığın erken dönemlerinde özürlülük ile atrofünün ilişkili bulunmayabileceği ileri sürülmüştür (221).

Çalışmamızda RRMS ve SPMS’li hastalarda ölçülen beyin hacimleri ile yaş, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve atak sıklığı gibi faktörler arasında korelasyon bulunmadı. Gri madde atrofisi erken hastalık başlangıç yaşı ve lezyon yükünün fazlalığı ile ilişkilendirilmiştir (202). Başka bir çalışmada putaminal atrofideki artışın hastalığın ilk yıllarında geç evrelere göre daha hızlı olduğu gösterilmiştir (207).

Çalışmamıza alınan RRMS ve SPMS’li hastalar birlikte ele alınarak bilişsel işlevler ve beyin hacim ölçüm değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde: Bilgi işlem hızı, yürütücü işlevler ve çalışma belleği bozuldukça her iki talamus; yürütücü işlevler, kısa süreli bellek, öğrenme ve uzun süreli bellek bozuldukça her iki lentiform nukleus; dikkat ve bilgi işlem hızı bozuldukça her iki kaudat nukleus; kısa süreli bellek bozuldukça sol kaudat hacminin azaldığı saptandı. Bilgi işlem hızı yavaşlaması ile korpus kallosum hacmindeki azalma ve 3. ventrikül hacmindeki artma; psikomotor hızın yavaşlaması ile de total beyin parankim hacmindeki azalma ilişkili bulundu. Ayrıca depresyon ve anksiyete puanlarında artış ile sol lentiform nukleus hacmindeki azalmanın ilişkili olduğu saptandı.

Çalışmamızda RRMS’li hastalarda bilgi işlem hızı, yürütücü işlevler ve çalışma belleği bozuldukça sol talamus; öğrenme ve uzun süreli bellek bozuldukça sağ lentiform nukleus; anksiyete puanları arttıkça sol lentiform nukleus hacminin azaldığı saptandı. SPMS’li hastalarda görsel-uzamsal algı ve yürütücü işlevler bozuldukça her iki lentiform nukleus, sağ kaudat nukleus hacimlerinin azaldığı, 3. ventrikül hacminin ise arttığı izlendi.

Bulgularımız MS’li hastalarda bilişsel bozukluklarla talamus, lentiform nukleus ve kaudat nukleus ve korpus kallosum atrofinin ilişkili olabileceğini göstermiştir. Ayrıca lentiform nukleus atrofinin özellikle SPMS’li hastalarda olmak üzere MS’li hastalarda bilişsel bozuklukların gelişmesinde önemli bir rol oynayabileceğine işaret etmiştir.

Çalışmamızda MS’li hastalarda kontrol grubuna göre hipokampal hacimlerde azalma saptanmış olmasına karşın, araştırılan bilişsel alanların disfonksiyonu ile hipokampal hacimler arasında bir ilişki bulunmadı. Hipokampal atrofi ile bellek

bozukluklarının ilişkisi bilinmesine karşın, çalışmamızda MS'li hastalarda bellek bozuklukları ile hipokampal atrofi arasında korelasyon saptanmamış olması dikkat çekicidir. Bunun yerine bellek bozuklukları ile lentiform nukleus atrofisi ilişkili bulunmuştur. Diğer bir çalışmada da bildirildiği gibi hipokampus-lentiform nukleus arasındaki bağlantıların bu ilişkiden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (222, 224).

Son yıllarda yapılan çalışmalar MS'li hastalarda lezyon yükünden beyin atrofisinin bilişsel bozuklukların daha iyi bir göstergesi olduğunu ortaya koymuştur (223). Beyin atrofisinin bilişsel işlevlere etkisinin, RİS'de olduğu gibi hastalık öncesi dönemde de görüldüğü bildirilmiştir (224, 225). MS'li hastalarda gri madde atrofisinin bilişsel bozukluklar için öngörücü olduğu ileri sürülmüştür (226, 227). Bazı çalışmalarda kortikal atrofisinin beyin total gri madde atrofisine göre bilişsel defisite daha fazla katkıda bulunduğu gösterilse de (187, 228), diğer çalışmalarda total gri madde atrofisinin kortikal atrofiye göre kognitif disfonksiyon ile daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur (189, 190). Bilişsel olarak etkilenmiş MS'li hastalarda total beyin, gri madde, beyaz madde ve serebellum hacminde belirgin azalma saptanmış; derin gri madde atrofisi ve diffüz beyaz madde hasarı bilişsel disfonksiyonun en güçlü belirleyicileri olarak tespit edilmiştir (187, 228).

RRMS'li hastalarda talamus hacminde azalma bilişsel bozukluklar ile ilişkili bulunmuştur (229). Talamus atrofisinin diğerlerin gri madde yapılarına göre bilişsel işlevleri daha fazla etkilediği bildirilmiştir (187, 228). MS hastalarında talamik hacimlerin özellikle dikkat/yürütücü fonksiyonlar ve sözel bellek alanlarında bilişsel etkilenimin güçlü bir ön görücüsü olduğu saptanmış, ancak talamik hacimler ile bilgi işlem hızı arasında hafif bir ilişki bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise talamus hacimleri ile bellek bozuklukları arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (192).

RRMS hastalarında talamik hacimler yürütücü işlevler, çalışma belleği, dikkat, bilgi işleme hızı, öğrenme, hafıza ve görsel-uzamsal algı ile ilişkili bulunurken; hipokampal hacimler dikkat, çalışma belleği ve bilgi işleme hızı; putaminal hacimler ise yürütücü işlevler, çalışma belleği, dikkat ve bilgi işleme hızı ile ilişkilendirilmiştir (205). Diğer bir çalışmada da benzer bulgular saptanmıştır (230).

Erken dönem MS'li hastalarda dikkat/yürütücü fonksiyonlar, işlem hızı, sözel ve uzamsal belleğin değerlendirildiği bir çalışmada; dikkat/yürütücü fonksiyonlar ve sözel bellek talamik hacimle, depressif semptomlar ve bilgi işlem hızı unsinat fasikül hacmi ile ilişkili bulunmuştur (231).

KİS'lu hastalarda kortikal ve beyaz madde lezyon yükü ile kognitif test performansları arasında ilişki saptanmazken, görsel-uzamsal algı ve bellek işlevleri gri madde atrofisi ile ilişkili bulunmuştur (191).

MS'li hastalarda bilgi işlem hızı ve dikkat işlevlerindeki bozukluğun serebellum, her iki talamus, sol putamen ve occipital korteks hacimlerinde azalma ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir. Talamik atrofi dikkat-işlem hızı defisitinde bağımsız ek bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada putaminal atrofi ile dikkat-işlem hızı bozukluğu arasında ilişki saptanmış ve bu ilişki putamenin istemli göz fiksasyonu ve sakkadik göz hareketlerinin kontrolünde görev alması ve planlama görevine görsel arama komponenti ile katkıda bulunması ile açıklanmıştır (232).

MS hastaları ile kontrol grubunun 3 yıllık izlem sonrası karşılaştırıldığı bir çalışmada; MS hastalarında kontrol grubuna göre derin gri cevher hacimi azalmış olarak bulunmuş, talamus ve kaudat nükleusun lateral ventrikül komşuluğundaki bölgelerinde şekil değişiklikleri tespit edilmiş, nöropsikolojik test sonuçları derin gri madde yapılarının hacim ve yapısal değişiklikleri ile korelasyon göstermiştir. Üç yılın sonunda sol talamusun anterior ve superior yüzeylerindeki lokalize atrofi ile azalmış bilgi işlem hızı ilişkili bulunmuştur (233).

RRMS'li hastalarda korpus kallosum atrofisi sözel akıcılık testleri ve dikkat testlerindeki bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (234). Ayrıca korpus kallosum indeksi bilgi işleme hızı ve sözel akıcılıkla ilişkili bulunmuştur (235). MS'li hastalarda korpus kallosum diffüzyon anomalileri ile görsel ve sözel bellek testleri arasında korelasyon saptanmış, korpus kallosumun mikroyapısal bütünlüğünün hastaların bellek fonksiyonlarının ön görülmesine katkı sağlayabileceği ileri sürülmüştür (235). SPMS'li hastalarda RRMS hastalarına göre korpus kallosum alanı ve total hemisferik hacimde belirgin azalma saptanmış; dikkat, bilgi işlem hızı, yürütücü fonksiyonlar ve non-verbal bellek ile total beyin parankim atrofisi ile ilişkili bulunmuştur (203).

MS'li hastalarda hipokampal hacimler ile bellek ve entelektüel kapasite arasında güçlü bir ilişki bulunduğu bildirilmiş, yaşamın erken yıllarında entelektüel kapasiteyi artırmaya yönelik faaliyetlerin hipokampal hacim kaybını azalttığı öne sürülmüştür (236). Bir çalışmada MS'li hastalarda hipokampus sözel bellek işlevi ile ilişkilendirilirken; başka bir çalışmada sol hipokampus sözel bellek, sağ hipokampus ise uzamsal bellek ile ilişkili bulunmuştur (237).

MS'li hastalarda 3.ventrikül genişliği ve frontal lezyonlar yürütücü fonksiyonlarla ilişkili bulunmuş (201), 3.ventrikül genişliğinin neokortikal hacimle bağlantılı olarak bilişsel işlevler için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (223).Yine bazı çalışmalarda korpus kallosum alanı ve 3.ventrikül indeksi kognitif defisit belirlenmesinde en duyarlı radyolojik belirteç olarak tanımlanmıştır (238, 239).

Talamik atrofi ve kognisyon arasındaki ilişki, talamusun kortikal bilgi işleme süreci üzerine etkisi ile açıklanabilir (240). Talamus sadece kortikal alanlara sinyal göndermekle kalmayıp, serebral korteksin tüm bölümleri ile karşılıklı bağlantılar kurar. Talamus retiküler aktive edici sistemin bir parçası olması itibarıyla uyanıklıktan, Papez devresinin bir parçası olması nedeniyle de bellek işlevlerinden sorumludur. Talamus hasarında akinetik mutizm, amnezi, afazi, ihmal ve görsel-uzamsal işlev bozukluklarına kadar değişen kognitif bozukluklar ortaya çıkar (179).

Putamen ile kognisyon arasındaki ilişki fronto-striatal döngüye dayanılarak açıklanabilir. Putaminal lezyonlar ile kelime akıcılığı ve çalışma belleği ilişkili bulunmuştur (207). Ayrıca yürütücü işlevler, kısa dönem bellek ve çalışma belleği, öğrenme ve konuşma akıcılığı fonksiyonları ile putamen ilişkilendirilmiştir (207). Globus pallidus lezyonlarının depresyon gibi duygudurum bozuklukları, dikkat, motor öğrenme gibi bilişsel bozukluklarla ilişkisi gösterilmiştir (241).

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında kaudat nukleusun kortikostriatal döngü yoluyla dorsolateral prefrontal korteks, rostral anterior singulat ve inferior frontal gyrus gibi kognitif alanlarla olan bağlantıları gösterilmiştir. Kaudat nukleusun ventrolateral prefrontal ve inferior temporal alan ile bağlantıları görsel uyarı cevaplı öğrenme ve görsel çalışma belleği işlevlerindeki rolünü açıklayabilir (242).

Çalışmamızın sonuçları RRMS ve SPMS’li hastalarda bilişsel işlevlerin farklı bileşenlerinin yaygın olarak etkilenebileceğini; derin gri madde nukleusları, hipokampus, korpus kallosum ve total beyin parankimi atrofisinin hastalığın her iki tipinde de gelişebileceğini ve nörodejeneratif sürecin ilerlemesiyle uyumlu olarak SPMS’li hastalarda RRMS’li hastalara göre atrofinin daha fazla olabileceğini göstermiştir. Bulgularımız MS’li hastalarda lentiform nukleus, kaudat nukleus, talamus, korpus kallosum ve total beyin parankimi atrofisinin bilişsel bozukluklar ile ilişkisine işaret etmiştir. RRMS’li hastalarda fiziksel özürlülükle bilişsel bozuklukların koşut gitmeyebileceği, buna karşın SPMS’li hastalarda fiziksel özürlülüğün bilişsel işlevlerdeki etkilenim ve atrofi gelişimi için bir gösterge olabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya 20 RRMS (5 erkek, 15 kadın; ortalama yaş 35 ± 8.4), 10 SPMS (4 erkek, 6 kadın; ortalama yaş 42 ± 9.2) ve kontrol grubu olarak 16 sağlıklı birey (3 erkek, 13 kadın; ortalama yaş 36 ± 5.7) alındı.
- RRMS, SPMS hastaları ve kontrol grubu nöropsikolojik test sonuçları açısından karşılaştırıldı:
 - Stroop testi bölüm 2 tamamlama süresi SPMS'li hastalarda RRMS'lilere ve kontrollere göre daha uzun, Stroop testi bölüm 3 ve 4 tamamlama süresi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha uzun, Stroop testi bölüm 5 tamamlama süresi ise RRMS'li hastalarda kontrollere göre daha uzun olduğu belirlendi.
 - İleri doğru sayı menzili ve geriye doğru sayı menzili test puanları RRMS'li ve SPMS'li RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha düşük bulundu.
 - WAIS-R Şifre testi puanı RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha düşük olarak bulundu. RİT bölüm 1 ve 2 tamamlama süresi RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha uzun bulundu.
 - RİT bölüm 1 ve 2 teşvik puanlarının RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre; RİT bölüm 2 hata puanların SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğu saptandı.
 - Öget Öktem SBST anlık bellek, toplam öğrenme, USB kendiliğinden hatırlama puanları RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre daha düşük bulundu.
 - Beck depresyon ölçeği ve Beck anksiyete ölçeği puanları RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre ve Beck depresyon ölçeği puanları ise SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara daha yüksek bulundu.

Elde edilen bu test sonuçları, testlerin değerlendirdiği bilişsel alanlar göz önüne alınarak aşağıdaki şekilde yorumlandı:

- RRMS ve SPMS'li hastalarda bilgi işlem hızı, psikomotor hız, dikkat, görsel-uzamsal algı, yürütücü işlevler, kısa süreli bellek, çalışma belleği, öğrenme ve uzun süreli belleği kapsayan bilişsel işlevlerin kontrol grubuna göre daha bozuk olduğu saptandı.
- SPMS'li hastalarda sadece bilgi işlem hızının RRMS'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla etkilendiği belirlendi.
- RRMS, SPMS hastaları ve kontrol grubu beyin hacimsel ölçüm sonuçları açısından karşılaştırıldı:
 - Bilateral hipokampus, talamus, lentiform ve kaudat nükleus, korpus kallosum, 3. ventrikül ve total beyin parankim hacimlerinin RRMS'li ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre azaldığı saptandı.
 - Bilateral talamus, lentiform ve kaudat nükleus, korpus kallosum ve total beyin parankim hacimlerinin SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre daha küçük olduğu tespit edildi. Bilateral hipokampus ve 3. ventrikül hacimleri arasında RRMS ve SPMS hastaları arasında fark bulunmadı.
- RRMS'li hastalarda demografik ve klinik özellikler ile nöropsikiyatrik test sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde:
 - Stroop testi bölüm 1 tamamlama süresi ile eğitim düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon; hastalık başlangıç yaşı ile negatif yönlü korelasyon bulundu. Stroop Testi bölüm 5 tamamlama süresi ile yaş arasında pozitif,
 - Geriye doğru sayı menzili testi puanı ile yaş ve hastalık başlangıç yaşı arasında negatif,
 - RİT bölüm 1 teşvik puanı ile yaş ve hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif yönlü; RİT bölüm 1 hata puanı ile yaş ve hastalık başlangıç yaşı arasında negatif, eğitim süresi ile pozitif,
 - RİT bölüm 2 teşvik puanı ile eğitim süresi arasında ve RİT bölüm 2 hata puanı ile yaş arasında negatif,
 - Beck depresyon ölçeği ile EDSS puanları arasında ve Beck anksiyete ölçeği ile hastalık süresi arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı.

- RRMS’li hastalarda demografik ve klinik özellikler ile beyin hacimleri arasındaki ilişki incelendiğinde:
 - EDSS puanları ile sol lentiform nükleus hacimleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı.
- SPMS’li hastalarda demografik ve hastalık özelliklerinin nöropsikolojik test sonuçları ile ilişkisi incelendiğinde:
 - Stroop testi bölüm 2 tamamlama süresi ile hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif,
 - İleri doğru sayı menzili testi puanları ile EDSS puanları arasında pozitif,
 - RİT bölüm 2 hata puanları ile yaş arasında negatif yönlü korelasyon saptandı.
- SPMS’li hastalarda demografik ve klinik özellikler ile beyin hacimleri arasındaki ilişki incelendiğinde:
 - EDSS puanları ile sağ talamus, sağ lentiform nükleus, sol lentiform nükleus, sağ kaudat nükleus, sol kaudat nükleus, korpus kallosum ve total beyin hacmi arasında negatif yönlü korelasyon saptandı.
- Çalışmaya alınan MS’li (RRMS+SPMS) hastalarda nöropsikolojik test sonuçları ile beyin hacimleri arasındaki ilişki incelendiğinde:
 - Her iki talamus hacmi ile WAIS-R şifre testi puanı ile arasında pozitif,
 - Her iki lentiform nükleus hacmi ile Öget Öktem SBST anlık bellek, öğrenme ve USB puanları arasında pozitif;
 - Sol lentiform nükleus hacmi ile Beck depresyon ve anksiyete puanları ile arasında negatif;
 - Her iki kaudat nükleus hacimleri ile Stroop 4 ve 5 testi süreleri arasında negatif;
 - Sol kaudat hacmi ile geriye doğru sayı menzili testinin puanı arasında pozitif;
 - Korpus kallosum hacmi ile Stroop 2 testi süresi arasında negatif;
 - 3. ventrikül hacmi ile WAIS-R testi puanı arasında negatif yönlü korelasyon saptandı.

- RRMS’li hastalarda nöropsikolojik test sonuçları ile beyin hacimleri arasındaki ilişki incelendiğinde:
 - WAIS-R şifre testi puanları ile sol talamus hacmi arasında pozitif,
 - Öget Öktem SBST anlık bellek ve USB kendiliğinden hatırlama puanları ile sağ lentiform nükleus hacmi arasında pozitif,
 - Beck anksiyete ölçeği puanları ile sol lentiform nükleus hacmi arasında negatif yönlü korelasyon saptandı.
- SPMS’li hastalarda nöropsikolojik test sonuçları ile beyin hacimleri arasındaki ilişki incelendiğinde:
 - RİT bölüm 2 hata puanları ile bilateral lentiform nükleus ve sağ kaudat nükleus hacimleri arasında negatif,
 - RİT bölüm 2 tamamlama süresi ile üçüncü ventrikül hacmi arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı.

7. ÖZET

Amaç: Multipl skleroz (MS)'lu hastalarda özürlülük gelişmesinde fiziksel olduğu kadar bilişsel işlevlerdeki etkilenim de önemli bir rol oynar. Son yıllarda beyin, özellikle derin gri madde atrofisinin bilişsel işlev bozukluklarından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada multipl sklerozlu hastalarda bilişsel işlevlerin; derin gri madde nukleusları, korpus kallosum, hipokampus ve total beyin parankim hacimlerinin ölçülmesi ve hastalık özellikleri ile ilişkilendirilmesi; bilişsel bozukluklar ile ölçüm yapılan beyin bölgelerinin hacimleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Relapsing remitting multipl skleroz (RRMS)'lu 20 hasta, sekonder progressif multipl skleroz (SPMS)'lu 10 hasta ve kontrol grubu olarak 16 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, nörolojik muayene bulguları, Expanded Disability Status Scale (EDSS) toplam ve fonksiyonel sistem alt puanları kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarında nöropsikolojik değerlendirmeler için Stroop testi Temel Bilimler Araştırma Grubu (TBAG) formu (bölüm 1,2,3,4,5), Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R), sayı menzili testi, WAIS-R şifre testi, Renk İzleme Testi (RİT) (bölüm 1,2), Öget Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) (anlık bellek, toplam öğrenme, USB kendiliğinden hatırlama puanları), Beck depresyon ve Beck anksiyete ölçekleri kullanıldı. Test sonuçları Türk toplumuna ait normatif değerler üzerinden z skorları hesaplanarak değerlendirilmeye alındı. Beyin manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde T1-ağırlıklı 3 boyutlu magnetization-prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sekansları kullanılarak sagittal, koronal, aksiyel düzlemlerde görüntüler alındı ve Cavalieri yöntemi ile volumetrik incelemeler yapıldı. Hipokampus (sağ, sol), talamus (sağ, sol), lentiform nukleus (sağ, sol), kaudat nukleus (sağ, sol), korpus kallozum, üçüncü ventrikül ve total beyin parankim hacimleri ölçüldü ve sonuçlar total intrakraniyal hacime oranlanarak normalize edildi.

Sonuçlar: RRMS ve SPMS'li hastalarda tüm nöropsikolojik test sonuçlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha bozuk olduğu;

SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre Stroop testi 2. bölümünün süresinin daha uzun ($p=0.018$), Beck depresyon puanlarının ise daha yüksek ($p=0.015$) olduğu saptandı. Her iki talamus, lentiform ve kaudat nükleusların, korpus kallosum ve total beyin parankim hacimlerinin RRMS ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre ve SPMS'li hastalarda RRMS'lilere göre istatistiksel olarak daha küçük olduğu belirlendi. Hipokampus ve 3. ventrikül hacimleri ise RRMS ve SPMS'li hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak daha küçük iken; RRMS ve SPMS'li hastalar arasında fark göstermedi. RRMS'li hastalarda daha ileri yaştaki hastalarda dikkat, bilgi işlem hızı ve kısa süreli bellek işlevlerinin daha bozuk olduğu; hastalık başlangıç yaşı küçüldükçe bilgi işlem ve psikomotor hızın yavaşladığı saptandı. SPMS'li hastalarda ise yaş ilerledikçe görsel-uzamsal algı ve yürütücü işlevlerin bozulduğu; hastalık başlangıç yaşı arttıkça bilgi işlem hızının yavaşladığı tespit edildi. RRMS'li hastalarda EDSS puanı ile nöropsikolojik test sonuçları arasında ilişki bulunmazken; SPMS'li hastalarda EDSS puanı arttıkça dikkat ve anlık bellekte bozulma olduğu saptandı. RRMS'li hastalarda EDSS puanı arttıkça sol lentiform nükleus hacminde azalma ($p=0,019$); SPMS'li hastalarda ise EDSS puanı arttıkça sağ talamus, sağ ve sol lentiform nükleus, sağ ve sol kaudat nükleus, korpus kallosum ve total beyin hacimlerinde azalma saptandı ($p=0,047$, $p=0,047$, $p=0,047$, $p=0,030$, $p=0,030$, $p=0,047$ ve $p=0,018$, sırasıyla). Her iki talamus hacmi azaldıkça bilgi işlem hızı, yürütücü işlevler ve çalışma belleğinin; her iki lentiform nükleus hacmi azaldıkça yürütücü işlevler, kısa süreli bellek, öğrenme ve uzun süreli belleğin; her iki kaudat nükleus hacmi azaldıkça dikkat ve bilgi işlem hızının; sol kaudat nükleus hacmi azaldıkça kısa süreli bellek fonksiyonlarının bozulduğu saptandı. Bilgi işlem hızında yavaşlama ile korpus kallosum hacmindeki azalma ve 3. ventrikül hacmindeki artma; psikomotor hızın yavaşlaması ile de total beyin parankim hacmindeki azalma ilişkili bulundu. Ayrıca depresyon ve anksiyetede artış ile sol lentiform nükleus hacmindeki azalmanın ilişkili olduğu saptandı.

Yorum: Çalışmamızın sonuçları RRMS ve SPMS'li hastalarda bilişsel işlevlerin farklı bileşenlerinin yaygın olarak etkilendiğini göstermiş; lentiform nükleus, kaudat nükleus, talamus, korpus kallosum ve total beyin parankimi atrofisinin bilişsel bozukluklar ile ilişkisine işaret etmiştir. RRMS'li hastalarda fiziksel özürlelikle bilişsel bozuklukların koşut gitmeyebileceğini, SPMS'li

hastalarda ise fiziksel özürlülüğün bilişsel işlevlerdeki etkilenim ve atrofi gelişimi için bir gösterge olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz; relapsing remitting multipl skleroz; sekonder progressif multipl skleroz; bilişsel bozukluk; beyin atrofisi.



8. ABSTRACT

Objective: The influence of cognitive functions as well as physical impairment plays an important role in the development of disability in patients with multiple sclerosis (MS). In recent years, it has been suggested that brain, especially deep gray matter atrophy, may be responsible for cognitive dysfunctions. In this study, we aimed to investigate cognitive functions; deep gray matter nuclei, corpus callosum, hippocampus and total brain parenchyma volumes and to identify relation between cognitive impairment and volumes of measured brain regions.

Material and Method: Twenty patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), 10 patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) and 16 healthy individuals as the control group were taken into the study. Demographical and clinical characteristics of the patients, neurological examination findings, Expanded Disability Status Scale (EDSS) total and functional system subscores were recorded. For neuropsychological evaluations in patient and control groups, Stroop test Basic Sciences Research Group (BSRG) form (part 1, 2, 3, 4, 5), Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R) digit span test, WAIS-R code test, Color Trails Test (CTT) (part 1, 2), Öget Öktem Auditory Verbal Learning Test (AVLT) (immediate memory, total learning score, USB self recall score), Beck depression and Beck anxiety scales were used. Test results were assessed by calculating z scores on the scale of normative values of Turkish society. In brain magnetic resonance imaging, images were captured in sagittal, coronal, axial planes using T1-weighted 3 dimensional magnetization-prepared rapid gradient echo (MR-PAGE) sequences and volumetric measures were performed. Hippocampus (right, left), thalamus (right, left), lentiform nucleus (right, left), caudate nucleus (right, left), corpus callosum, third ventricle and total brain parenchyma volumes were measured and normalized by comparing to total intracranial volume.

Results: In patients with RRMS and SPMS, all neuropsychological test results were found to be statistically significantly worse than the control group; time of the Stroop test part 2 were longer in patients with SPMS compared to patients with

RRMS ($p=0,018$), scores of Beck depression scale were higher ($p=0.015$). It has been determined that volumes of both of the thalamus, lentiform and caudate nucleus, corpus callosum and total brain parenchyma were statistically smaller in patients with RRMS and SPMS compared to controls and in patients with SPMS compared to with RRMS. While hippocampus and 3.ventricle volumes were statistically smaller in patients with RRMS and SPMS compared to controls; no difference was found between patients with RRMS and SPMS. In the present study attention, information processing speed and short-term memory were found to be impaired in older patients with RRMS. It was also found that information processing speed and psychomotor speed are impaired as the age of disease onset decreases. In patients with SPMS, it has been found that visual-spatial perception and executive functions are deteriorated and as age of disease onset increases, information processing speed slows down. While there was no correlation between EDSS score and neuropsychological test results in patients with RRMS; impairment in attention and short-term memory were found as EDSS score increases in patients with SPMS. In patients with RRMS, decrease in left lentiform nucleus volume as EDSS score increases ($p=0,019$) and in patients with SPMS, decrease in volumes of right thalamus, right and left lentiform nucleus, right and left caudate nucleus, corpus callosum and total brain as EDSS score increases have been identified ($p=0,047$, $p=0,047$, $p=0,047$, $p=0,030$, $p=0,030$, $p=0,047$ and $p=0,018$, respectively). It has been also found that, as both thalamus volumes decrease, executive functions and working memory; as two lentiform nucleus volume decreases, executive functions, short-term memory, learning and long-term memory; as both caudate nucleus volume decrease, attention and information processing speed; as left caudate nucleus volume decreases, short-term memory functions impaired. Impairment information processing speed was found to be associated with a decrease in corpus callosum volume and increase 3. ventricle volume. Impairment of psychomotor speed was found to be associated with decrease in total brain parenchyma volume. Furthermore, depression and anxiety was found to be associated with a decrease in left lentiform nucleus volume.

Conclusion: The results of our study have demonstrated that, different components of cognitive functions were commonly affected in patients with RRMS and SPMS; and indicated an association between atrophies of lentiform nucleus,

caudate nucleus, thalamus, corpus callosum, and total brain parenchyma atrophy and cognitive disorders. Our results indicate that physical disability may not be parallel to cognitive disorders in patients with RRMS, and physical disability may be an indicator of interaction in cognitive functions and atrophy development in patients with SPMS.

Key Words: Multiplesclerosis; relapsing remitting multiple sclerosis; secondary progressive multiple sclerosis; cognitive impairment; brain atrophy.



9. KAYNAKLAR

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302.
2. Canellas AR, Gols AR, Izquierdo JR, Subirana MT, Gairin XM. Idiopathic inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Neuroradiology* 2007; 49 (5): 393-409.
3. Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist* 2007; 13 (2): 57-72.
4. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17(2):210–218.
5. Winkelmann A, Engel C, Apel C, Zettl UK. Cognitive impairment in Multiple Sclerosis. *J Neurol* 2007;254(Suppl 2):S35-S42.
6. Rahn K, Slusher B, Kaplin A. 2012. Cognitive impairment in multiple sclerosis: a forgotten disability remembered. *Cerebrum*. 2012:14.
7. Klaver R, De Vries HE, Schenk GJ, et al. Grey matter damage in multiple sclerosis: a pathology perspective. *Prion*. 2013; 7:66–75.
8. Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, de Seze J. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2010;16(8):919–925.
9. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003 Apr;74(4):443–446.
10. Feillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif A, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2007 Jan 1;13(1):124–127.

11. Demaree H a, DeLuca J, Gaudino E a, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1999 Nov;67(5):661–663.
12. DeLuca J, Chelune GJ, Tulsky DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2004;26(4):550–562.
13. Covey T, Zivadinov R. Information processing speed, neural efficiency, and working memory performance in multiple sclerosis: differential relationships with structural magnetic resonance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2011; 37-41.
14. Van Schependom J, D’hooghe MBMB, Cleynhens K, D’hooge M, Haelewyck MCM-C, De Keyser J, et al. Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2014b Jul 10;In press.
15. Filippi M, Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31(4):770-88.
16. Multiple Sclerosis Review Marvin M. Goldenberg, PhD, RPh, MS 2012.
17. Emre M. ed, *Nöroloji Temel Kitabı* ,1. Baskı Güneş Tıp kitabevi 2013 ve 1112-1135.
18. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 147-158.
19. Orton SM1, Herrera BM, Yee IM ve ark.(2006) Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. Nov;5(11):932-6.
20. Kantarci OH, Weinshenker BG. (2005) Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 23:17-38, .
21. Tutuncu M1, Tang J, Zeid NA, ve ark. (2013) Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis *Mult Scler*. 19:188-98.
22. Türk, Börü U et al. "Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey." *Neuroepidemiology* 27.1 (2005): 17-21.

23. Terzi, M, and Ünal Akdemir N Multipl Skleroz'un. "Orta Karadeniz Bölgesi'ndeki Prevelansı ve Hastaların Demografik Özellikleri. Erişim tarihi: 21 Mayıs 2013."
24. Kister I, Chamot E, Bacon JH et al. Rapid disease course in African Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jul 20 ve 217-23., 75 (3):.
25. Eberss GC, A twin consensus in MS.[comment].*Multiple Sclerosis*.(2005) 11:497-499.
26. Kantarci, Orhun H, Mariza de Andrade, and Brian G Weinshenker. "Identifying disease modifying genes in multiple sclerosis." *Journal of neuroimmunology* 123.1 (2002): 144-159.
27. Segurado, Ricardo et al. "Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder." *The American Journal of Human Genetics* 73.1 (2003): 49-62.
28. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. "A high-density screen for linkage in multiple sclerosis." *The American Journal of Human Genetics* 77.3 (2005):454-467.
29. Oksenberg, Jorge R et al. "Mapping multiple sclerosis susceptibility to the HLA-DR locus in African Americans." *The American Journal of Human Genetics* 74.1 (2004): 160-167.
30. Barcellos, Lisa F et al. "Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis." *Human molecular genetics* 15.18 (2006): 2813-2824.
31. Eraksoy M, Kurtuncu M, Akman-Demir G et al., Oct, Turkish Multiple Sclerosis Genetics Study Group. A whole genome screen for linkage in Turkish multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2003 ve 17-24., 143 (1-2)
32. Milo R, Kahana E, Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment.*Autoimmun Rev*. 2010 Mar ve A387-94., 9 (5):.
33. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. Expert review of neurotherapeutics. 2013;12s(3):3-9.
34. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán M a, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60-65.

35. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP a, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis : an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Global Health*. Elsevier Ltd; 2015;4422(14):1–11.
36. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. 2009 Nov 10;73(19):1543–50.
37. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi Z Al, Boziki M, Johnner C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. Nature Publishing Group; 2011 Nov 24;479(7374):538–41.
38. Kleiñewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakan H. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. 2013;496(7446):518–22.
39. Wesnes K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, et al. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014 Sep 2;1–8.
40. Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology Of Multiple Sclerosis And Related Inflammatory Demyelinating Diseases. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:15-58.
41. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011 Aug 11;476(7359):214–219.
42. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2015;14(4):406–419.
43. Stinissen P, Raus J, Zhang J. Autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis: role of autoreactive T lymphocytes and new immunotherapeutic strategies. *Crit Rev Immunol*. 1997 ve 33-75., 17 (1):.
44. Lovett-Racke AE, Martin R, McFarland HF et al. Longitudinal study of myelin basic protein-specific T-cell receptors during the course of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 1997 Sep ve 162-71., 78 (1-2):.
45. Nobel, Karakaş S. Kognitif Nörobilimler. 8.baskı. Ankara. MN Medikal & ve 630-36., 2008:.

46. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J Neurol.* 2004 Mar ve Review., 251 (3): 261-8.
47. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*, Tenth Ed ., W.B. Saunders Company, 2000.
48. Bø L. The histopathology of grey matter demyelination in multiple sclerosis *Acta Neurol Scand Suppl.* 2009; (189): 51-7. .
49. Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1962;25(4):315–20.
50. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England journal of medicine.* 1998 Jan 29;338(5):278–85.
51. Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet neurology.* 2012 Dec;11(12):1082–92.
52. Giorgio A, Stromillo ML, Rossi F, Battaglini M, Hakiki B, Portaccio E, et al. Cortical lesions in radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 2011;77(21):1896–9.
53. Bø L, Vedeler C a, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *Journal of neuropathology and experimental neurology.* 2003;62(7):723–32.
54. Calabrese M, Magliozzi R, Ciccarelli O, Geurts JJG, Reynolds R, Martin R. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience.* Nature Publishing Group; 2015;16(3):147–58.
55. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B, et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Annals of Neurology.* 2010;68(4):477–93.
56. Howell OW, Reeves C a., Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain.* 2011;134(9):2755–71.

57. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain*. 2012;135(10):2952–2961.
58. De Stefano N, Matthews Pm, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, Guidi L, Ghezzi A, Montanari E, Cifelli A, Federico A, Smith Sm. Evidence Of Early Cortical Atrophy In Ms: Relevance To White Matter Changes An Disability. *Neurology*. 2003 Apr 8;60(7):1157-1162.
59. Sailer M, Fischl B, Salat D, Tempelmann C, Schönfeld MA, Busa E, et al. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2003 Aug;126(Pt 8):1734–1744.
60. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Annals of Neurology*. 2008;64(3):255–265.
61. Henry RG, Shieh M, Okuda DT, Evangelista A, Gorno-Tempini ML, Pelletier D. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(11):1236–1244.
62. Ceccarelli A, Rocca M a, Pagani E, Colombo B, Martinelli V, Comi G, et al. A voxelbased morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes. *NeuroImage*. 2008 Aug 1;42(1):315–322.
63. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto a, Atzori M, et al. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. 2010.*Mult.Scler.J*.16(10), 1220–1228.
64. Riccitelli G, Rocca MA, Pagani E, Rodegher ME, Rossi P, Falini A, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy according to clinical phenotype. *Human Brain Mapping*. 2011;32(10):1535–1543.
65. Filippi M, Rocca M a, Horsfield M a, Hametner S, Geurts JJG, Comi G, et al. Imaging Cortical Damage and Dysfunction in Multiple Sclerosis. *JAMA neurology*. 2013b Mar 4;70(5):1–9.
66. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013 Mar 23;.

67. Wegner C, Esiri MM, Chance S a, Palace J, Matthews PM. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):960-967.
68. Popescu V, Klaver R, Voorn P, Galis-de Graaf Y, Knol D, Twisk J, et al. What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis Journal*. 2015 Jan 12;1–11.
69. Tallantyre EC, Bø L, Al-Rawashdeh O, Owens T, Polman CH, Lowe JS, et al. Clinico-pathological evidence that axonal loss underlies disability in progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010;16(4):406–411.
70. Stadelmann, C, and W Brück. "Lessons from the neuropathology of atypical forms of multiple sclerosis." *Neurological Sciences* 25.4 (2004): s319-s322.
71. Lucchinetti CF, Bruck W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2004 Aug;56(2):308.
72. Bjartmar C, Trapp BD. Axonal degeneration and progressive neurologic disability in multiple sclerosis. *Neurotox Res*. 2003;5(1-2):157-164.
73. Craner MJ, Damarjian TG, Liu S, Hains BC, Lo AC, Black JA et al. Sodium channels contribute to microglia/macrophage activation and function in EAE and MS. *Glia*. 2005;49(2):220-229.
74. Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler*. 2006;12(6):679-687.
75. Van der Valk, Paul, and Sandra Amor. "Preactive lesions in multiple sclerosis." *Current opinion in neurology* 22.3 (2009): 207-213.
76. Clanet M. MS Forum. The symptoms of multiple sclerosis and their Management proceedings of the MS Forum Modern Management Workshop 1994. .
77. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). Epidemiology and genetics. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. 2 ed. London: Martin Dunitz 2003; 1-14, 31-35.
78. Compston A, McDonald I, Noseworthy J et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th Ed., Churchill Livingston; 2005.

79. Miller, David H et al. "A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis." *New England Journal of Medicine* 348.1 (2003): 15-23.
80. Cook, Stuart D. *Handbook of multiple sclerosis*. CRC Press, 2001: 213-233.
81. McDonald IR: The symptoms and signs of multiple sclerosis (2006). Compston A (Ed). *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone Elsevier, S: 287-346.
82. Rieckmann P: Neurodegeneration and clinical relevance for early treatment in multiple sclerosis. *Int MS J* 2005, 12: 42–51.
83. İdman E. Demyelinizan hastalıklar: Oğul E. (Ed), *Klinik Nöroloji*, Nobel Güneş Yayınevi, 2002: 159-185.
84. Feinstein A, Du Boulay G, Ron MA. Psychotic illness in multiple sclerosis. *Br J Psychiatry*. 1992; 161: 680-685.
85. Paty DW, Neseworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of multiple sclerosis. In Paty DW, Ebers C, eds. *Multiple Sclerosis*. Philadelphia, Pa: FA Davis Co; 1988 P. 48-134.
86. Flensner G, Ek AC, Söderhamn O. Lived experience of MS-related fatigue a phenomenological interview study. *Int J Nurs Stud*. 2003 Sep; 40(7): 707-17.
87. Laura C Schairer, Frederick W Foley, Vance Zemon, The Impact Of Sexual Dysfunction On Health-Related Quality Of Life In People With Multiple Sclerosis. *April* 2014; 20: 5, 610-616.
88. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, MD, Gerald Fenichel, MD and Joseph Jankovic, *Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System* volume 2, 2016; 1158-1186
89. Mehanna, R., Jankovic, J., 2013. Movement disorders in multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *J. Neurol. Sci.* 328 (1–2), 1–8.
90. Altıntaş A, Boz C, Turan F et al., *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009 (2) 2; 1-105.
91. Rogers, JM, Panegyres, PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; 14: 919–927.

92. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1991 Sep;84(3):197-200.
93. Fred D. Lublin, MD, and Stephen C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907-11.) 37. Ropper HA, Brown HR. Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases .
94. Miller, David et al. "Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis." *The Lancet Neurology* 4.5 (2005): 281-288.
95. Miller, David et al. "Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management." *The Lancet Neurology* 4.6 (2005): 341-348.
96. Okuda, DT et al. "Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis The radiologically isolated syndrome." *Neurology* 72.9 (2009): 800-805.
97. Lebrun, Christine et al. "Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients." *Archives of neurology* .
98. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-11.
99. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
100. Miller A, Bourdette D. Chen J . Multiple sclerosis. *Continuum*. 1999; 5: 7-185.
101. Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (editors). *Neurology in Clinical Practise*. Kurne A. (çeviri editörü), 5. Baskı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008: 1583-1605. Lublin FD, Miller AE.
102. Gilroy J. In *Basic Neurology*. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis. 2000: 199-223.

103. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M (Çeviren) Ankara, Güneş Kitabevi, 2006: 771-797. .
104. Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Mult Scler* 2009;15:1459-65.
105. Paul O'Connor. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis An overview. *Neurology* 2002; 59(supp.3):1-33.
106. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-146.
107. Miller D, McDonald WI, Smith K. The diagnosis of multiple sclerosis. In: Compston A. ed. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 2006. p, 347-86.
108. Polman C.H, Reingold S.C, Edan G , Filippi M, Hartung H.P. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
109. Tintore M, Rovira A, Martinez M et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702-6. 72.
110. Royet JP. Stereology: A method for analysing images. *Progress Neurobiol* 1991; 37: 433-74.
111. Sinan CANAN, Bünyamin ŞAHİN, Ersan ODACI, Bünyami ÜNAL, Hüseyin ASLAN, Sait BİLGİÇ, Süleyman KAPLAN, Estimation of the reference volume, volume density and volume ratios by a stereological method: Cavalieri's principle. 2002, *T. Klin J Med Sci* , 22 (S).
112. Gundersen HJG, Jensen EBV, Kieu K, Nielsen J. The efficiency of systematic sampling in stereology-reconsidered. *J Microsc* 1999;193: 199-211.
113. Felgenhauer K. The filtration concept of the blood-csf barrier as basic for the differentiation of CSF proteins. New concepts of a blood brain barrier. Plenum Press, New York ; 1995. P. 209-217.

114. Reieckmann P, Altenhofen B, Riegel A, Baudewing J, Felgenhauer K. Soluble adhesion molecules in cerebrospinal fluid and serum correlate with MRI activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1997; 74 (3): 326-33.
115. Rowland PL. Meritt's Textbook of Neurology, Tenth Edition, Section XIX. Chapter 133: 773-92.
116. Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2185-2189.
117. Renoux, Christel. "Natural history of multiple sclerosis: long-term prognostic factors." *Neurologic clinics* 29.2 (2011): 293-308.
118. Brex P, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 158-64.
119. Eraksoy, M., Akman-Demir, G. (2009). Merkezi Sinir Sisteminin Miyelin Hastalıkları. <http://www.itfneuroloji.org/MS/MS.htm>.
120. Kremenchutzky M, Rice GPA: The natural history of multiple sclerosis. In: Freedman MS ed. Multiple sclerosis and demyelinating diseases. *Advances in Neurology* Volume 98. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2006; p. 1-15.
121. Confavreux C, Compton A: The natural history of multiple sclerosis. In: Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H eds. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. London: Churchill Livingstone – Elsevier; 2006. p. 183-272.
122. Miller, DH et al. "Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach." *Multiple sclerosis* (2008).
123. McDonald, W Ian et al. "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis." *Annals of neurology* 50.1 (2001): 121-127.
124. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014 Jun; 27(3): 246-59.
125. Limmroth V. Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Current and Future Algorithms. *Eur Neurol* 2014; 72(suppl 1): 35–38.

126. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC, Gold R: Multiple Sclerosis Decision Model (MSDM): Akt Neurol 2013; 40: 486–493.
127. EFNS Task Force on Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses Eur J Neurol 2005; 12 (12): 939-46. Sellebjerg F, Barnes D, Flippini G, Midgard R, Montalban X, Reicmann P, et al.
128. Thompson AJ, Kennard C, Swash M; Relative Efficacy of Intravenous Methylprednisolone and ACTH the Treatment of Acute Relapse in Multiple Sclerosis Neurology, 1989, 39: 969, 971.
129. Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, Pineda AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. Neurology 1993; 43 (6): 1100-4.
130. Henze T, Rieckman P, Tokka KV; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Eur Neurol 2006; 56 (2): 78-105.
131. Schapiro RT, Pharmacologic options for the management of multiple sclerosis symptoms. Neurorehabil Neural Repair 2001; 16 (3): 223-31.
132. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. Neurology 2004; 63 (9): 1579-85.
133. Reed, K.L. Cognitive-Perceptual Disorders. R.R. Zukas (Ed.). Quick Reference to Occupational Therapy Second Edition. (2001) (s.689-758). Texas: PROED, Inc.
134. Quintana, L. A. (1995). Evaluation of Perception and Cognition. C.A. Trombly (Ed.). Occupational Therapy for Physical Dysfunction (4.ed.). (s.201-223). Baltimore: Williams & Wilkins.
135. Glogoski, C., Milligan, NV., Wheatley, CJ. (2006). Evaluation and Treatment Of Cognitive Dysfunction. St. Louis: Mosby Elsevier. (s.589-608).
136. Sohlberg, MM., Mateer, CA. (2001). Cognitive Rehabilitation, An Integrative Neuropsychological Approach. New York: The Guilford Press.

137. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. M.-Marsel Mesulam. İkinci baskı. Çeviri Editörü: İ. Hakan Gürvit. Yelkovan yayıncılık. Ocak 2004.
138. Clanet M. Jean-Martin Charcot 1825-1893. *International MS Journal*. 2008;15(2):59–61.
139. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991 May;41(5):685–91.
140. Amato M, Ponziani G, Pracucci G. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year followup. *Archives of neurology*. 1995;.
141. Amato M, Ponziani G. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of neurology*. 2001;58.
142. N B Lincoln, A Dent, J Harding, N Weyman, C Nicholl, L D Blumhardt E D Playford Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:93–98.
143. A Feinstein, B Youl, M Ron Acute optic neuritis. A cognitive and magnetic resonance imaging study *Brain : a journal of neurology* 1992,115(5),1403-1415.
144. Honig LS , Ramsay RE, Sheremata WA Event-related potential P300 in multiple sclerosis. Relation to magnetic resonance imaging and cognitive impairment. *Arch Neurol*. 1992 Jan;49(1):44-50.
145. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2006 Jul;12(4):549–58.
146. Lengenfelder J, Bryant D, Diamond BJ, Kalmar JH, Moore NB, DeLuca J. Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2006;21:229–38.
147. Forn C, Belenguer A, Parcet-Ibars MA, Avila C. Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2008 Oct;30(7):78.

148. Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E, et al. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2010;16(1):93–9.
149. Denney DR, Lynch SG. The impact of multiple sclerosis on patients' performance on the Stroop Test: processing speed versus interference. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2009 May;15(3):451–8.
150. Roth AK, Denney DR, Lynch SG. Information processing speed and attention in multiple sclerosis: Reconsidering the Attention Network Test (ANT). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2015;(May 2015):1–12.
151. Lynch, SG, Parmenter, BA, Denney, DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 469–476.
152. Goodin DS, Traboulsee a., Knappertz V, Reder a. T, Li D, Langdon D, et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon -1b trial in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;83:282–7.
153. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner I-K, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2015;14(3):302–17.
154. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC-M, Costabile T, Russo C, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22:659–667.
155. Nortvedt MW, Riise T, Myhr K-M, Nyland HI. Quality of life in multiple sclerosis: Measuring the disease effects more broadly. *Neurology*. 1999;53(5):1098– 103.
156. Glad SB, Nyland H, Aarseth JH, Riise T, Myhr K-M. How long can you keep working with benign multiple sclerosis? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011 Jan;82(1):78–82.
157. Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995;132: 222– 7.

158. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis Expert Review of Neurotherapeutics 2008,8, 1585-1596.
159. Benedict RHB, Morrow S a, Weinstock Guttman B, Cookfair D, Schretlen DJ. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS. 2010 Sep;16(5):829.
160. Sumowski JF, Wylie GR, Gonnella a, Chiaravalloti N, Deluca J. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. Neurology. 2010 Oct 19;75(16):1428–31.
161. Martins Da Silva a., Cavaco S, Moreira I, Bettencourt a., Santos E, Pinto C, et al. Cognitive reserve in multiple sclerosis: Protective effects of education. Multiple Sclerosis Journal. 2015;1312–21.
162. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Riccitelli G, Comi G, Deluca J, et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: What you’ve got and how you use it. Neurology. 2013 May 10;.
163. Parmenter BA , Denney DR, Lynch SG, Middleton LS, Harlan LM. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: association with the APOE gene and promoter polymorphisms. Mult Scler. 2007 Jan;13(1):25-32.
164. Aksoy, S., Timer, E., Mumcu, S., Akgün, M., Kıvrak, E. ve Necioğlu-Örken, D. (2013). Multipl Sklerozda Bilişsel Etkilenmenin MOBİD Ölçeği İle Taranması. Türk Nöroloji Dergisi, 19, 52-55.
165. Özakbaş, S. (2011). Multipl Sklerozda Semptomatik Tedavi. Nöropsikiyatri Arşivi, 48 Özel Sayı, 2, 83-89.
166. Langdon, D. (2010). Cognitive Impairment In Multiple Sclerosis-Recent Advances And Future Prospects. European Neurological Review, 5, 69-72.
167. Akpınar, Z., Gündüz, ZB. (2011). Multipl Skleroz Ve Bilişsel Bozulma. Selçuk Tıp Dergisi, 28(1), 75-79.
168. Rubin, SM. (2013). Management Of Cognition And Fatigue. Disease-a-Month, 59,269-272.

169. Morrow, SA., Kaushik, T., Zarevics, P., Erlanger, D., Bear, MF., Munschauer, FE. ve Benedict, RH. (2009). The Effects Of L-Amphetamine Sulfate On Cognition In MS Patients: Results Of A Randomized Controlled Trial. *Journal of Neurology*. 256(7), 1095-102. .
170. Chiaravalloti, ND. ve DeLuca, J. (2008). Cognitive Impairment In Multiple Sclerosis. *Lancet Neurology*, 7, 1139-1151.
171. Wechsler D, Stone CP: Wechsler Memory Scale Manual. New York, The Psychological Corporation 1945.
172. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. M.-Marsel Mesulam. İkinci baskı. Çeviri Editörü: İ. Hakan Gürvit. Yelkovan yayıncılık. Ocak 2004. 1. Davranışsal Nöroanatomi; XVI. Basal Ganglia ve Serebellum; sf.66-68.
173. Hastalık sürelerine göre multipl skleroz hastalarında bilişsel etkilenme. A. Eroğlu Ünal, Uzmanlık tezi, İstanbul 2000.
174. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. E. Özdeniz, yüksek lisans tezi, İstanbul 2001.
175. Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. Yüksek lisans tezi İstanbul, 2001.
176. BAYER, Merve. Yönetici Tipte Karmaşık Dikkat İşlevlerine Yönelik Olarak Geliştirilmiş Olan Testlerin 8, 9 ve 10 Yaş Grubundaki Türk Çocukları Örnekleminde Güvenilirlik Ve Geçerlilik Çalışması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul 2013.
177. S., K., Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. 2006. 2: p. 115-130.
178. The Stroop task: The "gold standard" of attentional measures. MacLeod, Colin M. *Journal of Experimental Psychology: General*, Vol 121(1), Mar 1992, 12-14. .
179. Karakaş, Sirel. Kognitif Nörobilimler 2010 S:860-927.
180. Kudiaki C , Aslan A. Executive functions in a Turkish sample: associations with demographic variables and normative data. *Appl Neuropsychol*. 2008;15(3):194-204. .
181. Ivan Sant' Ana Rabelo, Sílvia Verônica Pacanaro, Milena de Oliveira Rossetti, Irene F., Almeida de Sá Leme, Nelimar Ribeiro de Castro, Camila Marchi Güntert,

Eliane Correa. Color Trails Test: a Brazilian normative sample. *Psychology & Neuroscience*, 2010, 3, 1, 93 - 99.

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

183. Öktem-Tanör, Ö. (2011). *Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖKTEM-SBST)*.

184. Depresyonda bilişsel bozukluklar: Beck modeline göre bir inceleme. Tegin B. Doktora tezi. H.Ü. Psikoloji Bölümü, Ankara,1980.

185. Ulusoy (1993) Beck Anksiyete Envanteri: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul.

186. DeLuca J.,Chelune G.J.,Tulsky D.S.,Lengenfelder J.,Chiaravalloti,N.D. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? 2004. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*26,550–562.

187. Tekok-Kilic A, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, et al. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007; 36: 1294–1300.

188. Strober, L. B., Rao, S. M., Lee, J., Fischer, E., & Rudick, R. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18-year follow-up study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2014, 3, 473–481.

189. Marita Daams, Martijn D Steenwijk, Menno M Schoonheim, et al. Multi-parametric structural magnetic resonance imaging in relation to cognitive dysfunction in long-standing multiple sclerosis *Multiple Sclerosis Journal* 2016, Vol. 22(5) 608– 619.

190. Schoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes FC, et al. Subcortical atrophy and cognition: Sex effects in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79: 1754–1761.

191. Sevda Diker, Arzu Ceylan Has , Aslı Kurne , Rahşan Göçmen, Kader Karlı Oğuz, Rana Karabudak The association of cognitive impairment with gray matter atrophy and cortical lesion load in clinically isolated syndrome. 2016. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 1014–21..

192. Kelley KW, Bluth RM, Dantzer R, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun.* 2003;17(suppl 1):S112–S118.

193. Brunner R, Schaefer D, Hess K, Parzer P, Resch F, Schwab S. Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology*. 2005;64(2):335–337.
194. Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:332–342.
195. Alajbegovic A, Loga N, Tiro N, Alajbegovic S, Todorovic L, Jasminika D. Depression in multiple sclerosis patients. *Med Arh*. 2011;65(2):115–118.
196. Koch MW, Patten S, Berzins S, et al. Depression in multiple sclerosis: a long-term longitudinal study. *Mult Scler*. 2015;21(1):76–82.
197. Peruga I, Hartwig S, Thone J, et al. Inflammation modulates anxiety in an animal model of multiple sclerosis. *Behav Brain Res*. 2011;220(1):20–29. .
198. Julian LJ, Arnett PA. Relationships among anxiety, depression, and executive functioning in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol*. 2009;23(5):794–804.
199. Perez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintore M, Arrambide G, Nos C, Perkal H et al. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2013;19(14):1878-86.
200. Rojas JI, Patrucco L, Míguez J, Besada C, Cristiano E. Brain atrophy in radiologically isolated syndromes. *J Neuroimaging*. 2015;25(1):68-71.
201. Cristina A. F. Roman & Peter A. Arnett (2016) Structural brain indices and executive functioning in multiple sclerosis: A review, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38:3, 261-274.
202. Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, Prinster A, Dinacci D et al. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Jul 26;65(2):280-5.
203. Edwards SG, Liu C, Blumhardt LD. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2001 Oct;104(4):214-23.
204. Haider, L.,Simeonidou,C.,Steinberger,G.,Hametner,S.,Grigoriadis,N.,Deretzi,G., Kovacs,G.G.,Kutzelnigg,A.,Lassmann,H.,Frischer,J.M. Multiple sclerosis deep greymatter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. 2014. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*85(12),1386–1395.

205. Laëtitia Debernard, Tracy R.Melzer, Sridhar Alla, Jane Eagle, Saskia Van Stockum, Charlotte Graham, Jonathan R.Osborne, John C.Dalrymple-Alford, David H.Miller, Deborah F.Mason. Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis *Psychiatry Research: Neuroimaging*,234(2015)352–361.
206. Zivadinov R, Havrdová E, Bergsland N, Tyblova M, Hagemeyer J, Seidl Z, Dwyer Mg, Vaneckova M. Thalamic Atrophy Is Associated With Development Of Clinically Definite Multiple Sclerosis. *Radiology*. 2013 Sep;268(3):831-41.
207. Tamas Sefcsik, Dezso Nemeth, Karolina Janacsek, Ildiko Hoffmann, Jeff Scialabba, Peter Klivenyi, Geza Gergely Ambrus, Gabor Haden, Laszlo Vecsei. The role of the putamen in cognitive functions – A case study learning & perception (2009) 2, pp. 215–227.
208. Laëtitia Debernard, Tracy R.Melzer, Sridhar Alla, Jane Eagle, Saskia Van Stockum, Charlotte Graham, Jonathan R.Osborne, John C.Dalrymple-Alford, David H.Miller, Deborah F.Mason. White-matter lesions drive deep gray-matter atrophy in early multiple sclerosis: support from structural MRI. 2013. *Mult. Scler.*19(11),1485–1492.
209. Solari A, Mancuso L, Motta A, et al. 2002. Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 8:169–176.
210. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler.* 2010. 16:1474–1482.
211. Kalb R. The emotional and psychological impact of multiple sclerosis relapses. *J Neurol Sci.* 2007;256: S29–S33.
212. Ben Ari Shevil E, Johansson S, Ytterberg C, et al. How are cognitive impairment, fatigue and signs of depression related to participation in daily life among persons with multiple sclerosis? 2014. *Disabil Rehabil.* 36:2012–2018.
213. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC-M, Costabile T, Russo C, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis Journal.* 2015;6–8.

214. Amato MP, Portaccio E, Stromillo ML, et al. 2008b. Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. *Neurology*. 71:632–638.
215. McDonald WI, Ron MA. Multiple sclerosis: the disease and its manifestations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999;354(1390):1615–1622.
216. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. 2002;59(9):1412-20. .
217. Lavorgna L, Bonavita S, Ippolito D, Lanzillo R, Salemi G, Patti F, Valentino P Et Al. Clinical And Magnetic Resonance Imaging Predictors Of Disease Progression In Multiple Sclerosis: A Nine-Year Follow-Up Study. *Mult Scler*. 2014 Feb;20(2):220-6. .
218. Shiee N, Bazin PL, Zackowski KM, Farrell SK, Harrison DM, Newsome SD et al. Revisiting brain atrophy and its relationship to disability in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(5):e37049. .
219. Rudick RA, Lee JC, Nakamura K, Fisher E. Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS. *J Neurol Sci*. 2009;282(1-2):106-111.
220. Sipe JC,Knobler RL, Barheny SL et al. A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology* 1984; 34:1368–1372.
221. Filippi M. MRI measures of neurodegeneration in multiple sclerosis: implications for disability, disease monitoring, and treatment. *J Neurol*. 2015 Jan;262(1):1-6.
222. Michele Cavallari, Antonia CCavallari M, Ceccarelli A, Wang G-Y, Moscufo N, Hannoun S, et al. Microstructural Changes in the Striatum and Their Impact on Motor and Neuropsychological Performance in Patients with Multiple Sclerosis *PLoS ONE* 9(7):e101199.
223. Benedict,R.H., Weinstock-Guttman,B., Fishman,I., Sharma,J., Tjoa,C.W., Bakshi,R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesionburden. 2004. *Arch. Neurol*. 61,226–230.
224. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M et al. Radiologically isolated syndrome:5 year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014;9(3).

225. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*. 2012;78(5):309-14.
226. Benedict, R.H., Hulst, H.E., Bergsland, N., et al. Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*. 2013.
227. Benedict, R.H., Ramasamy, D., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R.,. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. 2009. *J. Neurol., Neurosurg., Psychiatry* 80, 201–206.
228. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing–remitting MS. *Neuroimage* 2006; 30: 891–898. .
229. Houtchens, M.K. ,Benedict, R.H.B., Kiliany, R., Sharma, J., Jaisani, Z., Singh, B., Weinstock-Guttman, C.R.G., Guttmann, C.R.G., Bakshi, R., 2007. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 69(12), 1213–1223.
230. Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M.G., Weinstock-Guttman, B., Benedict, R.H., 2012. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 259, 139–146.
231. Kyle C. Kern, Stefan M. Gold, Brian Lee, Michael Montag, Jessica Horsfall, Mary-Frances O Connor, Nancy L. Sicotte Thalamic–hippocampal–prefrontal disruption in relapsing–remitting multiple sclerosis *NeuroImage: Clinical* 8 (2015) 440–447.
232. Bisecco A, Stamenova S, Caiazzo G, d'Ambrosio A, Sacco R, Docimo R, Esposito S, Cirillo M, Esposito F, Bonavita S, Tedeschi G, Gallo A. Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume. *Brain Imaging Behavior* 2017 Jan. 12.
233. Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1327-36. .

234. Yaldizli O, Penner IK, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2013;20(3):356-64.
235. Jeroen Van Schependom, Jeroen Gielen , Jorne Laton , Georgios Sotiropoulos , Anne-Marie Vanbinst. The effect of morphological and microstructural integrity of the corpus callosum on cognition, fatigue and depression in mildly disabled MS patients *Magnetic Resonance Imaging* 40 (2017) 109–114.
236. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Riccitelli G, Sandry J, DeLuca J, Comi G, Filippi M. Searching for the neural basis of reserve against memory decline: intellectual enrichment linked to larger hippocampal volume in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016 Jan;23(1):39-44. .
237. Gold, S.M., Kern, K.C., O'Connor, M.F., Montag, M.J., Kim, A., Yoo, Y.S., Giesser, B.S., Sicotte, N.L. Smaller cornu ammonis 2–3/dentate gyrus volumes and elevated cortisol in multiple sclerosis patients with depressive symptoms. 2010. *Biol. Psychiatry* 68 (6), 553–559.
238. COMI G, FILIPPI M, MARTINELLI V et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1993;115 (Suppl):S66–S73.
239. POZZILLI C, PASSAFIUME D, BERNARDI S et al. SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;103:110–15.
240. Saalman, Y.B. Intralaminar And Medial Thalamic Influence On Cortical Synchrony, Information Transmission And Cognition, 2014. *Front. Syst. Neurosci.*, 8–83.
241. Sarah Nelson, Hassanain Toma, Haley LaMonica and Tinatin Chabrashvili, Major Cognitive Changes and Micrographia following Globus Pallidus Infarct *Neurological Medicine* Volume 2014, Article ID 252486.
242. Jessica A. Grahn , John A. Parkinson, Adrian M. Owen The cognitive functions of the caudate nucleus *Progress in Neurobiology* 86 (2008) 141–155.
243. Lincoln, Matthew R et al. "A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis." *Nature genetics* 37.10 (2005): 1108-1112.

244. Smith, A. (2002). Symbol Digit Modalities Test: Manual. University Of Michigan.
245. Smith A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Manual (revised). Los Angeles: Western Psychological Services; 1982.
246. Strober L, Englert J, Munschauer F, 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: 1077–1084.
247. Deloire MS, Bonnet MC, Salort E, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler* 2006; 12: 445–452.
248. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999; 122: 1341–1348.
249. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, Karabudak R. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res* 2007; 30(1): 81–85. .
250. 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: 1121-1123.
251. Ron MA , Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychol Med.* 1991 Feb;21(1):59-68.
252. Farez MF, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:26–31.
253. Sahin B, Emirzeoglu M, Uzun A, et al. Unbiased estimation of the liver volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Eur J Radiol* 2003;47:164–70.
254. Asuman Orhan Varoglu, Ersan Odacı , Hatice Gumus , Osman Nuri Keles , Bunyamin Unal , Orhan Deniz. Evaluation of patients with multiple sclerosis using a combination of morphometrical features and clinical scores. *Journal of Clinical Neuroscience* 17 (2010) 191–195.

255. Sumowski, J.F.C.N., Wylie, G., Deluca, J. Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. 2009. *J. Int Neuropsychol. Soc.* 15, 606–612.
256. Rao, A. L. Martin, R. Huelin, E. Wissinger, Z. Khankhel, E. Kim, and K. S. M. Fahrbach Correlations between MRI and Information Processing Speed in MS: A Meta-Analysis Multiple Sclerosis International (2014), Article ID 975803.
257. Drevets, W.C., Savitz, J., Trimble, M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr.* 2008. 13 (8), 663–681.
258. Bö L, Geurts JJ, van der Valk P, Polman C, Barkhof F. Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2007 Jan;64(1):76-80.
259. Rudick RA, Lee JC, Nakamura K, Fisher E. Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS. *J Neurol Sci.* 2009 Jul 15;282(1-2):106-11.
260. Fisniku Lk, Chard Dt, Jackson Js, Anderson Vm, Altmann Dr, Mischkiel Ka, Thompson Aj, Miller Dh. Gray Matter Atrophy Is Related To Long-Term Disability In Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2008 Sep;64(3):247-54. .
261. Pujol J, Vendrell P, Deus J, Junqué C, Bello J, Martí-Vilalta JL. The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on Stroop Interference. *Neuroimage* 2000; 13, 68–75.
262. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol.* 2001;248(5):416–421.
263. Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1999;5(5):323–326.
264. Beiske AG, Svensson E, Sandanger I, et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2008;15(3):239–245.
265. Jasperse B, Vrenken H, Sanz-Arigita E, Groot V de, Smith SM, et al. (2007) Regional brain atrophy development is related to specific aspects of clinical dysfunction in multiple sclerosis. *NeuroImage* 38: 529–537.

266. Ramasamy DP, Benedict RHB, Cox JL, Fritz D, Abdelrahman N, et al. (2009) Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study. *J Neurol Sci* 282: 47–54.
267. VM Anderson, LK Fisniku, Z Khaleeli, MM Summers, SA Penny, DR Altmann, AJ Thompson, MA Ron and DH Miller, Hippocampal atrophy in relapsing–remitting and primary progressive MS: a comparative study, 2010, *Multiple Sclerosis* 16(9) 1083–1090.
268. Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C and Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus* 2009.
269. Sepulcre J, Masdeu JC, Sastre-Garriga J, et al. Mapping the brain pathways of declarative verbal memory: Evidence from white matter lesions in the living human brain. *Neuroimage* 2008; 42: 1237–1243.
270. Granberg T., Martola J., Bergendal G., Shams S., Damangir S., Aspelin P., Fredrikson S., Kristoffersen-Wiberg M. Corpus callosum atrophy is strongly associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: Results of a 17-year longitudinal study *Multiple Sclerosis Journal*, 2015, Vol. 21(9) 1151–1158.
271. Evangelou N, Konz D, Esiri MM, et al. Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 1845–1849.
272. Jäncke L, Mérillat S, Liem F, et al. Brain size, sex, and the aging brain. *Human Brain Mapping* (2015) 36:150–169 .
273. Mooshagian E. Anatomy of the corpus callosum reveals its function. *J Neurosci* 2008; 28: 1535–1536.
274. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, et al. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125 (10): 2202–2212.
275. Vaneckova M, Kalincik T, Krasensky J, et al. Corpus callosum atrophy—a simple predictor of multiple sclerosis progression: A longitudinal 9-year study. *Eur Neurol* 2012; 68: 23–27.

276. Klawiter EC, Ceccarelli A, Arora A, et al. Corpus callosum atrophy correlates with gray matter atrophy in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2015. January ; 25(1): 62–67.
277. Bergendal G, Martola J, Stawiarz L, et al. Callosal atrophy in multiple sclerosis is related to cognitive speed. *Acta Neurol Scand* 2013; 127: 281–289.
278. F. Alper, C. Gundogdu, A.O. Varoglu, M. Kantarci, Z. Bulucu, I. Malkoc, B. Unal. Determination of Brain Volumes Using Quantitative MR Imaging in Patients with Multiple Sclerosis. *The Neuroradiology Journal*, 2006, 19: 283-288.
279. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathol.* 2015;25:79–98.
280. S. Hannoun, F. Durand-Dubief, C. Confavreux , D. Ibarrola, N. Streichenberger, F. Cotton, C.R.G. Guttmann ,D. Sappey-Marinié,. Diffusion Tensor–MRI Evidence for Extra-Axonal Neuronal Degeneration in Caudate and Thalamic Nuclei of Patients with Multiple Sclerosis *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012, 33:1363– 68 .
281. Weinstock-Guttman B, Jacobs LD, Brownschidle CM, et al, Multiple sclerosis characteristics in African-American patients in the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult Scler.* 2003;9(3):293-98.
282. Sandi D, Biernacki T, Szekeres D, et al. The prevalence of cognitive impairment among Hungarian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health* 2016; 3(1):P12.
283. Genov K. Factors affecting cognitive deterioration in patients with multiple sclerosis, Sofia Academy of Military Medical Science, 2015.
284. Rossi F, Giorgio A, Battaglini M, et al. Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2012;7(11).
285. Pellicano C, Kane RL, Gallo A, et al. Cognitive impairment and its relation to imaging measures in multiple sclerosis: a study using a computerized battery. *J Neuroimaging* 2013;23(3):445-52.
286. Renell PG, Jensen F, Henry JD. Prospective memory in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007;13:410-16.

287. Andrade APTG. Prevalence of depression in multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2011;69:415.
288. Hohlfeld R, Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(suppl 2): 14599–14606.
289. Ortiz GG, Pacheco-Moise's FP, Bitzer-Quintero OK, et al. Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach. *Clin Dev Immunol*. 2013:708659.
290. Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are the protective treatments for cognitive decline in MS? *J Intern Neurol Scien* 2006;245:183-186.
291. Engel C, Greim B, Zettl UK. Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254(Suppl 2):S30-S34.
292. Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, et al. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2013; 8:e71058.
293. Sicotte NL. Neuroimaging in multiple sclerosis: neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics*. 2011; 8:54–62.
294. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 69:1213–1223.

EKLER

EK-1 Multipl Skleroz'da Özürlülük Durum Ölçeği :

(Expanded Disability Status Scale 'EDSS')

Fonksiyonel Sistemler

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da herniparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi ya da herniparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi
6. Kuadripleji

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde ya da ekstremitate ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri başarmada yetersizlik

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yanlızca belirti var
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler

3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraokuler kuvvetsizlik ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük

4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük

5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da grafestezi duyusunda azalma

2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya dapozişyon duyusunda hafif azalma ve/veya orta derecede vibrasyon duyusunda azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon duyusunda azalma

3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya dapozişyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya birveya iki ekstremitede vibrasyon duyusu kaybı veya dokunma ve ağrı duyusunda hafif azalma ve/veya 4 ekstremiteden 3 tanesinde orta derecede proprioseptif duyu azalması

4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derinduyu kaybı; veya iki ekstremiteden fazlasında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derinduyuda ileri derecede azalma

5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı; veya başaltındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyukaybı.

6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

Barsak ve Mesane Fonksiyonları.

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu

2. Orta derecede idrar duraklaması, aciliyet, retansiyon ya da nadir ürünlerin kontinans

3. Sık ürünlerin kontinans

4. Hemen daima kateterizasyon ihtiyacı

5. Mesane fonksiyon kaybı

6. Barsak ve mesane fonksiyonlarının kaybı

Görsel (Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Skotom ile görme keskinliği (Düzeltilmiş) 20/30

2. Daha kötü gözde skotom ile maksimal görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arası

3. Daha kötü gözde geniş skotom, görme alanlarında orta derecede azalma, fakat maksimal görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası

4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve maksimal görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında, üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

5. Daha kötü gözde maksimal görme keskinliği 20/200'den az; dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

Serebral (Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Sadece duygulamda değişiklik (EDSS skorunu etkilemez)

2. Zihinsel aktivitede hafif azalma

3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma

4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (Orta derecede kronik beyin sendromu)

5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)

Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi

0.0. Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel sistemlerde (FS) grade 0)

1.0. Özürlülük yok, bir FS'de minimal belirtiler (grade 1)

1.5. Özürlülük olmaksızın birden fazla FS'de minimal bulgular (birden fazla FS grade1)

2.0. Bir FS'de minimal özürlülük (Bir FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)

2.5. İki FS'de minimal özürlülük (İki FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)

3.0. Bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS grade 3, diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS'de hafif özürlülük (Üç/Dört FS grade 2, diğerleri 0 veya 1) hastatamamen ambulatuar

3.5. Tam ambulatuar hasta, bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS grade 3) ve bir veya iki FS grade 2 veya iki FS grade 3 veya beş FS grade 2 (diğerleri 0 veya 1)

4.0. Tam ambulatuar hasta. Bir FS'de grade 4 (diğerler 0 veya 1)' den oluşan göreceli şiddetli özürlülük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.

4.5. Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuar, geri kalan kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Genellikle bir FS'de grade 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0. Yardımsız en az 200 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli. Genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS'de grade 5, diğerleri 0 veya 1 ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları

5.5. Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. Özürlülük günlük aktivitelere engel olabilecek kadar şiddetli (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek başına bir grade 5, diğerleri 0 veya 1) ya da daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları

6.0.Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (Koltuk değneği, baston vb) gerektirir (Genel FS eşdeğerleri birden çok FS'de 3 veya daha fazla grade kombinasyonu)

6.5.Dinlenmeden yaklaşık 20 metre yürümek için sabit ikitaraflı destek (Koltuk değneği, baston vb) gerekir (Genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 veya daha fazla grade'de bozukluk kombinasyonları)

7.0. Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir (Genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de grade 4 kombinasyonlarıdır; Çok nadiren, tek başına pyramidal grade 5)

7.5. Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (Genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de grade 4)

8.0. Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir; genellikle kollarını etkin kullanabilir (Genel FS eşdeğerleri bir çok sistemde genellikle 4 grade'lerin kombinasyonları)

8.5. Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kollarını birmiktar etkili kullanabilir, bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir (Genel FS eşdeğerleri bir çok sistemde genellikle grade 4 kombinasyonları)

9.0. Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS eşdeğerlerinin çoğu grade 4+kombinasyonları)

9.5. Tamamen çaresiz, yatalak; etkin iletişim kuramaz yada yiyemez, yutamaz (Genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları)

10.0. MS'e bağlı ölüm.

EK-2 Stroop Testi TBAG Formu

Adı Soyadı :
 Doğum Tarihi :
 Yaşı :
 Cinsiyeti :
 Eğitim Düzeyi :

Uygulayıcının
 Adı Soyadı :
 Uygulama Tarihi : / /
 Uygulama Yeri :

Bölüm I: Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma

M S K Y
 Y M S K
 Y K M S
 K Y S M
 S K Y M
 K M S Y

Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme

Y M S K
 S K Y M
 M Y S K
 M S K Y
 K Y M S
 S Y M K

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

Bölüm II: Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma

M S K Y
 Y M S K
 Y K M S
 K Y S M
 S K Y M
 K M S Y

Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan Kelime Rengi Söyleme

Y M S K
 S K Y M
 M Y S K
 M S K Y
 K Y M S
 S Y M K

Bölüm V: Renk İsmi Olan Kelime Rengi Söyleme

Y M S K
 S K Y M
 M Y S K
 M S K Y
 K Y M S
 S Y M K

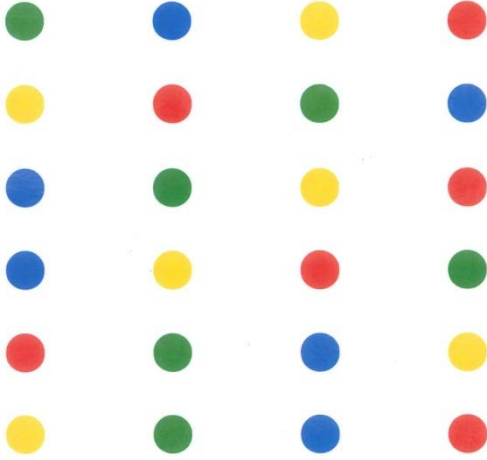
Stroop Testi Kartları

mavi sarı kırmızı yeşil
yeşil mavi sarı kırmızı
yeşil kırmızı mavi sarı
kırmızı yeşil sarı mavi
sarı kırmızı yeşil mavi
kırmızı mavi sarı yeşil

mavi sarı kırmızı yeşil
yeşil mavi sarı kırmızı
yeşil kırmızı mavi sarı
kırmızı yeşil sarı mavi
sarı kırmızı yeşil mavi
kırmızı mavi sarı yeşil

1. Kart

2. Kart



kadar zayıf ise orta
orta kadar zayıf ise
orta ise kadar zayıf
ise orta zayıf kadar
zayıf ise orta kadar
ise kadar zayıf orta

3. Kart

4. Kart

EK-3 Rakam Erimi Testi (Düzden)

Rakam Erimi Testi (Düzden):

Şimdi size bazı sayılar söyleyeceğim. Beni dikkatle dinleyin. Ben bitirdiğimde bunları aynen tekrarlamanızı istiyorum. Hazır mısınız?

- Hastanın “Evet” demesini sağla
- Erken başlarsa durdur ve rakamları baştan ver
- Rakamları saymayı bitirince elini uzat ve “Tekrarlayın de”

Hata halinde aynı uzunlukta sayı dizisinden 1 tane daha ve tekrar hata durumunda testi sonlandır. Başarılı olursa sayı dizisi uzunluğunu 1 arttır.

- Sayı dizilerinde 0 kullanılmıyor. Okuma hızı saniyede 1 rakam olmalı

Sayı dizileri

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

Bu testte 7 ± 2 normal

EK-4 Tersten Rakam Erimi Testi

Tersten Rakam Erimi:

- Şimdi gene böyle bir şey yapacağız ama bu sefer benim söylediğimi tersten başlayarak sırayla söylemenizi istiyorum. Şimdi bir deneme yapalım. Mesela ben 1-2 dersem siz ne diyeceksiniz: (Elini uzatarak hastaya işaret ederek -)

Hasta denemeyi doğru yaparsa:

- Çok güzel böyle benim söylediğimi tersten sırayla söyleyeceksiniz. Tersten unutmayın.

Hasta denemeyi anlamazsa veya düzden sayarsa:

- Tersten söylemeniz gerekiyor. Ben size 1-2 dediğim zaman siz 2-1 demelisiniz. Anlatabildim mi? Bir daha deneyelim 8-9 (deneme rakamları ardışık veriliyor.) Hasta denemeyi başaramazsa teste geçilir ve skortlama yapılır. Doğru yaparsa hastaya pozitif destek – motivasyon için “çok güzel işte böyle tersten sayacaksınız” denir.

2-9	9-4
8-7-2	5-8-1
7-8-6-4	8-4-1-7
8-2-5-9-4	5-8-6-3-9
9-2-4-8-7-1	3-74-9-1-6
8-7-5-2-6-3-9	4-8-1-2-5-9-7
3-1-8-4-6-9-5-7	9-4-6-3-7-2-1-8
9-1-3-7-2-4-8-6-5	5-8-2-6-1-3-7-9-4

Dizden rakam erimi – 1 -2 kadar skor normaldir.

EK-5 WAIS-R Şifre Testi

7. ŞİFRE	1 —	2 └	3 —	4 L	5 U	6 O	7 ^	8 X	9 =	PUVAN
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

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

EK-6 Renk İzleme Testi Bölüm 1 Ön Yüzü



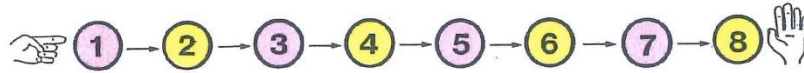
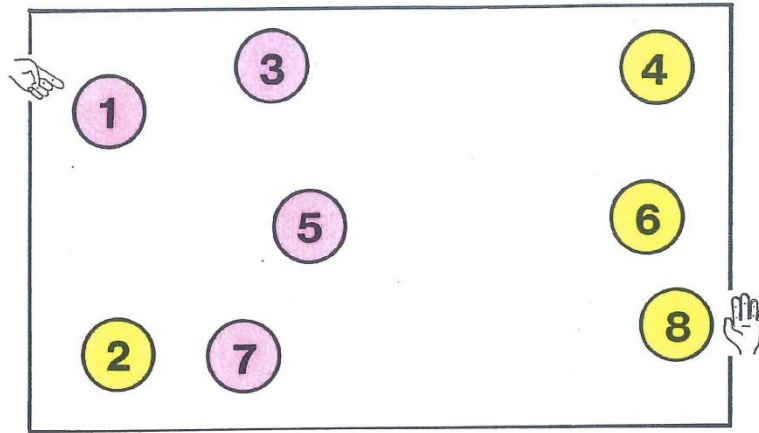
Color Trails I

Louis F. D'Elia, PhD, and Paul Satz, PhD

Form A

Name: _____

ID#: _____ Date: _____



PAR Psychological Assessment Resources, Inc. • 16204 N. Florida Avenue • Lutz, FL 33549 • 1.800.331.8378 • www.parinc.com

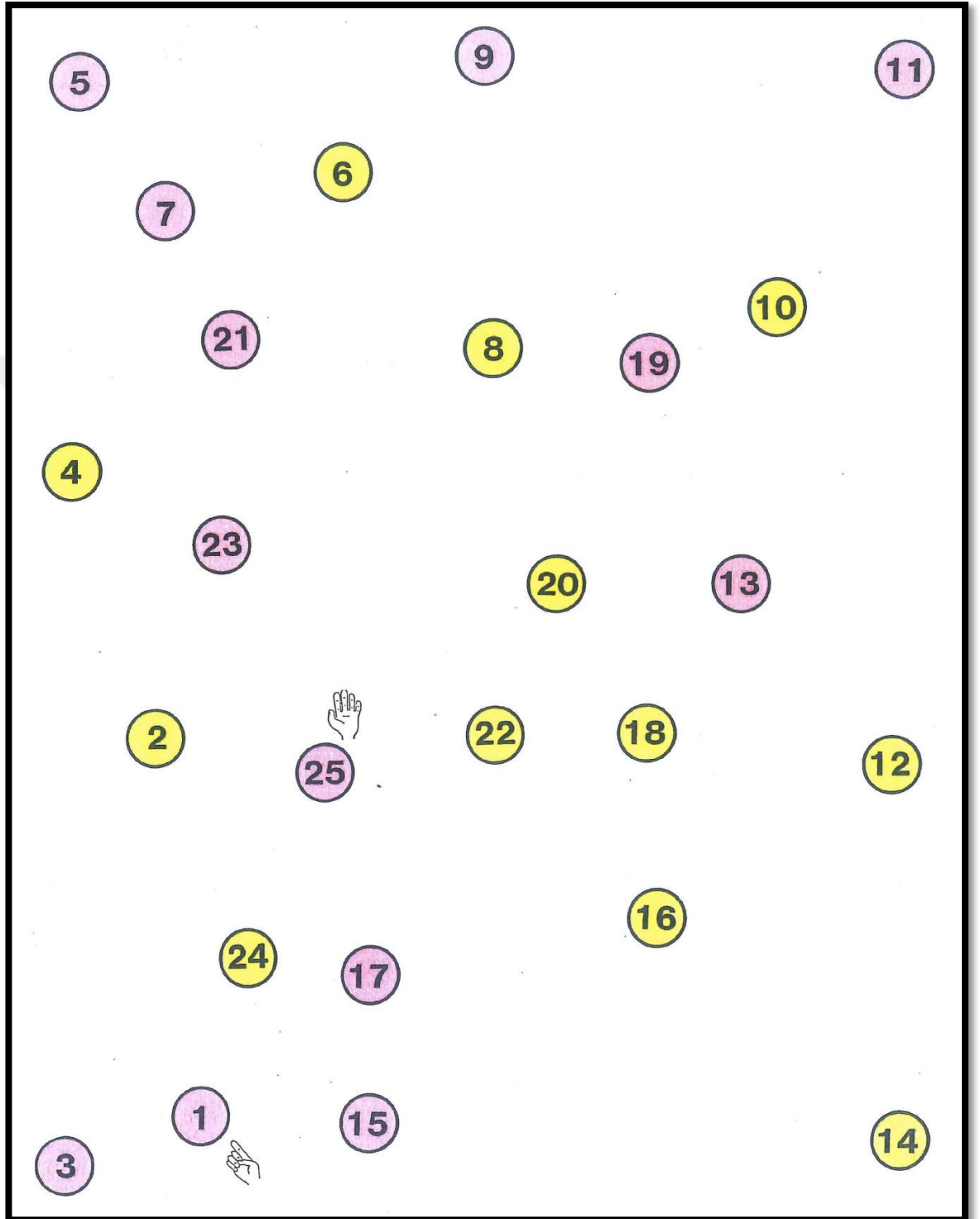
Copyright © 1989, 1996 by Psychological Assessment Resources, Inc. All rights reserved. May not be reproduced in whole or in part in any form or by any means without written permission of Psychological Assessment Resources, Inc. This form is printed in black, pink, and yellow ink on white paper. Any other version is unauthorized.

9 8 7 6 5 4

Reorder #RO-3453

Printed in the U.S.A.

Renk İzleme Testi Bölüm 1 Arka Yüzü



EK-7 Renk İzleme Testi Bölüm 2 Ön Yüzü



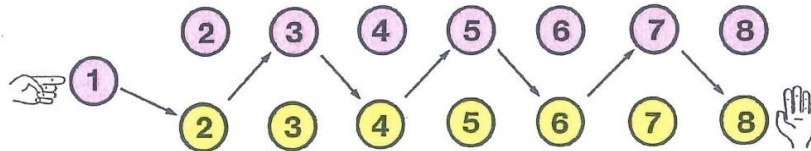
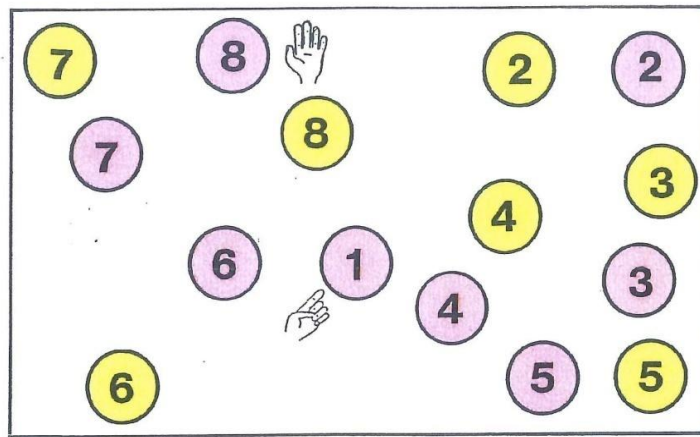
Color Trails 2

Louis F. D'Elia, PhD, and Paul Satz, PhD

Form A

Name: _____

ID#: _____ Date: _____



PAR Psychological Assessment Resources, Inc. • 16204 N. Florida Avenue • Lutz, FL 33549 • 1.800.331.8378 • www.parinc.com

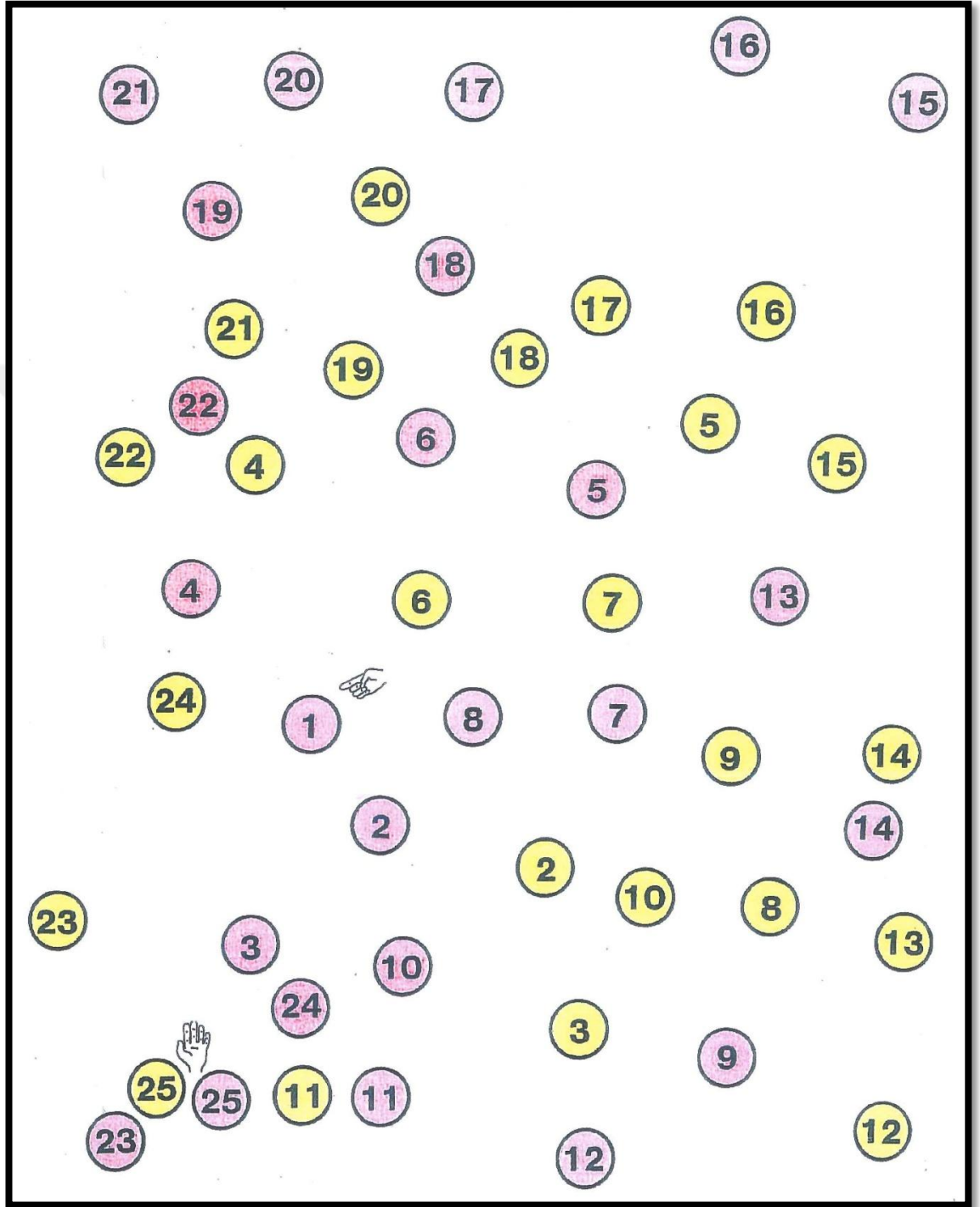
Copyright © 1989, 1996 by Psychological Assessment Resources, Inc. All rights reserved. May not be reproduced in whole or in part in any form or by any means without written permission of Psychological Assessment Resources, Inc. This form is printed in black, pink, and yellow ink on white paper. Any other version is unauthorized.

9 8 7 6 5 4

Reorder #RO-3454

Printed in the U.S.A.

Renk İzleme Testi Bölüm 2 Arka Yüzü



T.C İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
Nöropsikoloji Laboratuvarı

ÖKTEM SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (ÖKTEM-SBST)
(ALİSTESİ)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
Top.Hat:																
Y.T:																

Öktem-SBST A Testi Arka Yüzü

DUVAR	AY
DAVUL	AYVA
ZURNA	GÜNEŞ
PENCERE	TARLA
PERDE	ÇİFTÇİ
PİDE	ÇİFTLİK
ZİL	BOĞAZ
ZİNCİR	BURUN
KAPI	AĞIZ
ÇAY	HİNDİ
KAHVE	HORUZ
KAHVALTI	HENDEK
OYUN	RESİM
OKUL	RENK
ÖĞRETMEN	REKLAM
ABLA	ODA
ANNE	EL
BABA	EV
AĞAÇ	DENİZ
ÇİÇEK	NEHİR
BAHÇE	DERE
EŞARP	
ŞAPKA	
KASKET	

SBST Puanları	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Perseverasyon	
Tutarsızlık Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanıma	
TOPLAM Hatırlama	
Yanlış Hatırlama Puanı	
Yanlış Tanıma	

EK-9 Öktem-SBST B Testi Ön Yüzü

T.C İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
Nöropsikoloji Laboratuvarı

ÖKTEM SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (ÖKTEM-SBST) (B LİSTESİ)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
Sıra	Bekçi	Kuş	Ayakkabı	Ocak	Dağ	Gözlük	Havlu	Bulut	Kayık	Kuzu	Tüfek	Kalem	Cami	Balık	
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
U															
S															
B															
T															
Top.Hat:															
Y.T:															

Öktem-SBST B Testi Arka Yüzü

SINIR	BULUT
SIRA	YAĞMUR
SINIF	BURUN
BEKÇİ	KAYDIRAK
POLİS	SANDAL
BEŞİK	KAYIK
KUŞ	KUZU
KUMRU	KURT
KAŞ	KOYUN
ANAHTAR	TÜFEK
AYAKKABI	TÜNEK
ÇORAP	SİLAH
OCAK	KALE
MUTFAK	SİLGİ
ATEŞ	KALEM
DAĞ	CAMİ
OVA	CAM
TEPE	HOCA
GÖZ	DENİZ
GÖZLÜK	BALIK
MAKAS	BALİNA
HAVAN	
SABUN	
HAVLU	

SBST Puanları	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Perseverasyon	
Tutarsızlık Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanıma	
TOPLAM Hatırlama	
Yanlış Hatırlama Puanı	
Yanlış Tanıma	

EK-10 Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) 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.

- 1 (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.
- 2 (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.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (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.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğini kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (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.
- 13 (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.
- 14 (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.
- 15 (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.
- 16 (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.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (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.
- 19 (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.
- 20 (0) Sekse karşı ilimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapıpını sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılabilirliğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

designed by Emrah SONGUR M.D.

EK-11 Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....		Tarih:.....		
Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.				
	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				
Toplam BECK-A skoru:.....				
designed by Emrah SONGUR M.D.				