

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA ATAK
DÖNEMİNDE VE SONRASINDA
ULUSLARARASI KISA BİLİŞSEL
DEĞERLENDİRME (BICAMS) BATARYASININ
KULLANIMI**

DR.OZAN ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2014

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA ATAK
DÖNEMİNDE VE SONRASINDA
ULUSLARARASI KISA BİLİŞSEL
DEĞERLENDİRME (BICAMS) BATARYASININ
KULLANIMI**

UZMANLIK TEZİ

DR.OZAN ÖZTÜRK

TEZ SORUMLUSU: PROF DR SERKAN ÖZAKBAŞ

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	II
GRAfİKLER LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
ÖNSÖZ	VI
ÖZET	1
ABSTRACT	4
GİRİŞ	7
ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ.....	8
ÇALIŞMANIN AMACI	9
GENEL BİLGİLER	10
GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
ÇALIŞMANIN TASARIMI	23
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
KAYNAKLAR.....	42

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Tablo 2: Çalışma Grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda CVLT-II’de toplam doğru söylenen ortalama kelime sayısı

Tablo 3: Çalışma Grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda BVMT-R’de her 3 denemede doğru çizilen toplam şekil sayısı

Tablo 4: Çalışma Grubunun Tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda SDMT’de 90 saniyede doğru çizilen sembollerin ortalama sayıları

Tablo 5: MS Grubunun Tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda MSNQ puanları

Tablo 6: Tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda MS grubunda bilişsel testler ile EDSS arasındaki bağıntı

Tablo 7: Tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda MS grubunda bilişsel testler arasındaki bağıntı

Tablo 8: Tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda MS grubunda MSNQ-P, depresyon ve yorgunluk arasındaki bağıntı

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: MS grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda CVLT-II’de toplam doğru söylenen kelime sayısı

Grafik 2: MS grubunda tedavi öncesi ve 1. ayda CVLT-II puanlarının değişimi

Grafik 3: MS grubu ve Kontrol grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda BVMT-R’de her 3 denemede ortalama doğru çizilen toplam şekil sayılarının karşılaştırılması

Grafik 4: MS grubunda tedavi öncesi ve 1. ayda BVMTR puanlarının değişimi

Grafik 5: MS grubu ve Kontrol grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda SDMT’de 90 saniyede doğru çizilen sembollerin ortalama sayılarının karşılaştırılması

Grafik 6: MS grubunda tedavi öncesi ve 1. ayda SDMT puanlarının değişimi

Grafik 7: MS grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ay yorgunluk etki ölçeği puanları

Grafik 8: MS grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ay depresyon puanları

KISALTMALAR

ACTH: Adrenocorticotrophic Hormone

BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BRB-N: Brief Repeatable Battery Neuropsychological

BVMTR: Brief Visuospatial Memory Test-Revised

CRH: Corticotropin Relasing Hormone

CVLT II: California Verbal Learning Test II

EAE: Eksperimental (Deneysel) Allerjik Ensefalomiyelit

EDSS: Expanded Disability Status Scale

İgG: İmmünglobulin G

İVMP: İntravenöz Metil Prednizolon

KİS: Klinik İzole Sendrom

MACFIMS: Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis

MOG: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS: Multipl Skleroz

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite

MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychology Questionnaire

OKB: Oligoklonal Band

ON: Optik Nevrit

PASAT: Paced Auditory Serial Additional Test

PPD: Pozitif Prediktif Değer

PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz

RİS: Radyolojik İzole Sendrom

RPMS: Relapsing Progresif Multipl Skleroz

RRMS: Relapsing Remiting Multipl Skleroz

SDMT: Symbol Digit Modalities Test

SF 36: Kısa Form-36

SPART: Spatial Recall Test

SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SRT: Selective Reminding Test

SSS: Santral Sinir Sistemi

UP: Uyarılmış Potansiyel

YEÖ: Yorgunluk Etki Ölçeği

YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği

9-HPT: Nine-Hole Peg Test

ÖNSÖZ

Nöroloji eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Fethi İDİMAN, Prof. Dr. Egemen İDİMAN, Prof. Dr. Kürşad KUTLUK, Prof. Dr. Ahmet Ali GENÇ, Prof. Dr. Barış BAKLAN, Prof. Dr. Raif ÇAKMUR, Prof. Dr. Görsev YENER, Prof. Dr. Vesile ÖZTÜRK, Prof. Dr. Gülden AKDAL, Prof. Dr. Serkan ÖZAKBAŞ, Prof. Dr. İhsan Şükrü ŞENGÜN, Prof. Dr. Beril DÖNMEZ ÇOLAKOĞLU, Prof. Dr. İbrahim ÖZTURA ve Doç. Dr. Erdem YAKA'ya ve Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi Bölümlerinin öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sırasında ve tez yazımı aşamasında yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Serkan Özakbaş'a ve Uzm. Dr. Bilge Piri Çınar'a çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan daima mutluluk duyduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Asistanlık dönemi boyunca sevgi ve saygı içerisinde çalıştığımız tüm hemşire ve personel ekibine ve poliklinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr.Ozan ÖZTÜRK

ÖZET

Multipl Skleroz Hastalarında Atak Döneminde ve Sonrasında Uluslararası Kısa Bilişsel Değerlendirme (BICAMS) Bataryasının Kullanımı

Dr. Ozan ÖZTÜRK

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji AD

ozanozturk2@gmail.com

Giriş

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin kronik enflamatuvar demiyelizan bir hastalığıdır. Batı ülkelerinde genç erişkin-orta yaş grubunda nörolojik yeti kaybının travmadan sonra en sık nedenidir. MS, kadınlarda iki kat fazla görülen, başlangıç yaşı genellikle 20-40 arası olan ve erkeklerde daha geç başlayan bir hastalıktır. MS'te birbirini izleyen akut kötüleşme ve iyileşme periyotları ile ya da nörolojik bulguların yavaş ilerlemesi ile belirgin bir seyir söz konusu olabilir. En az 24 saat süren, başka bir atak ile arasında en az 1 ay süre olan ve bir ya da daha fazla klinik bulgu veren tablolar atak olarak tanımlanmaktadır. Bilişsel etkilenme, MS hastalarında oldukça sık görülen, tedavi sürecini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir tablodur. Bilişsel etkilenme nöroloji pratiğinde genellikle hastalar ve hekimler tarafından göz önünde bulundurulmayan bir alandır. MS'in başlangıçtan itibaren tüm aşamalarında ve tüm alt tiplerinde ve fiziksel engellilikten bağımsız olarak görülen bilişsel etkilenme son yıllarda pek çok çalışmanın temel sonlanım noktalarından birini oluşturmuştur. Bilişsel etkilenme hastalık süresi, hastalığın seyri ve hastanın eğitim düzeyi ile ilişkilidir. MS'te engellilik düzeyini belirlemek için sıkça kullanılan Expanded Disability Status Scale (EDSS), bilişsel durumun değerlendirilmesinde yetersizdir. Bu nedenle son yıllarda MS hastalarında bilişsel etkilenmenin belirlenmesinde daha kullanışlı seçenekler üzerinde yoğunlaşmış ve Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) bataryası da bu çalışmalar sonucunda geliştirilmiştir. MS'te sıradan ölçeklerle değerlendirilemeyen, yaşam kalitesini belirgin biçimde bozan bilişsel etkilenmeyi BICAMS bataryası gibi kısa sürede uygulanabilen, nöropsikoloji eğitimi olmayan kişilerce uygulanabilen ve yorumlanabilen, hızlı ve geniş bir değerlendirme olanağı sağlayan bir batarya ile atak döneminde değerlendirmek araştırmaya değer bulunmuştur. Ayrıca yeti

kaybına neden olabilen yorgunluk, yaşam kalitesi ve depresyon gibi faktörlerin atak döneminde değerlendirmesi ve bilişsel işlevlerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Multipl skleroz tanılı ve çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan hastalarda atak döneminde ruhsal ve bilişsel durumu değerlendirmek için tedavi öncesinde, tedavi bitiminde ve birinci ayda Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test II (CVLT II) ve Brief Visuospatial Memory Test-Revize (BVMTR), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), yorgunluk etki ölçeği (YEÖ), Multiple Sclerosis Neuropsychology Questionnaire (MSNQ) ve EDSS kullanıldı. Kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan, 19-54 yaş aralığındaki 25 sağlıklı kişi alındı. Çalışma grubundaki hastalar 1ay boyunca takip edildi. Sağlıklı gruba ise testler maksimum 2 hafta ara ile uygulandı.

Bulgular

Çalışma grubunda atak tedavisi sonrasındaki EDSS puanı atak öncesi döneme göre daha düşüktü. Birinci ayda EDSS puanında; tedavi öncesi ve tedavi sonrası döneme göre anlamlı düzelme olduğu görüldü. CVLT puanları tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak tedavi sonrası ile birinci ay arasında anlamlı fark saptanmadı. İlk vizitte ve birinci ayda çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında iki dönemde de iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ve birinci ay CVLT puanlarındaki değişim karşılaştırıldığında her iki grupta da puanlarda yükselme olduğu, ancak MS grubundaki değişimin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha fazla olduğu görüldü. MS grubunda BVMTR’de doğru çizilen toplam şekil sayısında, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre belirgin artış olduğu saptandı. Tedavi öncesi ve 1. ay BVMTR puanlarındaki değişim karşılaştırıldığında; her iki grupta da puanlarda yükselme olduğu, ancak MS grubundaki değişimin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha fazla olduğu görüldü. SDMT puanlarında MS grubunda tedavi sonrasında puanların tedavi öncesine göre anlamlı biçimde düzeldiği gözlemlendi. Tedavi öncesi ve 1. ay SDMT puanlarındaki değişim karşılaştırıldığında; her iki grupta da puanlarda yükselme olduğu, ancak MS grubundaki değişimin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. MSNQ-P ölçeğinde tedavi öncesi ile hem tedavi sonrası hem de 1. ay arasında anlamlı fark saptandı. Yorgunluk etki ölçeği puanları açısından tedavi öncesi ile 1. ay arasında anlamlı fark saptandı.

Beck depresyon ölçeği puanlarında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı azalma saptandı.

Tartışma ve Sonuç

Multipl skleroz, engelliliğe sıkça neden olan bir ilerleyici ve sekel bırakıcı bir hastalıktır. Bilişsel sorunlar MS hastalarında %40-70 gibi oldukça yüksek bir oranda görülmektedir. Çalışmamız, BICAMS bataryasının atak döneminde kullanıldığı ilk çalışmadır. Bataryanın tüm testleri hastalar tarafından kolayca anlaşılmış ve testlerin uygulanmasında herhangi bir sorun olmamıştır. Toplam uygulama süresinin 15 dakikadan kısa sürmesi, uygulama ve yorumlamada nöropsikoloğa gereksinim duyulmaması günlük uygulamaya girmesini kolaylaştıracak özellikler olarak öne çıkmıştır. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırma sonuçları da atak döneminde bilişsel etkilenmenin varlığını göstermektedir. Çalışmamız ile bilişsel etkilenme ile yorgunluk ve depresyon arasındaki bağıntı bir kez daha ve atak döneminde gösterilmiştir. Çalışmamız bilişsel bozulmanın en önemli parametrelerden biri olduğunun anlaşıldığı günümüzde MS hastalarının atak tedavisine yanıtlarının izleminde BICAMS bataryasının kullanılabilirliğini göstermiş ve daha yaygın kullanılmasına olanak sağlamıştır.

Anahtar sözcükler: Multipl skleroz, atak, bilişsel etkilenme, bilişsel testler, yorgunluk

ABSTRACT

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating central nervous system disease. After trauma, this disease is the most common cause of loss of neurological abilities in young-middle-aged adults in Western countries. MS is twice as prevalent in women; age of onset is usually between 20-40 and more late-onset disease in men. In this disease, the successive periods of acute worsening and improvement, or a significant trend concerned with the slow progress of neurological signs. MS attack is defined as the time at least 24 hours, at least 1 month between another attack and that one or more clinical findings tables. Cognitive impairment, quite common in MS patients, affects the treatment process and the quality of life in a negative way. Cognitive impairment is an area often not considered by patients and physicians in neurology practice. In recent years, seen as independent of physical disability, cognitive impairment was one of the many basic endpoint of the study, MS at all stages from the outset and in all subtypes. Cognitive impairment is associated with progression of the disease, duration of the disease and the patient's level of education. Expanded Disability Status Scale (EDSS) of commonly used to determine the level of disability in MS is insufficient to assess the cognitive status. Therefore, in recent years have focused on the more useful options to determine the cognitive impact of MS patients and International Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery has been developed as a result of these studies. Cognitive impairment in attacks of MS cannot be evaluated using the scale and significantly impairs quality of life. BICAMS battery that can be implemented in a short time, neuropsychology can be applied by those who have no education and can be reviewed quickly and evaluate during the attack that allows a broad assessment battery has been worth investigating. In addition, the disability that may cause fatigue, assessment of factors such as quality of life and depression during the attack and was aimed to investigate the relationship between cognitive function.

Materials and Methods

Multiple sclerosis diagnosis and during the attacks in patients meeting the inclusion criteria for the study before treatment to assess the psychological and cognitive status, treatment completion and the first month Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal

Learning Test II (CVLT II) and Brief Visio-spatial Memory Test-Revised (the BVMT), Beck Depression Inventory (BDI), fatigue impact scale (FIS), Multiple Sclerosis Neuropsychology Questionnaire (MSNQ) and EDSS was used.

Meet the inclusion criteria for the study as a control group included 25 healthy individuals in the age range 19-54. Patients in the study group were followed up for 1 month. The healthy group of tests was performed with an interval of maximum 2 weeks.

Results

EDSS score after treatment episodes in the study group were lower by pre-attack. EDSS score in the first month; before and after treatment was significantly improved by treatment period was observed. CVLT scores were significantly higher after treatment than before treatment. However, there was no significant difference between the first month after treatment. When the first visit and the first month compared to the study and control groups in both periods was no significant difference between the two groups. Compared to changes in the pre-treatment and one month CVLT scores were rising in the points in both groups, but was found to be significantly more than in the control group changes in the MS group. As the total number of correctly drawn in BVMT in MS group were found to be significantly increased compared to pre-treatment and post treatment. Pre-treatment and one month compared changes in BVMT points; both groups is rising in the points, but was seen by the change in the MS group, significantly more than the control group. The SDMT scores from baseline to post-treatment scores were observed in MS patients significantly improved. Before treatment and compared the changes in the first month SDMT scores; both groups is rising in the points, but was found to be more significant changes compared to the control group in the MS group. Compared with pre-treatment, both after treatment between the first month revealed a significant difference, in MSNQ-P scale. With pre-treatment effects in terms of fatigue scale scores were significantly different between the first month. After treatment than before treatment in the Beck Depression Inventory scores were significantly decreased.

Results and Discussion

Multiple sclerosis is a progressive and squel spacer is a disease that causes disability often. Cognitive problems are seen in a very high as 40-70% of MS patients. Our study is the first study of BICAMS battery used during the attack. All tests battery easily understood by

patients and there was no problem in the application of the test. Total execution time of less than 15 minutes of driving, you do not need the application and interpretation of neuropsychologists emerged as features to facilitate the entry into daily practice. My encounters with the healthy control group, the results indicate the presence of cognitive impairment during the attack. With our study, the correlation between fatigue and depression with cognitive impairment was again shown and it has been shown during an acute attack. Our study suggests that today it is one of the most important parameters of cognitive impairment showed the availability of BICAMS battery in monitoring the response to the attack treatment of MS patients and allows a more widespread use.

Key words: Multiple sclerosis, attack, cognitive impairment, cognitive tests, fatigue

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin kronik enflamatuvar demiyelizan bir hastalığıdır. Batı ülkelerinde genç erişkin-orta yaş grubunda nörolojik yeti kaybının travmadan sonra en sık nedenidir. MS, kadınlarda iki kat fazla görülen, başlangıç yaşı genellikle 20-40 arası olan ve erkeklerde daha geç başlayan bir hastalıktır. MS çok farklı klinik tablolara neden olabilen bir hastalıktır. Hastalarda başlangıç belirtileri arasında duyu kaybı, optik nevrit, güçsüzlük, parestezi, diplopi, ataksi, vertigo, paroksizmal ataklar, mesane sfinkter bozuklukları, L'hermitte bulgusu, ağrı, bilişsel sorunlar sayılabilir. MS'in klinik belirti ve bulguları demiyelinizan plakların yerleşimine göre farklılıklar gösterir. MS'te birbirini izleyen akut kötüleşme ve iyileşme periyotları ile ya da nörolojik bulguların yavaş ilerlemesi ile belirgin bir seyir söz konusu olabilir. En az 24 saat süren, başka bir atak ile arasında en az 1 ay süre olan ve bir ya da daha fazla klinik bulgu veren tablolar atak olarak tanımlanmaktadır. MS'te atak tedavisinde yaygın olarak intravenöz metilprednizolon (İVMP) kullanılmaktadır. Bilişsel etkilenme, MS hastalarında oldukça sık görülen, tedavi sürecini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir tablodur. MS'in başlangıçtan itibaren tüm aşamalarında ve tüm alt-tiplerinde ve fiziksel engellilikten bağımsız olarak görülen bilişsel etkilenme son yıllarda pek çok çalışmanın ana sonlanım noktalarından birini oluşturmuştur. Bilişsel etkilenme hastalık süresi, hastalığın seyri ve hastanın eğitim düzeyi ile ilişkilidir. MS'te engellilik düzeyini belirlemek için sıkça kullanılan Expanded Disability Status Scale (EDSS), bilişsel durumun değerlendirilmesinde yetersizdir. Mini mental test de yaygın olarak kullanılan, ancak bilişsel açıdan yetersiz olan bir testtir. MS'te BRB-N (Brief Repeatable Battery Neuropsychological test) ve MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis) gibi kapsamlı nöropsikolojik değerlendirmeler bilişsel etkilenmelerin değerlendirilmesinde yararlıdır. Ancak yorumlanması için deneyimli nöropsikologlara gereksinim olması ve zaman alıcı olması nedeni ile kullanımları kısıtlıdır. Bu nedenle son yıllarda MS hastalarında bilişsel etkilenmenin belirlenmesinde daha kullanışlı alternatifler üzerinde yoğunlaşmış ve Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) bataryası da bu çalışmalar sonucunda geliştirilmiştir.

ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ

Multipl Skleroz genç erişkinlerde görülen engelliliğin travmadan sonra ikinci en sık nedenidir. En az 24 saat süren, bir ya da daha fazla klinik bulgu veren yeni ya da eski bulgularda kötüleşme, atak olarak tanımlanmaktadır. MS atak tedavisi hastanın klinik yanıtına göre 5, 7 veya 10 gün yüksek doz İVMP tedavisidir. Ardından azalan dozlar şeklinde oral kortikosteroid tedavi eklenebilir. Tedaviye yanıt hastadan hastaya değişir. Atakta tutulan sistem(ler), atak sırasındaki EDSS puanı, hastalığın süresi, hastanın Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS) ya da Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) olması, daha önceki atak sayısı ve İVMP ile düzelme oranı, MRG’de kontrast tutan lezyon varlığı, bilişsel semptom varlığı atak tedavisine yanıtı belirleyen etmenlerdir. Bu yanıtta rol oynayan etmenlerin iyi tanımlanması, atak tedavisine başlamadan önce tedavinin standardize edilmesini sağlayabilir. Hastaların objektif nörolojik durumunun yanı sıra yaşam kalitesi, yorgunluk, bilişsel durum ve depresyonun atak sırasında ve tedavi sonrası dönemde değerlendirilmesi, göz ardı edilme potansiyeli yüksek olan bu alanların monitorizasyonunu sağlayabilir. Bu alanların atak döneminde değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır (50). Bu çalışmalardan elde edilen veriler, atak dönemi özelliklerinin anlaşılması ve tedaviye verilen yanıtın öngörülme olasılığının henüz düşük olduğunu göstermektedir (50). Ayrıca MS’te son yıllarda önemi giderek daha iyi anlaşılan bilişsel tutulumun atak dönemiyle ilişkisi ve atağın tedavisinin bilişsel testlerle monitorizasyonu olasılığı ilginç bir çalışma alanı gibi görünmektedir. Günümüzde, bu değerlendirmenin, uygulaması daha kısa sürebilecek görece kısa ve yeni bataryalarla yapılabilme olasılığı giderek artmaktadır.

CALIşMANIN AMACI

Multipl sklerozda atak döneminde bilişsel bozulma varlığını Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) bataryasını atak döneminde ilk kez kullanarak araştırmak birincil amaçtır. Ayrıca; MS hastalarında atak döneminde, kortikosteroid tedavisine yanıtın, erken ve geç dönemde bilişsel işlevler üzerinden değerlendirilmesinde BICAMS bataryasının kullanılabilirliğini değerlendirmek de ikincil olarak amaçlanmıştır. MS hastalarında yorgunluk etki leği (YE) ile değerlendirilen yorgunluğun, atak döneminde varlığını ve bilişsel durum ile ilişkisini araştırmak ve bilişsel bozulmayı taklit eden depresyonun, atak dönemindeki MS hastalarında, atak tedavisine yanıtı değerlendirmede bilişsel işlev testleri ile ilişkisini araştırmak ikincil amaçlar arasında yer almıştır.

GENEL BİLGİLER

Multipl skleroz, santral sinir sisteminin (SSS) kronik enflamatuvar demiyelizan bir hastalıdır. Dünyada yaklaşık 1.1 milyon MS hastasının olduğuna inanılır ve Batı ülkelerinde erken-orta yaş grubunda nörolojik yeti kaybının travmadan sonra en sık nedenidir. MS, kadınlarda 2-3 kat fazla görülen, başlangıç yaşı genellikle 20-40 arası olan ve erkeklerde daha geç başlayan bir hastalıktır. Ancak, 2 yaşına kadar erken ve 70 yaşa kadar geç olgular bildirilmiştir. MS'te çevresel faktörlerin yanı sıra etnik yatkınlık da önem taşımaktadır. Prevalansın yüksek olduğu ülkeler arasında İskoçya (100.000'de 250), İskandinav ülkeleri, Kanada ve ABD'nin kuzeyi sayılabilir. 15 yaşından önce yüksek prevalanslı bir bölgeden, düşük prevalanslı bir bölgeye göç olduğunda yeni çevredeki MS riskine adaptasyon söz konusudur. MS prevalansı aynı çevrede yaşayan farklı etnik gruplarda değişkenlik gösterir.

Yapılan Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit (Experimental Allergic Encephalomyelitis - EAE) çalışmaları, MS hastalarının kan ve Beyin- Omirilik Sıvısı (BOS) örneklerinde yapılan çalışmalar, MS lezyonlarının histopatolojik incelemeleri MS'in otoimmün bir hastalık olduğunu düşündürmüştür. Viral, bakteriyel ya da çevresel bir uyarıcı ile duyarlı kişilerde bu immün yanıt tetiklenebilir. Antijen sunan hücreler antijenlerini periferde yer alan CD4 + T lenfositlere sunarlar. Bunun sonucunda proinflamatuvar Th 1 ve 17 aktive olur. B lenfositleri ve monositler de aktive olur. T lenfositleri SSS venüllerinin endotellerindeki adezyon molekülleri ile ve kemokin ve proteazlar aracılığı ile kan-beyin bariyeri üzerinden monositler ve antikorlarla etkileşir. SSS'deki hedef antijenler tanınır. Bu hedef antijenler arasında miyelin basic protein (MBP), miyelin ilişkili glikoprotein, miyelinoligodendrosit glikoproteini, proteolipid proteini, fosfodiesterazlar, S-100 proteini gibi yapılar sayılabilir. Th hücreleri proliferer olur. B lenfositleri antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşür. Monositler aktive makrofajlara dönüşür. Bu reaksiyonların sonucunda oluşan enflamatuvar sitokinler, interferon gama, proteazlar, antikorlar, serbest radikaller, nitrik oksit gibi faktörlerle miyelin ve oligodendrosit hasarı meydana gelir. Bu hasarın şiddeti ve yerleşimine göre demiyelinizasyona bağlı olarak sinir iletimi bloke olabilir, nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir.

Multipl sklerozun patogenezeine ilişkin yapılan çalışmalarda demiyelinize aksonlarda miyelin tabakasının altında bulunan voltaja bağımlı potasyum kanallarının etkilendiği belirlenmiştir. Bu kanalların etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkan hiperpolarizasyon iletim

bloğuna neden olur. Dejenerasyon geliştiğinde sodyum kanalları akson boyunca yeniden dağılmadan önce geçici bir iletim kaybı olur. Metabolik değişiklikler ve vücut sıcaklığının artması ile de değişken iletim blokları ortaya çıkabilir (1).

Bu mekanizmalar MS'te atak patofizyolojisini anlamada ve atak tedavisinde önem taşımaktadır. MS'te enflamatuvar fazda ataklar görülürken, miyelinin sağladığı trofik etkinin kaybolduğu nörodejeneratif fazda progresyon meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda MS lezyonlarındaki demiyelinizasyonun immunopatolojik paternler açısından farklılıklar taşıdığı saptanmıştır. Her bir hastadan izole edilen lezyonların tümünün aynı paternde olduğu, ancak hastalar arasında lezyon paternleri açısından farklılıklar olduğu gözlenmiştir (2,3). Tanımlanan paternler şunlardır:

Patern 1: Makrofaj bağlantılı demiyelinizasyondur. Aktive makrofajların toksik ürünlerine bağlı olarak miyelin yıkımı gerçekleşir (4,5).

Patern 2: Miyelin oligodendrosit glikoproteine (MOG) karşı sensitize edilerek oluşturulan EAE modelinde görülür. Miyelin yıkımının olduğu bölgelerde aktive kompleman ve immunoglobulin birikimi vardır (6).

Patern 3: T lenfositleri, makrofaj ve aktive mikrogliaların olduğu bir enflamasyon vardır. Oligodendrositlerin ve miyelin asosiyé glikoprotein (MAG) kaybı ve minimal remiyelinizasyon tabloya eşlik eder (7).

Patern 4 : Primer progresif MS hastalarında tanımlanmıştır. Makrofaj, aktive mikrogli ve T lenfositlerinden oluşan enflamasyon söz konusudur. Oligodendrositlerdeki metabolik bozukluğa bağlı olarak enflamasyonun toksik hasarına karşı hassaslaşması olası mekanizmadır (7).

Multipl skleroz çok farklı klinik tablolara neden olabilir. Hastalarda başlangıç belirtileri görülme sıklığına göre; duyu kaybı (%37), optik nevrit (%36), güçsüzlük (%35), parestezi (%24), diplopi (%15), ataksi (%11), vertigo (%6), paroksizmal ataklar (%4), mesane sfinkter bozuklukları (%4), L'hermitte bulgusu (%3), ağrı (%3), bilişsel sorunlar (%3) olarak sıralanabilir. MS'in klinik belirti ve bulguları demiyelinize plakların yerleşimine göre farklılıklar gösterir. Görme bozuklukları, nistagmus, dizartri, vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma, ataksi ve intansiyonel tremor, bir ya da birkaç ekstremitede güçsüzlük, spastisite ve mesane sorunları ortaya çıkabilir. Tüm bu bulgular MS için nonspesifiktir. Optik

nevrit, internükleeroftalmopleji (İNO) ve L'hermitte belirtisi MS'i düşündüren belirti ve bulgulardır.

Motor semptomlar sonrasında spastisite ve buna bağlı engellilik ortaya çıkabilir. MS hastaları sıkça ağrıdan yakınabilirler. Paroksizmal ağrılı semptomların ortaya çıkış oranı %10'dan azdır ve trigeminal nevralji en iyi bilinenidir. Cinsel işlev bozuklukları, duygudurum bozuklukları ve yorgunluk yakınmaları da görülebilir. MS hastalarında 2 dakikadan kısa süreli, hiperventilasyon ve hareket ile tetiklenebilen paroksizmal belirtiler görülebilir. Bunlara örnek olarak L'hermitte belirtisi, tonik spazmlar, paroksizmal dizartri, paroksizmal ataksi ve paroksizmal duyu bozuklukları gösterilebilir.

Multipl sklerozda birbirini izleyen akut kötüleşme ve iyileşme periyotları ile ya da nörolojik bulguların yavaş ilerlemesi ile belirgin bir seyir söz konusu olabilir. Bu bağlamda MS'in dört klinik tipi tanımlanmıştır:

Relapslı/Remisyonlu MS (RRMS): Başlangıçtaki MS vakalarının %85'ini oluşturur. Günler, haftalar içinde ilerleyen ayrı ayrı ataklar ve haftalar, aylar içinde tam düzelmelerle seyirli özelliği hastalığın kliniğini oluşturur. Ancak atak sırasında ambulasyon ağır bir şekilde etkilendiyse hastaların yaklaşık yarısında düzelmeye kısmi ya da oldukça sınırlıdır. Ataklar arasında hastaların nörolojik durumları stabildir, ilerleme gözlenmez.

Sekonder Progresif MS (SPMS): Daima RRMS olarak başlar. RRMS seyri değişir, hastanın fonksiyonlarında ataklarla ilişkisi olmayan bir bozulma devamlılık gösterir. RRMS'li hastaların yaklaşık %50'sinde 15 yıldan sonra SPMS gelişir.

Primer Progresif MS (PPMS): Olguların % 10-15'ini oluşturur. Hastalığın başlangıcından itibaren devamlı fonksiyonel kötüleşme ve hızlı seyir ile karakterizedir. Her iki cinsiyette eşit oranda görülür ve ortalama başlangıç yaşı 40'tır.

Progresif/Relapslı MS (PRMS): Olguların % 5'ini oluşturur. PPMS ve SPMS'nin örtüştüğü bir tablodur. Hastalığın başlangıcından itibaren devamlı fonksiyonel kötüleşme söz konusudur ve ilk atağa kadar PPMS'den ayrılamaz.

MS tanısı öncelikle anamneze ve nörolojik muayeneye dayanır. Schumacher Kurulu'nun 1965 yılında belirlediği tanı ölçütlerinde muayene ve klinik seyir özellikleri dikkate alınmıştır (8). 1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından belirlenen yeni tanı ölçütlerine BOS, uyarılmış potansiyel ve görüntüleme bulguları dahil edilmiştir (9). 2001 yılında McDonald ve arkadaşları kranyal MRG bulgularından yararlanarak olası ve kesin MS tanıları için gerekli olan zaman aralığını saptamak için yeni tanı ölçütlerini tanımlamışlardır (10). Bu ölçütler daha sonra 2005 (11) ve 2010 (12) yıllarında revize edilmiştir.

Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MS için en duyarlı inceleme yöntemidir. MS hastalarının %85-95'inde kraniyal MRG'de patolojik bulgu saptanır. T2 ağırlıklı kesitlerde sinyal anormalliklerinin toplam hacmi (hastalık yükü) klinik engellilik ile bağlantı gösterir (13). MS plakları tipik olarak periventriküler bölge, korpus kallosum, jukstakortikal alan, sentrum semiovale, infratentoriyel alanda görülebileceği gibi sık olmasa da derin ak madde alanlarında da görülebilir. Tipik MS plakları ovoid görünümündedir ve korpus kallosuma ve ventriküllere dik yerleşim gösterirler. T2 ağırlıklı ve proton dansite kesitlerde hiperintens görünen lezyonlar, T1 ağırlıklı görüntülerde izointens ya da hipointens görülür. T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünen lezyonlara kara delik denir ve bunların kalıcı olarak görülmesi demiyelinizasyona ek olarak kalıcı akson kaybını gösterir. Bu durum kötü prognoz ve kalıcı engellilik ile bağlantılı olabilir (14).

Multipl Sklerozda sıkça saptanan bir bulgu da BOS İgG düzeyinde artıştır. Bu da intratekal İgG sentezinin varlığını düşündürür. BOS İgG değerinden daha anlamlı olan bulgu ise BOS İgG indeksi. BOS İgG indeksi; BOS İgG/serum İgG : BOS albümin/serum albümin formülü ile hesaplanır. İgG indeksinin 0,7'den yüksek olması MS'i destekleyen bir bulgudur ancak tanı koydurucu değildir. SSS'nin inflamasyonu ile giden başka durumlarda da artabilir. MS'te BOS incelemesi tek başına tanı koydurmaz ancak tanı koymada oldukça yardımcıdır. BOS'ta oligoklonalband (OKB) varlığı, artmış İmmünglobulin G (İgG) değerleri gibi laboratuvar anormallikleri MS için tipiktir, ancak özgüllüğü duyarlılığından düşüktür (15).

Bir MS hastasında ortaya çıkan akut bir değişikliğin öncelikle bir hastalık alevlenmesine mi yoksa yalancı (psödo) alevlenmeye mi bağlı olduğu tespit edilmelidir. En az 24 saat süren, başka bir atak ile arasında en az 1 ay süre olan ve bir ya da daha fazla klinik bulgu veren tablolar atak olarak tanımlanmaktadır. Ataklarda en sık tetikleyici faktörler enfeksiyonlar, travma ve gebeliktir (16). Sıcaklık artışı, ateş, enfeksiyon durumlarında psödo

alevlenmelerin görülebileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumlarda steroid uygulaması uygun değildir.

Multipl sklerozda atak tedavisinde yaygın olarak İVMP kullanılmaktadır. Metilprednizolon atak tedavisinde oral ya da intravenöz olarak uygulanabilmektedir. MS'te atak tedavisinde IVMP kullanımının amaçları arasında hastanın ataktan olabildiğince hızlı bir şekilde çıkmasını sağlamak, hastalığın ilerleyen dönemlerinde meydana gelebilecek atakları önlemek ve MS'e bağlı engelliliği önlemek sayılabilir. IVMP'nin MS atak tedavisinde etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (17). Atak tedavisinde IVMP, 3 ila 10 günlük süreler ile uygulanmaktadır. IVMP tedavisi sonrası 10-30 gün süreyle ve azaltılarak kesilen oral steroid uygulaması eklenebilir.

Glukokortikoidler:

İnsan vücudunda kortizol salgısının en önemli uyarıcı fizyolojik ya da mental streştir. Stres durumunda hipotalamustan portal damarlar aracılığı ile corticotropin relasing hormone (CRH) salgılanır. CRH, hipofiz bezinden adrenocorticotrophic hormone (ACTH) salgılamasına neden olur. ACTH, böbreküstü bezlerinden kortizol salgılamasına neden olur. Sabah erken saatlerde CRH, ACTH ve kortizolün sekresyon hızı en yüksek iken gece yarısında en düşük düzeye (5 ng/ml) iner. Bu sirkadiyen ritim, kortizol salgısına neden olan hipotalamus sinyallerinin 24 saatlik döngüsel değişikliğine bağlıdır.

Glukokortikoidlerin antienflamatuar etki mekanizmaları:

Glukokortikoidler, enflamatuar süreçlerde nötrofillerin ve diğer hücrelerin kandan dokuya geçmesi için gerekli olan lökosit yüzeyindeki bağlayıcı integrin moleküllerini ve endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerininin (ELAM-1, ICAM-1) üretimini inhibe eder. Böylelikle lenfositlerin endotelial duvardan geçişleri azaltılmış olur (10). Ayrıca akut faz reaktanlarının üretimini de inhibe ederler. Enflamatuar sitokinler olan IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, interferon gama, granülosit makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF), TNF-alfa'nın üretimini ve salgılamasını da inhibe ederler. Aynı zamanda IL-1 ve TNF-alfa'nın gen ekspresyonunu da güçlü bir şekilde baskırlar. IL-1 proenflamatuar bir sitokindir ve prostaglandin, lökotrien, nitrik oksit, kollajenaz, akut faz reaktanlarının sentezini ve fibroblast ve B lenfosit proliferasyonunu uyarır. Glukokortikoidler enfeksiyon durumlarında bakteriyel endotoksinler tarafından üretilen tetiklenen indüklenebilir nitrik oksit sentazın (İNOS) indüksiyonunu

engellerler. Glukokortikoidler eikanozoid sentezinde görevli olan ve membran fosfolipidlerinden araşidonik asit üreten enzim olan fosfolipaz A2'yi inhibe ederler. Böylece tüm eikanozoidlerin (lökotrienler, prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksanlar) sentezi engellenmiş olur. Yüksek dozlarda uygulanan glukokortikoidler, düşük dozlarda olmayan bir etkiyle humoral immun yanıtı yani İgG, İg M ve İg E oluşumunu ve T lenfositlerin görev aldığı hücrel immun yanıtı baskırlar. Yüksek dozlarda uygulanan kortikosteroidlerin immunosupresif etkileri şu şekilde sıralanabilir: 1) Makrofaj aktivasyonunu ve makrofajların IL-1 ve TNF-alfa sentezlemesini inhibe ederler. 2) IL-1'in T lenfositlerini aktive etmesini engellerler. 3) Aktive olan T lenfositlerinin IL-2 üretmesini ve salgılamasını azaltırlar. Aynı zamanda T lenfositlerinin proliferere olmalarını ve sitotoksik hücrelere dönüşmesini inhibe ederler. IL-2'nin B hücrelerini aktive etmesini de engellerler (18).

Glukokortikoidlerin yan etkileri:

Çeşitli nedenlerle glukokortikoid tedavisi alan hastalarda seyrek olmayarak yan etkiler görölmektedir. Bunlar arasında yüzde ve diğer vücut bölgelerinde kızarıklık, akne, deride incelme ve strialar, aydede yüzü, gövdede yağlanma, telenjektaziler gibi dermatolojik sorunlar, yara iyileşmesinde gecikme, sodyum ve su tutulumuna bağı kilo artışı, hipertansiyon, amenore, hirsutizm, hiperglisemi, lipid profilinde değışiklikler, kas güçsüzlüğü, gastrik ve duodenal ülser, enfeksiyon riskinde artış, lökositoz, trombositoz, tromboza eğilim, yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımlarda kemik kırıkları, femur ve humerus başında aseptik nekroz sayılabilir. Çok nadiren anafilaktik reaksiyon görölebilir.

Glukokortikoidler santral sinir sistemi üzerine eksitatör etkilidirler. Öfori, uykusuzluk, huzursuzluk ve iştah artışı gibi durumlara neden olabilirler. Psikoz tanısı olan hastalarda psikozu agreve edebileceğı bilinmektedir. Yüksek dozlarda depresyona neden olabileceğı ve konvulziyon eşğini düşürdükleri göz önünde bulundurulmalıdır (19).

MULTİPL SKLEROZDA BİLİŞSEL ETKİLENME

Multipl skleroz hastalarında sıkça görülen, hastaların tedavi sürecini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bilişsel etkilenme özellikle son 10 yılda daha dikkat çekici bir konu olmaya başlamış ve pek çok çalışmanın ana eksenini oluşturmuştur. MS hastalarında bilişsel etkilenme, %43-70 gibi ciddi bir oranda,(20) MS'in tüm alt-tiplerinde ve fiziksel engellilikten bağımsız olarak görülebilir. Klinik izole sendrom (KIS) ve radyolojik izole sendrom (RIS) dahil olmak üzere başlangıçtan itibaren tüm aşamalarda bilişsel etkilenme görülebilmektedir (21,22). Yapılan çalışmalarda SPMS olgularında bilişsel etkilenmenin diğer alt-tiplere göre daha sık görüldüğü belirlenmiştir (23). Hastalık süresi, hastalığın seyri, hastanın eğitim düzeyi, bilişsel bozukluk ile ilişkilidir.

Multipl skleroz hastalarında ön planda etkilenen bilişsel fonksiyonlar bilgi işleme etkinliği ve hızı, dikkat, yürütücü işlevler ve uzun süreli bellektir. Bunlar içinde en çok bilgi işleme hızının etkilendiği belirlenmiştir (23). Genellikle basit dikkat ve verbal yetenekler hastalığın ilerleyen dönemlerinde dek korunma eğilimindedir. Bilgi işleme yeteneği bilgiyi akılda tutma ve gerektiğinde işleme becerisi olarak tanımlanabilir. İşlem hızında azalma MS hastalarında bilişsel olarak en sık rastlanan tutulumlardan biridir. Uzun süreli bellek yeni bilgilerin öğrenilmesi ve ileride bunun hatırlanarak kullanılmasını sağlar. MS hastalarında uzun süreli bellek %45-60 oranında etkilenir (24). Yürütücü işlevler ise hedefe yönelik kompleks davranışlar ve çevresel uyaranlara ve değişikliklere uyum sağlama becerisidir. MS hastalarında diğer fonksiyonlara göre daha az sıklıkta (%17) etkilenir; ne var ki işsizlik ve sosyal yaşama uyum gibi sorunların en önemli nedenidir (25).

Multipl skleroz hastalarındaki bilişsel etkilenmeye bağlı olarak tedavi uyumunda güçlük, sosyal aktivitelerde azalma, mental fonksiyonlarda gerileme, ev işlerini yapmada zorlanma, işsizlik oranında artma görülebilir. Bunun sonucunda bir psikiyatrik hastalık görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (26,27). MS hastalarında dil işlevleri ve diğer entelektüel işlevlerde tutulum daha az belirgindir ve daha seyrek. Hastalığın ileri dönemlerinde retansif bellek kaybı, global bir demans veya konfüzyonel-psikotik durum gibi tablolar sınırlı sayıda olguda görülebilir.

Multipl sklerozda bilişsel etkilenmenin MRG ile saptanan beyin atrofi (28), total lezyon yükü ve korpus kallozum atrofiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (29).

Bilişsel açıdan önem taşıyan yapıların atrofisinde de bilişsel etkilenme görülebilir. Örneğin hipokampal atrofinin olduğu MS hastalarında bellek kodlama ve geri çağırma sorunlar saptanmıştır (30). Yapılan çalışmalarda hipokampal bölgedeki demiyelinizan lezyonların görsel uzamsal bellek bozukluğu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (31). Difüzyon tensor görüntüleme prefrontal korteks bölgelerini bağlayan korpus kallozum bölümlerinde fraksiyonel anizotropinin azalmış olarak saptandığı hastalarda dikkat, çalışma belleği ve bilgi işleme hızında bozulma olduğu saptanmıştır (32,33). Kortikal yapıların yanı sıra ak madde lezyonları da özellikle hızlı bilgi akışını aksatarak dikkat, bilgi işleme ve yürütme fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir.

Multipl Skleroz hastalarında depresyon (%50-60), irritabilite, sinirlilik de sık görülen bulgulardandır. Dalos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MS hastaları, travmatik paraplejili hastalar ile karşılaştırıldığında birinci grupta özellikle atak döneminde çok daha yüksek oranlarda emosyonel bozukluk bulunduğu saptanmıştır (34). MS hastalarında intihara eğilim normal popülasyona göre 2-7 kat daha sıktır (35).

Multipl skleroz hastalarında iş ile ilişkili yeti kaybının fiziksel engellilikten sonra en sık nedeni yorgunluktur. Yorgunluk kendisini fiziksel ve mental aktiviteleri başlatmada güçlük olarak gösterir. MS'te engellilik düzeyini belirlemek için sıkça kullanılan EDSS'nin bilişsel durumu saptamak açısından yetersiz olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde mini mental test de yaygın olarak kullanılan, uygulaması basit bir testtir. Ancak EDSS gibi MS'e bağlı bilişsel tutulumu göstermede yetersizdir. MS hastalarının nörolojik tablosunu değerlendirmede standardizasyonu amaçlasa da EDSS, hastaların fiziksel engellilikte en önemli değişkenlerden olan üst ve alt ekstremité işlevlerini değerlendirmekten uzaktır. Bütün bunların yanında hastanın yaşamını büyük oranda etkileyen bilişsel durumu değerlendirmede de yetersiz kalmaktadır.

Multipl skleroz'da BRB-N (Brief Repeatable Battery Neuropsychological test) ve MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis) gibi kapsamlı nöropsikolojik değerlendirmeler bilişsel etkilenmelerin değerlendirilmesinde faydalıdır. BRB-N bataryası; PASAT, Selective Reminding Test (SRT), Spatial Recall Test (SPART), SDMT ve kelime akıcılığı testinden oluşur. Ancak zaman alıcı olması (45-90 dakika), yorumlanması için deneyimli nöropsikologlara gereksinim olması nedeni ile klinik uygulamada bazı sınırlılıkları vardır.

Son yıllarda MS hastalarındaki bilişsel etkilenmenin belirlenmesinde daha kullanışlı seçenekler üzerinde yoğunlaşmıştır. BICAMS bataryası bu çalışmalar sonucunda MS hastalarında kullanılmaya başlanmıştır. BICAMS bataryası Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test II (CVLT II) ve Brief Visuospatial Memory Test-Revised testlerinden oluşur. Ortalama 15-20 dakika gibi sürede uygulanabilmesi, nöropsikoloji eğitimi olmadan yapılabilmesi ve yorumlanabilmesi gibi avantajları bulunmaktadır (36,37). BICAMS bataryasında yer alan testlerden SDMT, hızlı bilgi işleme, görsel tarama ve çalışma belleğinin değerlendirilmesine yardımcı olan bir testtir. PASAT gibi işitsel prezentasyon ve özel ekipman gerektirmez ve daha kısa sürede (talimatlar ve uygulama dahil 5 dakika gibi) tamamlanabilir. CVLT II testi sözel öğrenme, sözel bellek ve anında hatırlamayı ölçer. BVMTR ise görsel-mekansal öğrenme ve bellek ölçüsü olan bir uygulamadır. MS'te uygulanan bilişsel testler hastanın o anki bilişsel durumunun yanı sıra hastanın fiziksel belirti ve bulgularından, demografik faktörlerden, MS dışındaki nörolojik bozukluklardan ve depresyondan da etkilenebilir. Hastanın dizartrisinin olması sözlü yanıt gerektiren testlerin performansını düşürür. Görme kusurları görsel uyaranların olduğu testleri olumsuz etkileyebilir. Hastanın tıbbi özgeçmişindeki uyku apnesi, kafa travması, serebrovasküler hastalık, kullandığı bazı ilaçlar (benzodazepinler, baklofen gibi antispasmodikler, antiepileptikler gibi), esrar ve madde kullanımı, depresyon, yorgunluk gibi faktörler de bilişsel testlerdeki performansı etkileyebilir. Ateş, enfeksiyonlar ve ağrı da yorgunluğu artırarak bilişsel testleri olumsuz yönde etkileyebilir. Hastaların günün yorgunluğundan fazla etkilenmemesi için testler sabah ya da öğlen saatlerine kadar yapılmalıdır. Benzer nedenle testlerin günün aynı saatlerinde yapılmasına çalışılmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz Birimi'ne kayıtlı, atak nedeniyle servise yatan ve intravenöz kortikosteroid tedavisi planlanan MS tanılı hastalar alındı. Hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra çalışmaya davet edildi. Hastalara atak tedavisinden önce, tedavi bitiminde ve 1 ay sonra değerlendirmelerin yapılacağı bilgisi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alındı.

Kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan, sağlıklı gönüllüler alındı.

Hasta Alım Ölçütleri:

18 yaş üzeri ve 55 yaşın altında

Klinik kesin MS tanısı almış (Relapsing Remitting Multipl Skleroz ya da Sekonder Progresif Multipl Skleroz)

Atak döneminde olan

Devam etmekte olan atak başlangıcı üzerinden en fazla 2 hafta geçmiş

Geçmişe yönelik bilgilerini verebilecek bilişsel düzeye sahip

Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış hastalar

Kontrol Grubu:

18 yaş üzeri ve 55 yaş altında

Geçmişe yönelik bilgilerini verebilecek bilişsel düzeye sahip

Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış kişiler alındı

Dışlama Ölçütleri:

Klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ilaç alma (antipsikotik kullanımı ve son 1 aylık süreyi kapsayacak sürekli kortikosteroid kullanımı)

Klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ek nörolojik hastalığa sahip olma

Bilişsel testleri etkileyebilecek nörolojik ve/ya da psikiyatrik başka bir hastalığa sahip olma

Klinik Değerlendirme

Klinik değerlendirmede atak; 24 saatten uzun süren yeni bulgu ve/ya da eski bulgularda kötüleşme ile giden nörolojik tutulum olarak tanımlandı.

Klinik değerlendirmede BICAMS Bataryasında yer alan Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test II (CVLT II) ve Brief Vasospatal Memory Test-Revize (BVMTR) testlerinin yanı sıra Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), yorgunluk etki ölçeği (YEÖ), Multiple Sclerosis Neuropsychology Questionnaire (MSNQ) ve EDSS kullanıldı.

Symbol Digit Modalities Test (SDMT):

Kısa, uygulaması kolay ve anlaşılabilir bir test olan SDMT; nörolojik hastalıklarda bilişsel durumu ve özellikle bilgi işleme kapasitesini değerlendirmede kullanılır. SDMT'de belirli geometrik şekiller ile belirli rakamların eşleştirildiği önermeye bakarak hastadan 90 saniyede olabildiği kadar hızlı biçimde her şeklin altında önermede belirtilen rakamı yazması istenir. Yanıtlar yazılı ya da sözlü olabilir, böylece üst ekstremit motor işlev bozukluğu ya da konuşma bozukluğunun bilişsel durumu değerlendirmede sınırlayıcı etkisi önlenmiş olur. Ayrıca geometrik şekiller ve rakamların olması da sosyokültürel ve eğitim düzeyinin bilişsel durumun değerlendirmede karıştırıcı etkisini ortadan kaldırır. Teste başlamadan önce hastaya testin nasıl yapıldığı anlatılır. Hastanın testin yapılışını kavraması açısından ilk 10 şeklin karşılığını süre kısıtlaması olmadan bulması istenir. Bu yanıtlar kılavuzda ilgili bölüme kaydedilir, ancak puanlar hesaplanırken dikkate alınmaz. 90 saniye sonunda hastanın doğru ve yanlış yanıt sayısı kaydedilir.

California Verbal Learning Test II (CVLTII):

California Verbal Learning Test II (CVLTII); işitsel/ sözel öğrenme testidir. Test 16 sözcükten oluşan listenin uygulayıcı tarafından okunmasıyla başlar. Kelimeler 1 saniye aralarla ve yüksek sesle okunur. Hasta, dinlediği listeden hatırladıklarını söyler, uygulayıcı tarafından bu sözcükler kaydedilir. Ancak hastaya geri çağırma ile ilgili herhangi bir ipucu verilmez. Bu işlem 5 defa tekrarlanır, her uygulamada hatırlanan kelimeler kaydedilir. Bu 16 kelimelik liste 4 kategoriden oluşur. Bunlar; sebze, hayvan, eşya ve araçlardır. Hastanın alabileceği en yüksek skor 80'dir. Testte herhangi bir süre sınırlaması yoktur. Değerlendirme aşamasında toplam doğru sayısı, tekrar sayısı ve yanlış sayısı kaydedilir.

Brief Visuospatial Memory Test-Revize (BVMTR):

Bir kağıt üzerinde bulunan 6 şekil hastaya verilir ve 10 saniye boyunca incelemesi istenir. Daha sonra şekillerin bulunduğu kağıt hastanın önünden alınarak boş bir kağıda hatırladığı şekilleri çizmesi istenir. Her şekil için 0, 1 ya da 2 puan verilir. Hasta şekli doğru biçimde ve doğru lokalizasyonda çizerse 2 puan alır. Doğru lokalizasyonda orijinal şekle benzer bir şekil çizerse 1 puan alır, 1 deneme için hastanın alabileceği toplam puan aralığı 0 ile 12 arasında değişir. 3 defa tekrarlanan denemenin ardından her denemenin puanı toplanarak toplam puan hesaplanır.

Yorgunluğun Değerlendirilmesi:

Hastaların yorgunluk düzeyleri Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ) ile değerlendirildi. YEÖ hastanın, kendisini testin yapıldığı gün dahil olmak üzere son bir ayda ne kadar yorgun hissettiğini sorgulayan bir testtir. Test; bilişsel boyut, fiziksel boyut ve sosyal boyut olmak üzere 3 bölümden oluşur. Bilişsel boyut bölümünde 10, fiziksel boyut bölümünde 10, sosyal boyut bölümünde 20 açıklama için; hastadan her bir açıklamaya, sorun yoksa "0", küçük bir sorun varsa "1", büyük bir sorun varsa "2", çok büyük bir sorun varsa "3" puan vermesi istenir. Değerlendirme belirtilen alanların her birine verilen puanların toplanması ile yapılır ve sonra tüm alanlardan alınan puanlar toplanır (38).

Nöropsikoloji Anketi:

Multiple Sclerosis Neuropsychology Questionnaire (MSNQ) hasta ve bilgi veren formlarından oluşan bir testtir. Her formda hastanın gündelik yaşamları ile ilgili 15'er soru bulunur. Her soruya karşılaşılan durumun sıklığı için 0'dan 4'e kadar puan verilmesi istenir. Değerlendirmede sorulara verilen tüm puanlar toplanır. Toplam puan 0 ile 60 arasında değişir.

Depresyonun Değerlendirilmesi:

Hastalarda depresif duygudurum olup olmadığı Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanılarak değerlendirildi. BDÖ depresyondaki vejetatif, emosyonel, bilişsel ve motivasyonel alanlarda ortaya çıkan belirtileri ölçmeye yarayan 21 maddeden oluşmuş, kendini değerlendirme türü ölçektir. Bu ölçek nörolojik hastalıklarda geçerliği ve güvenilirliği test edilmiş bir depresyon ölçeğidir. Hastadan testin yapıldığı gün dahil olmak üzere son bir haftada toplam 21 soruda, kendisini nasıl hissettiğini anlatan en iyi ifadeleri işaretlemesi istenir. Değerlendirme toplam 4 puan üzerinden (0-3) yapılır, ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 63'tür. Hastanın aldığı toplam puan 16 ve üzerinde ise depresyon lehine yorumlanabilir (39).

CALIşMANIN TASARIMI

Multipl skleroz tanılı ve çalışmaya dahil edilme tlerini karşılayan hastalarda bilişsel durumu, yorgunluk ve depresyonu saptamak için SDMT, CVLT II, BVMTR, YE, BD, MSNQ testleri ve ölçekleri ile EDSS uygulandı. Testler hastalara steroid tedavisi öncesinde, tedavi bitiminde (tedavi yanıtına göre 5., 7. ya da 10. günde) ve 1 ay sonra uygulandı. Uygulamalar hastalar IV steroid tedavisini almadan önce ve gün içerisinde gelişen yorgunluğun bilişsel testleri etkilememesi için en geç saat 14'e kadar uygulandı.

Çalışma grubunda tedavi öncesinde, tedavi bitiminde ve 1. ayda yapılan uygulamalarda;

1. Nörolojik muayene (EDSS hesaplandı)
2. SDMT
3. CVLT II
4. BVMTR
5. YE
6. BD
7. MSNQ testleri uygulandı.

Sağlıklı grupta başlangıçta ve 2 hafta sonra yapılan uygulamalarda;

1. SDMT
2. CVLT II
3. BVMTR testleri uygulandı.

Çalışma grubundaki hastalar 1 ay boyunca izlendi.

Analiz ve istatistik:

Çalışma verileri değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 16.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra kategorik değişkenlerde oranların karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı, gerekli görüldüğünde Fisher testi için hesaplanan p değeri alındı. Normal dağılım göstermeyen bağımsız 2 grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında non-parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı iki grup ortalaması için Wilcoxon testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve

bağıntı düzeyinin belirlenebilmesi için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Tüm sonuçlarda istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri alındı.

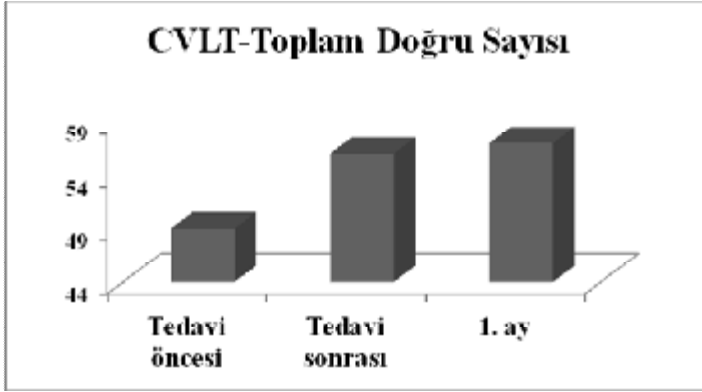
BULGULAR

Çalışmaya 49 MS (K/E, 30/19), 25 sağlıklı kontrol (K/E, 16/9) alındı. MS grubunun tamamı RRMS tanılı hastalardan oluşmaktaydı. MS grubunda ortalama hastalık süresi $4,52 \pm 3,91$ yıldır. 2 grup arasında cinsiyet ve eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,51$, $p=0,07$). MS grubunun median yaşı 37, ortalama yaş $36,41 \pm 8,37$ (21-51), kontrol grubunun median yaşı 38, ortalama yaş $37,40 \pm 9,58$ (20-55) saptandı ve iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0,5$) (tablo 1). MS grubunun tedavi öncesi ortalama EDSS puanı; $3,77 \pm 1,35$ (2-6,5), tedavi sonrası $2,57 \pm 1,21$ (1-5) ve birinci ayda $2,12 \pm 1,20$ (0-4,5) olarak saptandı ve birinci ayda EDSS puanında; hem tedavi öncesi döneme göre hem de tedavi sonrası döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,000$, $p=0,000$). Ayrıca EDSS puanında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre de belirgin düzelme gözlemlendi ($p=0,000$).

	MS Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	30/19	16/9	0,51
Yaş (ortalama$\pm$SD [min-max])	$36,41 \pm 8,37$ (21-51),	$37,40 \pm 9,58$ (20-55)	0,5

Tablo 1: Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri. (SD; standart sapma).

MS grubunda CVLT’de doğru söylenen kelime sayısı tedavi öncesinde ortalama $49,90 \pm 11,46$, tedavi sonrasında ortalama $56,84 \pm 11,91$ ve 1. ayda $57,69 \pm 10,79$ saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasındaki fark anlamlı saptanırken, tedavi sonrası ile 1. ay arasındaki fark anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,000$, $p=0,517$) (grafik 1). Kontrol grubunda ilk vizitte CVLT’de doğru söylenen kelime sayısı ortalama $53,96 \pm 9,4$, 1. ay sonunda $55,96 \pm 9,67$ saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$). Hem ilk vizitte hem de 1. ayda MS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki dönemde de iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,17$, $p=0,337$) (tablo 2).

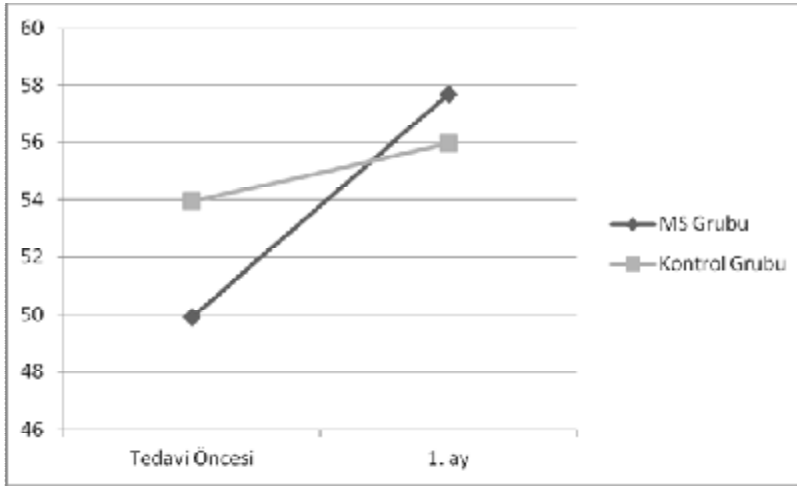


Grafik 1: MS grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda CVLT-II’de toplam doğru söylenen kelime sayısı

	MS grubu (ortalama±SD)	Kontrol grubu (ortalama±SD)	P değeri
Tedavi öncesi	49,90±11,46	53,96±9,4	0,17
Tedavi sonrası	56,84±11,91	-	
Birinci ay	57,69±10,79	55,96±9,67	0,337

Tablo 2: Çalışma Grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda CVLT-II’de toplam doğru söylenen ortalama kelime sayısı, SD; standart sapma.

Tedavi öncesi ve 1. ay CVLT puanlarındaki değişim karşılaştırıldığında; her iki grupta da puanlarda yükselme olduğu, ancak MS grubundaki değişimin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha fazla olduğu görüldü ($p=0.002$) (Grafik 2)

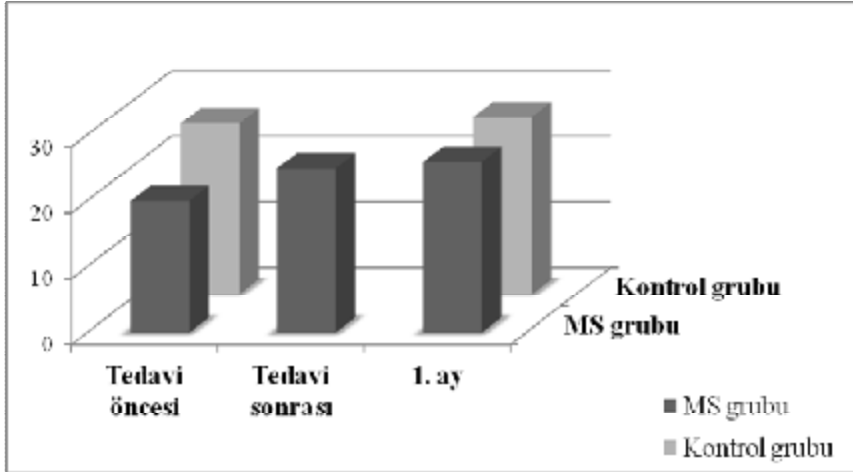


Grafik 2: MS grubunda tedavi öncesi ve 1. ayda CVLT-II puanlarının değişimi

Çalışma grubunun BVMT-R’de her 3 denemede doğru çizilen toplam şekil sayısı hesaplandı ve MS grubunda tedavi öncesinde $20,59 \pm 8,41$, tedavi sonrası toplam doğru sayısı $25,59 \pm 8,97$, 1. ayda $26,46 \pm 9,09$ saptandı. MS grubunda BVMT-R’de her 3 denemede doğru çizilen toplam şekil sayısında, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre belirgin artış olduğu görüldü ($p=0,000$), 1. ayda ki değerler tedavi öncesine göre belirgin yüksek ($p=0,000$) saptanırken, tedavi sonrası ile 1. ay arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0,10$) (grafik 2). İlk vizitte kontrol grubunda BVMT-R’de her 3 denemede doğru çizilen toplam şekil sayısı $26,80 \pm 3,55$ saptandı ve MS grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). Kontrol grubunda 1. ayda doğru çizilen toplam şekil sayısı ortalama $27,96 \pm 2,92$ saptandı ve MS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında BVMT-R’de her 3 denemede doğru çizilen toplam şekil sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,50$) (tablo 3). Kontrol grubunda ilk visit ile 1. ay sonunda yapılan BVMT-R’de 3 denemede doğru çizilen toplam şekil sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$).

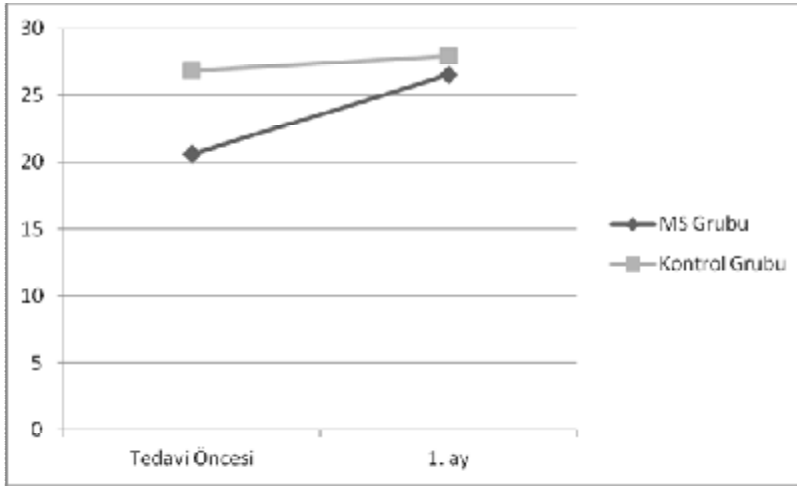
	MS grubu (ortalama±SD)	Kontrol grubu (ortalama±SD)	P değeri
Tedavi öncesi	20,59±8,41	26,80±3,55	0,001
Tedavi sonrası	25,59±8,97	-	
Birinci ay	26,46±9,09	27,96±2,92	0,50

Tablo 3: Çalışma Grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda BVMT-R’de her 3 denemede doğru çizilen toplam şekil sayısı, SD; standart sapma.



Grafik 3: MS grubu ve Kontrol grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda BVMT-R’de her 3 denemede ortalama doğru çizilen toplam şekil sayılarının karşılaştırılması.

Tedavi öncesi ve 1. ay BVMTR puanlarındaki değişim karşılaştırıldığında; her iki grupta da puanlarda yükselme olduğu, ancak MS grubundaki değişimin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha fazla olduğu görüldü ($p=0.005$) (Grafik 4).

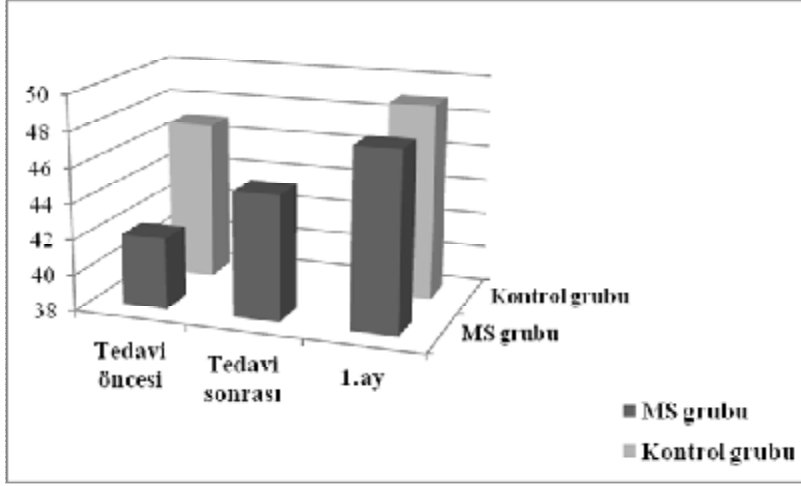


Grafik 4: MS grubunda tedavi öncesi ve 1. ayda BVMTR puanlarının değişimi

SDMT’de 90 saniyede doğru çizilen sembollerin ortalama sayıları hesaplandığında; tedavi öncesi ilk vizitte MS grubunda $42,04 \pm 11,73$, tedavi sonrasında $45,40 \pm 16,32$ saptandı, tedavi öncesine göre anlamlı düzelme olduğu görüldü ($p=0,003$). MS grubunda 1. ayda doğru çizilen sembol sayısı ortalama $48,14 \pm 15,03$ saptandı ve tedavi öncesi ile 1. ay arasında ($p=0,000$) ve tedavi sonrası ile 1. ay arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,005$). Kontrol grubunda ilk vizitte SDMT’de 90 saniyede doğru çizilen sembol sayısı ortalama $47,56 \pm 8,76$ saptandı, MS grubuyla karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,055$). 1. ayda kontrol grubunda doğru sembol sayısı ortalama $49,24 \pm 9,06$ saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,08$) (tablo 4). Kontrol grubunda ilk visit ile 1. ayda yapılan SDMT’de doğru çizilen şekil sayısı ortalamaları karşılaştırıldı ve aradaki fark anlamlı olarak saptandı ($p=0,001$) (grafik 5).

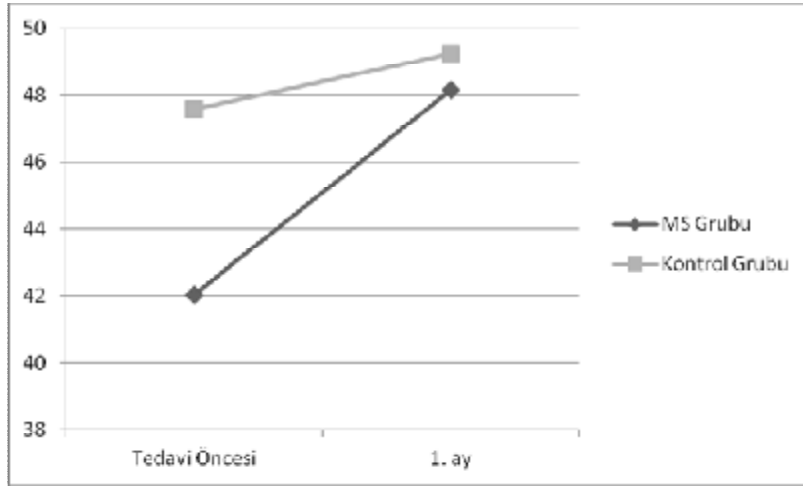
	MS grubu (ortalama±SD)	Kontrol grubu (ortalama±SD)	P değeri
Tedavi öncesi	42,04±11,73	47,56±8,76	0,055
Tedavi sonrası	45,40±16,32		
Birinci ay	48,14±15,03	49,24±9,06	0,08

Tablo 4: Çalışma Grubunun Tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda SDMT’de 90 saniyede doğru çizilen sembollerin ortalama sayıları, SD; standart sapma.



Grafik 5: MS grubu ve Kontrol grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda SDMT’de 90 saniyede doğru çizilen sembollerin ortalama sayılarının karşılaştırılması.

Tedavi öncesi ve 1. ay SDMT puanlarındaki değişim karşılaştırıldığında; her iki grupta da puanlarda yükselme olduğu, ancak MS grubundaki değişimin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha fazla olduğu görüldü ($p=0.001$) (Grafik 6).



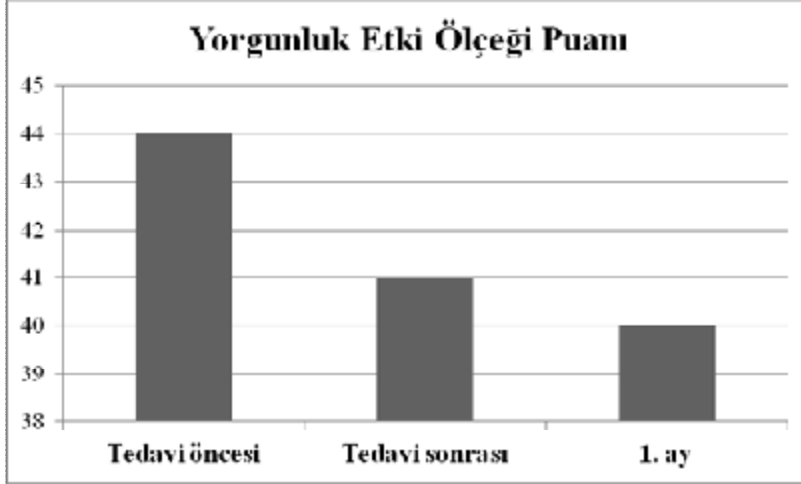
Grafik 6: MS grubunda tedavi öncesi ve 1. ayda SDMT puanlarının değişimi

MS grubunda MSNQ-P ölçeğinde elde edilen puan tedavi öncesinde; $20,32 \pm 10,88$, tedavi sonrasında $18,28 \pm 12,95$ ve 1. ayda $17,28 \pm 12,49$ saptandı. Tedavi öncesi ile hem tedavi sonrası hem de 1. ay arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla, $p=0,02$, $p=0,004$). Ayrıca tedavi sonrası ile 1. ay arasında da anlamlı fark saptandı ($p=0,031$). MSNQ-hasta yakınları tarafından değerlendirilen ölçekte tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında, tedavi sonrası ile 1. ay arasında ve tedavi öncesi ve 1. ay arasında anlamlı fark saptanmadı (tedavi öncesi; $16,57 \pm 9,43$, tedavi sonrası; $14,37 \pm 12,63$, 1. ay; $11,62 \pm 5,62$, sırasıyla, $p=0,686$, $p=0,18$, $p=0,71$) (tablo 5). Tedavi öncesinde MSNQ-P ile MSNQ-hasta yakını arasında istatistiksel olarak fark saptanırken, tedavi sonrası ve 1. ayda fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,008$, $p=0,29$, $p=0,12$).

	MSNQ-P (ortalama±SD)		MSNQ-hasta yakını (ortalama±SD)	
Tedavi öncesi	20,32±10,88		16,57±9,43	
		0,02*-0,004**		0,68*-0,71**
Tedavi sonrası	18,28±12,95		14,37±12,63	
		0,031***		0,18***
Birinci ay	17,28±12,49		11,62±5,62	

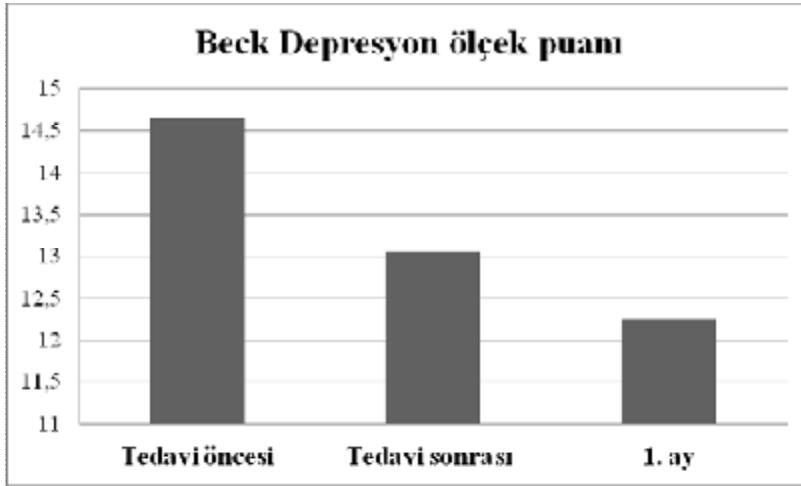
Tablo 5: MS Grubunun Tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda MSNQ puanları, SD; standart sapma. *Tedavi öncesi ile Tedavi sonrası arasındaki fark, **Tedavi öncesi ile 1. ay arasındaki fark, ***Tedavi sonrası ile 1. ay arasındaki fark.

MS grubunda yorgunluk etki ölçeği puanı tedavi öncesinde; ortalama $44,57 \pm 28,53$, tedavi sonrasında; $41,44 \pm 29,82$, 1. ayda $40,83 \pm 27,80$ saptandı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0,28$), tedavi öncesi ile 1. ay arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,07$). Ancak tedavi sonrası ile 1. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,10$) (grafik 7).



Grafik 7: MS grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ay yorgunluk etki ölçeği puanları

MS grubunda depresyon ölçek puanı tedavi öncesinde; ortalama $14,65 \pm 8,26$, tedavi sonrasında; $13,06 \pm 9,28$, 1. ay $12,28 \pm 8,58$ saptandı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,048$). Ayrıca tedavi öncesi ile 1. ay arasında fark saptanırken, tedavi sonrası ile 1. ay arasında da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,002$, $p=0,057$) (grafik 8).



Grafik 8: MS grubunun tedavi öncesi-sonrası ve 1. ay depresyon puanları.

Çalışma grubunda uyguladığımız bilişsel testlerle EDSS puanları arasındaki bağıntının derecesi incelendi ve CVLT-II ile EDSS arasında tedavi öncesi, tedavi bitimi ve birinci ayda zayıf bağıntı saptandı (sırasıyla, $\rho=-0,165$, $\rho=-0,264$, $\rho=-0,245$). BVMT-R ve SDMT ile EDSS arasında ise her üç değerlendirmede de orta derecede bağıntı olduğu görüldü (tablo 6). Bilişsel testlerin birbiri ile bağıntıları incelendiğinde ise; MS grubunda tedavi öncesinde CVLT ile SDMT arasında iyi derecede ilişki saptanırken, CVLT ile BVMT-R arasında ve BVMT-R ile SDMT arasında orta derecede ilişki saptandı (sırasıyla, $\rho=0,519$, $\rho=0,407$, $\rho=0,421$). Tedavi sonrasında CVLT ile BVMT-R, CVLT ile SDMT ve BVMT-R ile SDMT arasında iyi derecede ilişki saptandı (sırasıyla, $\rho=0,624$, $\rho=0,551$, $\rho=0,494$). Bu iyi derecede ilişki 1. ayın sonunda da devam ediyordu (sırasıyla, $\rho=0,625$, $\rho=0,476$, $\rho=0,618$) (tablo 7).

	Tedavi öncesi (rho değeri)	Tedavi sonrası (rho değeri)	Birinci ay (rho değeri)
EDSS ile CVLT-II	-0,165	-0,264	-0,245
EDSS ile BVMT-R	-0,319	-0,307	-0,285
EDSS ile SDMT	-0,366	-0,443	-0,474

Tablo 6: Tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda MS grubunda bilişsel testler ile EDSS arasındaki bağıntı

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Birinci ay
	(rho değeri)	(rho değeri)	(rho değeri)
CVLT-II ile BVMT-R	0,407	0,624	0,625
CVLT-II ile SDMT	0,519	0,551	0,476
BVMT-R ile SDMT	0,421	0,494	0,618

Tablo 7: Tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda MS grubunda bilişsel testler arasındaki bağıntı

Kontrol grubunda uygulanan ölçeklerin birbiri ile bağıntıları incelendiğinde; tedavi öncesinde CVLT ile BVMT-R arasında ve BVMT-R ile SDMT arasında orta derecede ilişki saptanırken, CVLT ile SDMT arasında çok iyi derecede ilişki saptandı (sırasıyla, rho =0,621, rho =0,688, rho =0,909). 1. ayda CVLT ile BVMT-R ve BVMT-R ile SDMT arasında orta derecede ilişki saptanırken CVLT ile SDMT çok iyi derecede ilişki saptandı (sırasıyla, rho =0,448, rho =0,462, rho =0,886).

MS grubunda tedavi öncesinde MSNQ-P ile depresyon arasında orta derecede ilişki varken (rho =0,462), hem MSNQ-P ile yorgunluk arasında hem de depresyon ile yorgunluk arasında iyi derecede ilişki saptandı (sırasıyla, rho=0,655, rho=0,633). Tedavi sonrasında MSNQ-P ile depresyon arasında iyi derecede ilişki saptanırken (rho=0,607), hem MSNQ-P ile yorgunluk arasında hem de depresyon ile yorgunluk arasında çok iyi derecede ilişki saptandı (sırasıyla, rho=0,767, rho=0,808). 1. ayda MSNQ-P ile depresyon arasında iyi derecede ilişki saptanırken (rho=0,569), hem MSNQ-P ile yorgunluk arasında hem de depresyon ile yorgunluk arasında çok iyi derecede bağıntı saptandı (sırasıyla, rho=0,780, rho=0,785) (tablo 8).

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	1.ay
	(rho değeri)	(rho değeri)	(rho değeri)
MSNQ-P ile Depresyon	0,462	0,607	0,569
MSNQ-P ile Yorgunluk	0,655	0,767	0,780
Depresyon ile Yorgunluk	0,633	0,808	0,785

Tablo 8: Tedavi öncesi-sonrası ve 1. ayda MS grubunda MSNQ-P, depresyon ve yorgunluk arasındaki bağıntı

Çalışmamızda MS grubunda tedavi öncesi, tedavi bitimi ve remisyon dönemi olarak düşündüğümüz birinci ayda, CVLTII, BVMT-R ve SDMT ile MSNQ, Beck Depresyon puanı ve YEÖ'leri arasında bağlantı derecesi incelendi. Tedavi öncesinde CVLT 2 ile MSNQ ve Beck Depresyon ölçeği arasında zayıf bağlantı saptanırken, birinci ayda CVLTII ile Beck Depresyon puanı ve YEÖ puanı arasında negatif zayıf bağlantı saptandı (sırasıyla, $\rho=0,105$, $\rho=0,149$, $\rho=-0,158$, $\rho=-0,108$). Tedavi öncesinde; BVMT-R ile MSNQ ve YEÖ puanı arasında negatif zayıf bağlantı saptanırken, birinci ayda da BVMT-R ile YEÖ arasında benzer şekilde negatif zayıf bağlantı saptandı (sırasıyla, $\rho=-0,117$, $\rho=-0,119$, $\rho=-0,110$). SDMT ise tedavi öncesi dönemde hem Beck Depresyon puanı hem de YEÖ puanları arasında negatif zayıf bağlantı ($\rho=-0,119$, $\rho=-0,187$), tedavi sonrasında MSNQ, Beck Depresyon ve YEÖ puanları arasında negatif zayıf bağlantı saptandı ($\rho=-0,105$, $\rho=-0,155$, $\rho=-0,163$). Birinci ayda; SDMT ile MSNQ ve YEÖ puanları arasında negatif zayıf bağlantı saptandı ($\rho=-0,137$, $\rho=-0,227$).

TARTIşMA VE SONUÇ

Multipl skleroz, engelliliğe sıkça neden olan bir hastalıktır. İlerleyici ve sekel bırakıcı özelliğinin yanı sıra genç erişkin yaş grubunu etkilemesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalar çok çeşitli klinik bulgularla hekime başvursalar da MS hastalarının ilk başvuru nedenleri genellikle fiziksel yakınmalardır. Hastaları bilişsel açıdan etkileyen durumlar çok seyrek olarak ilk başvuru nedeni olur. Tedavi ekibi tarafından çok fazla dikkate alınmayan bilişsel sorunlar, hastalığın başlangıç döneminde temel sorun olan fiziksel yakınmalara hastaların duyarlılığının azalmasıyla bilişsel sorunlar yakınma konusu olmaya başlar ve sonuçta bilişsel sorunlar MS hastalarında %40-70 gibi oldukça yüksek bir orana yükselir. MS hastalarındaki bilişsel etkilenme hastalığın başlangıçtan itibaren tüm aşamalarında ve fiziksel engellilikten bağımsız olarak görölür. Ön planda etkilenen alanlar bilgi işleme hızı ve etkinliğı, dikkat, yürütölü işlevler ve uzun süreli bellektir. Buna karşılık verbal beceri hastalığın ilerleyen aşamalarında dahi korunma eğilimindedir. Fiziksel engelliliğın yanı sıra bilişsel etkilenme de MS hastalarının yaşam kalitesini ve tedavi yönetimini önemli ölçüde olumsuz etkileyen faktörlerden biridir ve bu bilişsel sorunların saptanması, bunların düzeltilmesi ve tedavi yönetimine yapacağı katkı ile yaşam kalitesinin düzeltilmesi açısından ayrıca önem taşımaktadır. MS hastalarında fiziksel engelliliğı değerlendirmek için sıklıkla EDSS kullanılmaktadır. EDSS’de yedi farklı fonksiyonel sistem değerlendirilir (40). Bunlardan biri mental fonksiyonlardır. Mental fonksiyonların etkilenme düzeyine göre sıfırdan beşe kadar puanlar verilir. Hastanın mental durumu diğer fonksiyonel sistemlerin etkilenme düzeyi ile birlikte toplam EDSS puanına katkıda bulunur. Ancak EDSS, hastanın yaşamını büyük oranda etkileyen bilişsel durumu değerlendirmede yetersiz kalmaktadır.

MS’te bilişsel etkilenmeyi ve bunun düzeyini belirlemek için BRB-N ve MACFIMS bataryaları sıklıkla kullanılmaktadır (41,42,43). Bu bataryalar bilişsel etkilenmeyi saptamak açısından yararlı testler içermekle birlikte nöropsikologlar tarafından yorumlanabilmeleri, 45-90 dakika gibi uzun sürelerde yapılabilmeleri gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle MS hastalarındaki bilişsel etkilenmeyi değerlendirmek için yapılan çalışmalarda daha kullanışlı nöropsikolojik bataryalar üzerinde yoğunlaşılmıştır. BICAMS bataryası da bu çalışmalar sonucunda geliştirilmiştir (36,37,44,45). BICAMS bataryasında farklı bilişsel

alanları değerlendiren 3 test yer almaktadır: CVLT II, BVMTR ve SDMT. Bu testlerden CVLT II sözel öğrenmeyi, sözel belleği ve anında hatırlamayı değerlendirir. BVMTR görsel-mekansal öğrenme ve belleği değerlendirir. SDMT ise çalışma belleğinin yanı sıra görsel taramayı ve hızlı bilgi işlemeyi değerlendirir. Benedict ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 291 klinik kesin MS tanılı hastanın %51.9'unda SDMT'de bozukluk olduğu saptanmış. Benedict ve arkadaşları bu hasta grubuna CVLT II ve BVMT-R testlerini uygulamış ve hastalarda anlık ve gecikmiş hatırlamanın anlamlı düzeyde bozulduğunu göstermişlerdir (46). BICAMS bataryasının kullanımını yaygınlaştırmaya yönelik çalışmalar devam etmekle birlikte daha önce MS hastalarının atak döneminde BICAMS bataryası kullanılmamıştır. Çalışmamızda atak döneminde olan MS hastalarının atak tedavisi öncesinde, tedavi bitiminde ve birinci ayda bilişsel işlevleri BICAMS bataryası ile değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Ayrıca bilişsel durum yorgunluk ve depresyondan etkilenebileceğinden bu dönemlerde yorgunluk ve depresyon da belirli ölçeklerle değerlendirilmiştir.

BICAMS bataryasında yer alan testler poliklinik şartlarında, 15 dakika gibi kısa bir sürede ve PASAT bataryasında olduğu gibi özel ekipman gereksinimi olmadan uygulanabilir. MS hastalarında yapılan bilişsel testler hastaların bilişsel durumundan, eğitim ve sosyoekonomik düzeyinden, depresyondan, kullanılan diğer ilaçlardan, görme kusurlarından, yorgunluktan ve diğer nörolojik bozulardan etkilenebilir. Bu nedenle klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ilaç kullanımı olan hastaları (antipsikotik, son bir aylık dönemde sürekli kortikosteroid kullanımı gibi), klinik değerlendirmeyi ve bilişsel testleri etkileyebilecek ek nörolojik ya da psikiyatrik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Benzer biçimde, hastaların günün yorgunluğundan etkilenmemeleri için testler öğleye kadar uygulandı.

Çalışmamızda MS grubunda CVLT'de doğru söylenen kelime sayısının tedavi bitiminde ve birinci ayda, tedavi öncesi değerlendirmeye göre belirgin olarak artmış olduğu bulunmuş, tedavi bitimi ile birinci ay arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu bulgu, atak nedeniyle verilen pulse tedavisinin fiziksel yakınmalardaki düzelmenin yanında bilişsel durumda da düzelmeye neden olduğu ve bu düzelmenin erken dönemde olması yanında uzun süre devam ettiğini düşündürmüştür. Kontrol grubunda ilk vizit ile birinci ay viziti arasında da anlamlı fark saptanmıştır. Bu durum çoğu bilişsel testlerde gözlediğimiz öğrenme etkisi ile açıklanabilir. Hem ilk vizitte hem de birinci ayda MS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki dönemde de gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte MS hastalarında tedavi öncesi ile birinci ay arasındaki değişimin kontrol grubundaki

değişimden anlamlı bir biçimde daha fazla olması, öğrenme etkisinin dışlanmasıyla birlikte MS'te atak tedavisinin bilişsel durum üzerine etkili olduğunu göstermektedir. Gerçekten de; sağlıklı grupta da CVLT 2 puanlarında birinci ayda yükselme olmuş (öğrenme etkisi), ne var ki bu artış MS hastalarının anlamlı bir biçimde gerisinde kalmıştır.

Çalışma grubunun SDMT'de 90 saniyede doğru çizilen sembollerin ortalama sayıları hesaplandığında; MS grubunda tedavi bitiminde ve birinci ayda, tedavi öncesi değerlendirmeye göre belirgin olarak düzelme olduğu gösterildi. MS grubunda tedavi öncesi ile 1. ay arasında anlamlı fark saptanırken, tedavi sonrası ile 1. ay arasında da anlamlı fark saptanması, bilişsel durumdaki düzelmenin erken dönemde başladığı ve düzelmenin birinci ayda da devam ettiğini göstermiştir. İlk vizitte ve birinci ayda SDMT'de 90 saniyede doğru çizilen ortalama sembol sayıları açısından her iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı değildi. CVLT puanlarındakine benzer biçimde tedavi öncesi ile birinci ay arasındaki fark MS grubunda, sağlıklılara göre anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. CVLT 2'deki çıkarıma benzer biçimde bu durum tedavi etkinliğinin SDMT ile de gösterildiğinin bir kanıtı gibi görünmektedir.

Çalışma grubunun BVMT-R'de her 3 denemede doğru çizilen toplam şekil sayısı hesaplandığında, MS grubunda tedavi bitiminde ve birinci ayda, tedavi öncesi değerlendirmeye göre belirgin olarak düzelme olduğu gösterildi. Tedavi öncesinde, kontrol grubuyla arasında anlamlı fark saptanması, atak döneminde bilişsel etkilenme varlığını kolay uygulanabilir, anlaşılabilir olan bu testle gösterilebileceğini ve diğer 2 teste oranla daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. SDMT ve CVLT 2'de olduğu gibi BVMT-R'de de MS hastalarında tedavi öncesi ve birinci ay değerleri arasındaki fark kontrol grubundan anlamlı biçimde yüksektir. Bu üç test ile ortaya konulan bu fark; MS hastalarının atak dönemlerinde bilişsel alanlardan bilgi işleme, sözel öğrenme ve görsel-uzamsal algı alanlarının etkilendiğini ve kortikosteroid tedavisiyle bu etkilenmenin bir miktar düzeltildiğini göstermektedir. Bu veriler, kliniğimizde daha önce yapılan ve atak döneminde MSFC'nin kullanımının değerlendirildiği çalışma ile örtüşmektedir. Sözü edilen çalışmada bilişsel işlevler MSFC'nin bir komponenti olan PASAT ile değerlendirilmiş ve sunulan çalışmadakine benzer bulgular saptanmıştır: PASAT, tedavi etkinliğini göstermede başarılı olmuştur. Bu iki çalışma arasındaki benzerlik, kullanımı görece daha zor olan ve ekipman gerektiren PASAT'ın yerine çalışmamızda kullanılan testlerin işlev görebileceğini göstermektedir.

Multipl skleroz hastalarında depresyon ve yorgunluk oldukça sık görülen bulgulardandır. Yapılan çalışmalarda MS hastalarında depresyon sıklığı %50-60 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır (47,48,49). MS hastalarında yeti kaybına neden olan ve oldukça sık rastlanan bir başka bulgu yorgunluktur. Depresyonun ve yorgunluğun belirlenmesi ve düzeyinin saptanması ve tedavisiyle hastanın yaşam kalitesi ve tedavi uyumuna olumlu katkı yapabilir. Çalışmamıza katılan hastalara depresyonu değerlendirmek açısından BDÖ, yorgunluğu değerlendirmek açısından YEÖ ve hasta bakışı açısından bilişsel durumu değerlendirmek için MSNQ testleri uygulandı. MSNQ-P değerlendirildiğinde; tedavi öncesi, tedavi bitimi ve birinci aylar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanırken, yakınları tarafından değerlendirilen MSNQ puanlarında ise anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgular değerlendirilirken MSNQ-P puanlarının daha çok depresif semptomlarla ilişkili olduğu akıld tutulmalıdır.

Silinmiş:

Multipl skleroz grubunda yorgunluğun tedavi bitiminde hemen düzelmediği, yorgunlukta düzelmenin birinci ayda belirgin hale geldiği gözlenirken, tedavi bitimi ve birinci ayda değerlendirilen depresyon puanlarında tedavi öncesine göre belirgin düzelmeye olduğu gözlemlendi. Bu iki birbirini yakından ilgilendiren sonuç birlikte değerlendirildiğinde; tedavi bitiminde EDSS skorlarında belirgin düşme gözlenmesinin hastaların duygu durumları üzerinde hızla etkili olduğu, ancak yorgunluğun remisyon olarak düşünülen birinci ayda, ancak etkili biçimde düzeldiği ve hastaların yorgunluklarını değerlendirmek için atak sonrası birinci ayın bitiminin beklenmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tedavi öncesi dönemde, tedavi bitiminde ve birinci ayda MS grubunda hasta bakışı açısından değerlendirilen bilişsel durum ile depresyon arasında orta derecede ilişki varken, hem hasta bakışı açısından değerlendirilen bilişsel durum ile yorgunluk arasında hem de depresyon ile yorgunluk arasında iyi derecede ilişki saptanması yorgunluk ve depresyonun mutlaka birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmüştür. Ayrıca depresyon ve yorgunluğun hastanın kendini bakış açısına göre bilişsel durumdaki bozulma ile yakından ilişkili olması şaşırtıcı değildir.

Silinmiş:

Fiziksel engelliği değerlendirmek için en sık kullanılan ve bilişsel alandaki bozulmayı değerlendirmede yetersiz olduğu bilinen EDSS ile çalışmamızda kullanılan bilişsel testler arasındaki bağıntı olup olmadığı da araştırılmıştır. Atak dönemi, tedavi bitimi ve birinci ayda EDSS ile BVMT-R ve SDMT arasında orta derecede bağıntılı saptanırken, CVLT_II ile arasında zayıf bağıntı saptanması BVMT-R ile SDMT'nin atak tedavisine yanıtı değerlendirmede ve takipte daha duyarlı olduğunu düşündürmüştür. Atak dönemi, tedavi

bitimi ve birinci ayda 3 bilişsel test arasında orta veya iyi derecede bağıntılı saptanması 3 ayrı alanı değerlendiren ve bilişsel fonksiyonlarla ilgili ayrıntılı bilgi veren bu ölçeklerin MS'te atak döneminde kullanımını vurgulamak açısından önem taşımaktadır.

Sonuç olarak;

Bu çalışma, BICAMS bataryasının atak döneminde kullanıldığı ilk çalışmadır. Bilişsel bozulmanın en önemli parametrelerden biri olduğunun anlaşıldığı günümüzde MS hastalarının atak tedavisine yanıtlarının izleminde kullanılabilirliğinin gösterilmesi BICAMS bataryasının yaygınlığını artıracak gibi görünmektedir. Bataryanın tüm testleri hastalar tarafından kolayca anlaşılmış ve testlerin uygulanmasında herhangi bir sorun olmamıştır. Toplam uygulama süresinin 15 dakikadan kısa sürmesi, uygulama ve yorumlamada nöropsikoloğa gereksinim duyulmaması günlük uygulamaya girmesini kolaylaştıracak özellikler olarak öne çıkmıştır. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmaya sonuçları da atak döneminde bilişsel etkilenebilirliğin varlığını göstermektedir. Yani, MS hastaları atak döneminde yalnızca fiziksel sorunlarla değil, aynı zamanda bilişsel bozulmayla da karşı karşıya kalmaktadır. Bu durum günümüze kadar olduğu düşünülen ama çok az kanıtlanabilen varsayımın somut kanıtı niteliğindedir: MS hastalarının atak dönemlerinde bilişsel tutulum olmaktadır ve bu, olasılıkla, atak döneminde yaygın serebral etkilenebilirliğe bağlıdır.

Çalışmamız aynı zamanda bilişsel etkilenebilirlik ile yorgunluk ve depresyon arasındaki ilişkiye ışık tutan veriler içermektedir. Bilişsel etkilenebilirlik ile yorgunluk ve depresyon arasındaki bağıntı bir kez daha ve atak döneminde gösterilmiştir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı, zamansal baskıdan kaynaklanan görece az hasta sayısıdır. Her ne kadar, elde edilen veriler çalışmaya alınan hasta sayısı ile sağlıklı bir yorum yapmaya uygun olsa da, daha fazla hasta ile kimi bağıntıların daha güçlü bir biçimde gösterilmesi olanağı vardır. Diğer yandan, yaşam kalitesinin, hastalar ve sağlıklıları içine alacak şekilde araştırma kapsamına alınması, tedavi etkisinin gösterilmesinde sağlıklılarla karşılaştırılan yaşam kalitesi değişikliğinin gösterilmesini sağlayabilirdi.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, kimi yeni hipotezlerin ve çalışma alanlarının yolunu açmıştır: Bu batarya ile izlenen hastalarda atak ortaya çıktığında bilişsel durumun etkilenebilirlik paterni nasıl olmaktadır? Bu bir yakınma olarak dile getiriliyorsa hangi test yakınma-bulgu ilişkisini en iyi göstermektedir? Hastalar atak döneminde sonra yeterli süre izlendiklerinde

bilişsel yönden düzelme paterni etkilenme paterni ile uyumlu olacak mıdır? IVMP tedavisinin bilişsel durum üzerine uzun süreli etkisi var mıdır? BICAMS bataryası ve tek tek testlerin daha yaygın kullanılan testlerle (örneğin PASAT) atak döneminde birlikte kullanılması bunların aralarındaki bağıntı üzerinden “yerine kullanılabilme”yi değerlendirmeye katkıda bulunabilir mi?

Gerek çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, gerekse yukarıdaki soruların yanıtlarının saptanması MS’te bilişsel etkilenmeyi anlama ve tedavi olanaklarını geliştirmeye yönelik çabaların yolunu aydınlatma potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

- 1) Stephen L. Hauser, Harrison Nöroloji 2009 basım sf. 406
- 2) Luchinetti CF, Bruck W, Parisi J et al. Heterogenity of Multiple Sclerosis Lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 2000; 47: 707-717.
- 3) Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogenity of multiple sclerosis pathogenesis implications for diagnosis and therapy. Trends Mol Med 2001; 7: 115-121.
- 4) Probert L, Akassoglou K, Pasparakis M, et al. Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing centrou nervous system specific expression of tumor necrosis factor alpha. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 11294-11298.
- 5) Griot C, Vandeveld M, Richard A, et al. Selective degeneration of oligodendrocytes mediated by reactive oxygen species. Free Radical Research Communications 1990; 11:181-193.
- 6) Linington C, Bradl M, Lassmann H, et al. Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein. Am J Pathol 1988; 130:443-54.
- 7) Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. Neurol Clin 2005; 23:77-105.
- 8) Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1965 Mar 31; 122:552-568.
- 9) Poser C, Paty D, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13: 227-231.
- 10) McDonald WI, Compston A., Edan G. et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis Ann Neurol 2001;50:121-127.
- 11) Polman CH, Reingold S, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. Ann Neurol 2005; 58: 840-846.

- 12) Polman Chris H., Reingold Stephen C., Banwell Brenda, Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria, *Ann Neurology* 2011;69:292–302
- 13) Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2002;346 (3):158-164
- 14) Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in clinical practice*. Fifth edition. Boston : Butterworth H; 2008:1588-90
- 15) Mares J, Herzig R, Urbanek K, Sladkova V, Sklenarova J, Bekarek V, Schneiderka P, Zapletalova J, Kanovsky P. Correlation of the IgG index and oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008 Dec;152(2):247-9.
- 16) Adams and Victor’s *Principles of Neurology* 9. Baskı (Türkçe) sf. 880
- 17) Frequin ST, Lamers KL, Barchhof F, Followup, study of Multiple Sclerosis Patients Treated With High-Dose Intravenous Methylprednisolone *Acta Neurol Scand* 1994;90:105-110
- 18) Oğuz Kayaalp *Farmakoloji* 2005 11. Baskı sf.1087
- 19) Oğuz Kayaalp *Farmakoloji* 2005 11. Baskı sf.1088
- 20) Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:1139-1151.
- 21) Amato MP, Zipoli V, Portaccio E: Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2008, 8:1585–1596.
- 22) Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E, Amato MP: Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2010, 16:62–67.
- 23) Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8 year old longitudinal study. *Europ Neurol* 2007; 57:193-202.
- 24) Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Linda B, Gary JL, Tracy L, Frederick U. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychology* 1993; 7:364-374.
- 25) Drew M, Tippet LJ, Starkey NJ, Isler RB. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23:1-19.

- 26) Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41:692-696.
- 27) Beatty WM, Blanco CR, Wilbanks SL, Paul RH, Hames KA. Demographic, clinical, and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehab* 1995; 9:167-173.
- 28) Filippi, M., Rocca, M. A., Benedict, R. H. B., DeLuca, J., Geurts, J. J., Rombouts, S. A., Comi, G. (2010). The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 75, 2121–2128.
- 29) Bobholz JA, Rao SM: cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 16:283, 2003.
- 30) Sicotte NL, Kern KC, Giesser BS, et al. Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131 : 1134– 1141
- 31) Roosendaal SD, Moraal B, Pouwels PJ, et al. Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Mult Scler* 2009; 15 : 708– 714
- 32) Roosendaal SD, Geurts JJ, Vrenken H, Hulst HE, Cover KS, Castelijns JA, Pouwels PJ, Barkhof F. *Neuroimage*. 2009 Feb 15;44(4):1397-1403
- 33) Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, et al. (2009) Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 132: 239- 249
- 34) Dalos NP, Robins PV, Brooks BR, et al: Disease activity and emotional state in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 13:573, 1983.
- 35) Bronnum-Hansen H, Stenager E, Stenager EN, Koch-Henriksen N. (2005). Suicide among Danes with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 76(10):1457-1459.
- 36) Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hämäläinen P, Hartung HP, Krupp L, Penner IK, Reder AT, Benedict RH: Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012, 18:891–898.
- 37) Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hamalainen P, Hartung H, Krupp L, Penner I, Reder AT, Langdon D: Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMJ Neurol* 2012, 16:12–55.

- 38)Flachenecker P, Kumpfel T, Kallman B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckman P, Trenwalder C, Toyka KV. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correleation to clinical parameters, *Mult Scler* 2002;8:523-6.
- 39)Ozakbas S,Ormeci B,Akdede BB,et al.Utilization of the auditory consonant trigram test to screen for cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: comparison with the paced auditory serial addition test, *Mult Scler*.2004 Dec;10(6):686-9.
- 40)Kurtze JF. Rating neurological impairment in multipl sclerosis:an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
- 41)Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multipl sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006 Jul; 12 (4): 549-58
- 42)Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Mult Scler*. 2007 Jan;13(1):52-7.
- 43)Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*. 2004 Jul 27;63(2):335-9
- 44)Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RH. Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol*. 2012;26 (7): 1186-200
- 45)Goretti B, Niccolai C, Hakiki B, Sturchio A, Falautano M, Eleonora M, Martinelli V, Incerti C, Nocentini U, Murgia M, Fenu G, Cocco E, Marrosu M, Garofalo E,Ambra F, Maddestra M, Consalvo M, Viterbo R, Trojano M, Losignore N, Zimatore G, Pietrolongo E, Lugaresi A, Langdon D, Portaccio E, Amato M.
- 46)Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multipl sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006 Jul; 12 (4): 549-58
- 47)Minden SL, Orav J, Reich P. Depression in multipl sclerosis. *Gen Hosp Psychiat* 1987 Nov; 9(6): 426-34
- 48)Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horvath Z. Mood disorder and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987 Apr;44 (4):376-8

- 49) Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996 Mar; 46(3): 628-32
- 50) Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 218 (2004) 3 – 7