

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL ANADOLU KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLUSU
Prof. Dr. Cemile Handan MISIRLI

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA NÖROKOGNİTİF
REHABİLİTASYONUN NÖROTRANSMİTTER VE BELLEK PROTEİNLERİNİN
DÜZEYLERİNE ETKİLERİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem KÜRKÜ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Recai TÜRKOĞLU

İSTANBUL
2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	
KISALTMALAR.....	
TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	
GİRİŞ VE AMAÇ.....	
GENEL BİLGİLER	
MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞI.....	
TANIM.....	
TARİHÇE.....	
EPİDEMİYOLOJİ.....	
ETYOLOJİ.....	
MULTİPLE SKLEROZUN İMMUNOPATOGENEZİ.....	
BELLEK PROTEİNLERİ.....	
KLİNİK BULGU VE SEMPTOMLAR.....	
TANI.....	
AYIRICI TANI.....	
NÖROPSİKOLOJİK TESTLER VE İLGİLİ BEYİN ALANLARI.....	
GEREÇ VE YÖNTEM.....	
OLGULAR.....	
YÖNTEM.....	
İSTATİKSEL ANALİZ.....	
SONUÇLAR.....	
TARTIŞMA.....	
ÖZET.....	
İNGİLİZCE ÖZET.....	
KAYNAKLAR.....	
EKLER	
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....	
KOGNİTİF TEZ BATARYALARI.....	
REHABİLİTASYON ÇALIŞMA MODÜLÜ.....	

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki ihtisasım süresince emeği geçen ve bizlere her konuda yol gösteren hocalarım Nöroloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Cemile Handan MISIRLI ve Nöroloji Kliniği İdari Sorumlusu Doç. Dr. Hülya TİRELİ' ye,

Tezin planlanmasında, vakaların sağlanmasında ve tezin her aşamasında yardımcı olan, uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım Doç. Dr. Recai Türkoğlu ve İstanbul Üniversitesi DETAM Sinir Bilim A.D. Başkanı Prof. Dr. Erdem TÜZÜN 'e,

Tez çalışmamda büyük katkısı olan Dr. Vuslat Yılmaz'a,

Asistanlık dönemimde eğitimimde emeği geçen tüm uzman doktorlarımıza,

Rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Refik Demirtunç'a, Uzm. Dr. Mecit Çalışkan'a, Doç. Dr. Yasemin Tütüncü'ye, Prof. Dr. Masum Şimşek'e, Prof. Dr. Veysi Demirbilek ve Prof. Dr. Cengiz Yalçınkaya'ya,

Kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimlerini tamamlayıp aramızdan ayrılmış olanlar ve hala beraber çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarıma, servis sekreterimiz ve personelimize,

Bana her zaman sevgi, güven ve sabırla destek olan, beni yetiştiren ve bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağını sunan annem Ayşe KÜRKLÜ ve babam Atanur KÜRKLÜ'ye, desteklerini benden esirgemeyip her zaman sevildiğimi hissettiren kardeşim Ahmet KÜRKLÜ ve eşim Arman TOTUK'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Özlem Kürklü

İstanbul 2018

KISALTMALAR

BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
BICAMS	: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BRB-N	: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRE	: cAMP Yanıt Elemanı
CREB	: CRE Bağlayıcı Protein
CPEB	: Stoplazmik Adenilasyon Element Bağlayıcı Protein
EDSS	: Expanded disability status scale
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IgG	: İmmunglobulin G
MACFIMS	: Minimal Assessment of Cognitive Function MS
MAGNIMS	: Magnetic Resonance Imaging in MS
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
OKB	: Oligoklonal band
PKA	: Protein Kinaz A
SEP	: Somatosensorial uyarılmış potansiyeller
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SSS	: Santral sinir sistemi
Th-1	: T helper tip 1
Th-2	: T helper tip 2
Th-17	: T helper tip 17
T reg	: Regulator T hücreler
UP	: Uyandırılmış potansiyeller
VEP	: Görsel uyarılmış potansiyeller

TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo1. Poser kriterlerine göre MS klasifikasyonu (1983).....	
Tablo2. Düzenlenmiş McDonald Kriterleri (2005).....	
Tablo3. 2010 revize McDonald kriterleri.....	
Tablo4. MS'te MRG kriterleri (Barkoff, Tintore) (mekanda dağılım).....	
Tablo5. MRG Takip kriterleri (zamanda dağılım).....	
Tablo6. McDonald 2010+2016 MAGNIMS (mekanda dağılım).....	
Tablo7. McDonald 2010+ 2016 MAGNIMS (zamanda dağılım).....	
Tablo8. MS' te ayırıcı tanı.....	

Şekil 1: Rehabilitasyon (REHAB) öncesi ve sonrası nöropsikolojik değerlendirme skorlarının karşılaştırılması.....

Şekil 2: Serum BDNF, CREB, melatonin ve orexin A düzeyleri. Panellerin sol üst köşelerindeki p değerleri ANOVA sonuçlarını, yatay çizgilerin üzerindeki p değerleri ise rehabilitasyon öncesi ve sonrası test skorlarının t testi ile elde edilen sonuçlarını göstermektedir.....

GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl skleroz(MS), merkezi sinir sisteminin ak maddede yineleyici ya da ilerleyici, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, kronik, inflamatuvar ve dejeneratif bir hastalıdır.

Otoreaktif hücreler normalde klonal azalmaya uğrarken nadiren bazıları kurtulabilir, ancak antijenlere tepki vermezler. Bu durum normal insanlarda da düşük düzeylerde saptanmıştır. Bu hücrelerin kendi vücut hücrelerine olan tepkisizliği (tolerans) kırıldığı zaman otoimmün hastalıklar ortaya çıkar. Toleransın kırılmasının kendi antijenlerine benzer yabancı antijenler ile karşılaşması ile olduğu düşünülmektedir. Merkezi sinir sistemindeki(MSS) doku hasarı sonucu kan beyin bariyerindeki sızıntı tek başına toleransın kırılmasına neden olabilir. Periferde aktive olan miyelin reaktif T hücreleri hasarlanan kan beyin bariyerinden geçerek MSS’inde inflamatuvar kaskadı başlatırlar. MS lezyonlarının immün histopatolojisi, beyin ve spinal kordda ak maddenin T ve B lenfositlerce fokal infiltrasyonunu göstermektedir. Ancak, hedefteki temel antijenik yapının ne olduğu bilinmemektedir. Antijenik yapıların “self” ya da “non-self” yapılar mı oldukları da gösterilememiştir. MS’te T lenfositlerin, myeline karşı reaksiyon gösterdikleri ve mikroglialar ile makrofajları aktive edip, myelin kılıfını hasarlayarak sinir iletilerini bozdukları anlaşılmaktadır. Ancak bunun primer bir reaksiyon mu olduğu, yoksa hastalığın seyri boyunca ortaya çıkan bir epifenomen mi olduğu bilinmemektedir. Otoreaktif T hücrelerinin patogenezi sürdürdükleri çok muhtemel gözükse de, bunların SSS’e migrasyonlarını ve sonraki aktivasyonlarını hangi faktörün/faktörlerin tetiklediği açık değildir. Santral sinir sistemi içine hücre göçünde rol oynayan belirleyici faktörler anlaşılmaya çalışılmakta, elde edilen verilerden yola çıkılarak yeni tedaviler geliştirilmektedir. Bulgular MS’in oluşumunda aktif T lenfosit, B lenfosit ve makrofajların birlikte rol aldığı, henüz bilinmeyen santral sinir sistemi antijenlerine karşı immün bir saldırı ile meydana geldiğini düşündürmektedir. Henüz hastalıkla ilgili patojenik antikor ya da tetikleyen tek bir antijen tanımlanamamıştır. MS olgularının önemli kısmında nöropsikolojik testlerle saptanabilen hafif, orta veya ağır kognitif yıkımın gerçekleştiği, bellek ve yürütücü işlevlerin özellikle etkilendiği bilinmektedir.

Öğrenme sürecinde transkripsiyon faktörlerine eşlik eden çok kritik eş-uyarıcılardan (koaktivatörlerden) biri de CREB (cAMP-response element-binding protein) ve onu bağlayan bir bağlayıcı protein olan Stoplazmik Adenilasyon Element Bağlayıcı Protein (CBEP)dir. Kendisi de bir histon asetilaz olan bu protein kromatinin yeniden şekillendirilmesine yol açmaktadır. CREB’nin nöronal plastisiteyi kontrol ettiği artık çok iyi

bilinen bir durumdur. Hatta Alzheimer hastalığının tedavisinde aday ilaçlardan biri olarak geliştirilmektedir. Bilindiği gibi CBEP genindeki bir arıza da (Rubinstein-Taybi Sendromu) uzun süreli hafızanın gerçekleşmemesi ve öğrenme sürecinin bozulmasına yol açmaktadır.

Özel yazılımlarla yapılan nörokognitif rehabilitasyon çalışmalarının bellek işlevlerinde düzelmeye yol açtığı ve bu düzelmeye paralel olarak periferik kanda bellek proteinlerinin, nörotrofik faktörlerin ve nörotransmitterlerin düzeylerinin değiştiği bilinmektedir. MS olgularında ise nörokognitif rehabilitasyonun kognitif yıkımı önleyici etkisi ve rehabilitasyonla ifadesi değişen moleküllerle ilgili olarak yapılmış çok az çalışma vardır.

Bu projede MS hastalığında gözlenen nörokognitif tutulumda nörotrofik faktör ve nörotransmitterlerin nasıl bir rol oynadığını ortaya koyarak olası yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Proje kapsamındaki hedeflerimiz ise;

RRMS olgularında nörokognitif rehabilitasyon öncesinde ve sonrasında nörotransmitter, nörotrofik faktör, bellek proteinleri düzeyleri serumda ölçülecektir.

Bu parametrelerin düzeyleri ile hastaların demografik, klinik ve nöropsikolojik özellikleri arasındaki olası korelasyonlar incelenecektir.

Planladığımız deneylerle MS hastalığının etyopatogenezinde ve özellikle kognitif yıkım mekanizmalarında bellek proteinlerinin rol oynayıp oynamadığı ve bu proteinlerin inflamasyon parametreleri ile ilişkisi ortaya konacak ve daha sonraki çalışmalarda olası yeni biyobelirteçlerin ortaya çıkarılmasında ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesinde katkı sağlayacaktır.

GENEL BİLGİLER

MULTİPLE SKLEROZ HASTALIĞI

TANIM

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin ak maddede yineleyici ya da ilerleyici, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, kronik, inflamatuvar ve dejeneratif bir hastalıktır. SSS'nin beyaz cevherinde miyelinin multifokal yıkımı ile karakterize olan MS hastalığında, ileri evrelerde kronik lezyonlarda astroglial skar dokusu gelişmesi sonucunda akson kaybının da gelişmesiyle, nörolojik sekellerle sonuçlanır[1].

TARİHÇE

Hastalık ile ilgili ilk bildiri 1824'te, Charles Prosper Ollivier d'Angers tarafından yazılan Maladies de la Moelle Epinière yazısında yayınlanmış[2], 1838'de Robert Carswell, 1842'de Cruveilhier MS' in patolojik bulgularından ve MS plaklarından bahsetmişlerdir[3]. Friedrich Theodore von Frerichs 1849'da, yaşayan bir hastada tanıyı koyup, spontan düzelmelerin görüldüğünü bildirmiştir[4]. Vulpian 1866'da bu patolojik tabloya "la sclérose en plaques" adını önermiştir. Hastalığın esas klinik ve patolojik özellikleri ilk kez 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır [3]. MS hakkında ilk olgu 14. Yüzyılın sonlarında yaşamış bir kadın hastadır. Tablo için günümüzde de kullanılmakta olan "multipl skleroz" isminin kaynağı, Douglas McAlpine, Nigel Compston ve Charles Lumsden tarafından 1955' de yayınlanan "Multiple Sclerosis" isimli kitaptır[5].

EPİDEMİYOLOJİ

MS semptomları genellikle genç erişkinlikte yani 20-40 yaş arasında başlar. Nadiren 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra da başlayabilmektedir [6].

Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat fazladır. Beyaz ırkta sıklığı, sarı ve siyah ırka göre daha fazladır[7].

ABD'deki beyaz popülasyonda 2000 yılında gösterilen multipl skleroz (MS) prevalansı 191/100.000 ve insidans hızı 7.3/100.000 risk altındaki kişi yılı idi[8]. Sağkalımın uzun olduğu düşünüldüğünde MS prevalansı da artmaktadır. Maltepe\İstanbul'da yapılan çalışmada prevalans 70\100000 bulunmuş ancak sıklığın 2000-2500 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir[9]. ABD'de 1994 yılı gibi erken bir zamanda MS'in yıllık maliyeti doğrudan bakım ve üretkenlikte kayıp bakımlarından tahminen 6.8 milyar dolar ve hasta başına yaşam

boyu maliyet 2.2 milyon dolar idi[9].

MS coğrafik varyasyon gösteren bir hastalıktır. Sıklığın enlem dairelerine göre değiştiği düşünülmektedir, prevalans ekvatordan uzaklaştıkça artmaktadır. Göç çalışmalarında 15 yaşından önce yapılan göçlerde MS riski yeni yerleşilen yerin özelliğini göstermektedir[10]. MS için yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika'nın kuzeyi, Kanada, Avustralya'nın güneyi, Yeni Zelanda ve İsrail'dir. Bu bölgelerdeki prevalans 30/100.000'den fazladır[10]. Orta derecedeki riskli bölgeler; Avrupa'nın güneyi, Güney Amerika, Avustralya'nın kuzeyi, Güney Akdeniz bölgesi ve Güney Afrika (beyazlar) dır. Bu ülkelerdeki prevalans 5-29/100.000'dir. Düşük riskli bölgeler ise; Afrika ve Asya'nın geri kalan kısımları ve Meksika'dır. Prevalans 5/100.000'den daha düşüktür [11]. Ülkemiz yüksek-orta risk grubunda olup prevalans 101.4/100.000 olarak bildirilmiştir [12]. Yapılan çalışmalar MS sıklığının arttığını göstermekle birlikte inceleme yöntemlerinin yaygınlaşmasının da bunda rolü olduğu düşünülmektedir.

ETYOLOJİ

MS'te etiyoloji karmaşıktır, hastalığın ortaya çıkışında genetik yapı ve multipl çevresel faktörün neden olduğu düşünülmektedir[13]. Otoimmünite, genetik ve çevresel etkenler arasında kompleks bir etkileşim söz konusudur. Bu etkileşim muhtemelen birkaç düzeyde gerçekleşmektedir. Genetik yatkınlık kanıtları, familyal MS örneklerinden gelmektedir. I. derecede akrabalar için yaşam boyu risk % 2-4, monozigot (MZ) ikizlerde MS gelişim riski % 25-30, dizigot (DZ) ikizlerde MS gelişim riski I. derece akrabalar kadardır. İkiz çalışmaları, ailesel olgular ve epidemiyolojik veriler MS'de multijenik bir yatkınlığın varlığını desteklemektedir. MS'de çevresel risk faktörlerinin belirlenmesi zordur çünkü bilgiler retrospektif verilere dayanır. Bununla birlikte dört çevresel faktörle güçlü ilişki ortaya konmuştur; viruslar(özellikle Epstein-Barr virus), güneş ışığı ve UV maruziyeti, D vitamin yetmezliği ve sigara kullanımıdır[14].

MULTİPLE SKLEROZUN İMMUNOPATOGENEZİ

Multipl skleroz MSS'nin otoimmün, kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Enflamasyondan gri ve beyaz cevherin ikisinin de etkilendiği gözlenmiştir. Hastalık patogenezinde disregule immün sistemin kritik rol oynadığı, kompleks hücresel ve molekuler etkileşimlerin söz konusu olduğuna ilişkin görüş birliği vardır. MSS'inde inflamasyonu başlatan temel hücreler CD4+T hücrelerse de, CD8+ T hücreler, gamma/delta T hücreler, B hücreler, antikorlar ve doğumsal immunitede rol alan mikrogliya/makrofajlar bu kompleks kaskadın başlatılması ve sürdürülmesinde rol alırlar. Veriler ışığında düşünülen geçerli görüş;

CD4+ TH-1 hücreler tarafından salınan sitokinler ve inflamatuvar aracı moleküllerin doku zedelenmesinden sorumlu olduğu ve CD4+ TH-2 hücrelerin de bu etkinin modülasyonunda rol aldığı şeklindedir. Ancak güncel incelemelerde başka T hücre alt gruplarının (TH-17 hücreler ve CD4+CD25+ regulator T hücreler =Treg, Natürel Killer hücreler), B hücreler, aktive dendritik hücreler (DH), mikrogliya ve monositlerin de rol aldığını göstermektedir[15,16].

BELLEK PROTEİNLERİ

Bellek ile ilgili çalışmalarda eylemler ve olaylar için olan açık belleğin medial temporal bölge ve hipokampusu ; buna karşın algısal ve motor beceriler için gerekli örtülü belleğin serebellum, striatum, amigdala ve basit refleks yollarını gerektirdiği görülmüştür[17]. Bu bölgelerdeki nöronal aktivite, plastisite ve hücresel bağlantılar öğrenme üzerine etkili bulunmuş ve bu bağlantılarla ilgili moleküler biyolojik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Serotonin duyu nöronlarındaki cAMP seviyesini artırdığı görülmüştür[18]. cAMP'nin hücre zarını geçemeyen bazı hormon ve transmitterlere ikincil haberci olduğu bilinmektedir. cAMP direkt duyu nöronlarına enjekte edildiğinde sinaptik bağlantıda geçici bir artış olduğu görülmüştür[18]. cAMP'nin etkilerini protein kinaz A(PKA) ve protein kinaz C üzerinden yaptığı bilinmektedir. PKA'nın katalitik alt birimleri direkt duyu nöronlarına enjekte edildiğinde sinaptik bağlantıda transmitter salınımının arttığı saptanmıştır[19]. Serotonin uygulaması ile yapılan diğer çalışmalarda tek ve kısa süreli serotonin uygulamasının sinaptik etkililikte kısa vadeli bir değişim yaptığı(kısa süreli fasilitasyon); bir haftadan uzun süren aralıklı ve tekrarlanan uygulamalarda sinaptik sağlamlık sağladığı görülmüştür(uzun vadeli fasilitasyon)[20]. cAMP artışı, protein kinaz aktivasyonu, katalitik enzimlerin fosforile ettiği enzimler şeklindeki süreç birden fazla tekrarlandığında sinaptik plastisite sağlanır, ilgili gen aktiflenir, uzun süreli bellek oluşur. Protein kinazlarla birlikte protein fosfatazların da uzun süreli sinaptik değişiklik başlatılmasını düzenlemede kilit rol oynadığı saptanmıştır[21]. Fosfataz ve kinazlar arasındaki denge, sinaps aktivitelerini, sinaptik kapıları ve çekirdeğe ulaşan sinyalleri düzenleyerek bellek saklamayı düzenleyebilir[21]. Uzun süreli belleğin hücresel incelemesinde CRE(cAMP yanıt elemanı) adı verilen cAMP tarafından aktiflenen, içerisinde genin kontrol bölgelerini içeren DNA cevap elemanı ve CREB adı verilen (CRE bağlayıcı protein) somatostatin gen transkripsiyonunu artıran faktör bulundu. CRE RNA polimeraz aktivitesini düzenler, böylece bir genin ne zaman ve hangi sayıda ifade edildiği belirlenir. CREB1'in DNA'ya bağlanması bloke edildiğinde uzun süreli süreçlerin engellendiği görülür[22]. CREB2 ise bir hafıza

supresör gen olarak görev görür. Uzun süreli fasilitasyon olması için PKA tarafından CREB1 aktivasyonu ve eş zamanlı MAPK tarafından CREB2 down regülasyonu gerekir[23,24,25]. Sinapstaki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin sinaslardaki lokal protein sentezini gerektirdiği görülmüştür. Hücredeki mRNA sinaslardaki spesifik sinyallere cevap olarak getirilir ve stoplazmik adenilasyon element bağlayıcı protein(CPEB) tarafından aktive edilene kadar sessizdir[26]. CPEB alanı mutasyona uğradığında uzun süreli hafızada kayıp olur. Sinapsta CPEB ekspresyonu düşük ise sinaps inaktif veya baskılıdır. Serotonin CPEB miktarını artırabilir. CPEB aktive olduğunda kendi kendini yenileyebilir, sinaps spesifik uzun süreli moleküler değişikliği sürdürebilir, öğrenmeyle ilişkili sinaptik büyüme ve bellek depolamayı sağlayabilir. Uzun süreli bellekte bir nöronun çalışıp çalışmayacağını CREB etkinliği belirler ve cAMP, PKA, CRE, CREB1, CREB2 ve CPEB öğrenmede etkindir.

BDNF molekülünün de CREB ile aynı yollar tarafından paylaşıldığı, birlikte etkinleştiği, nörodejeneratif hastalıklarda düzeyinin düşük olduğu ve yıkımı durduran tedavi yöntemleri ile düzeylerinin arttığı gösterildi. Uyku işlevlerinin düzenlenmesiyle ilişkili melatonin ve oreksinin CREB ve BDNF moleküllerini etkinleştirdiği, kognitif işlevleri, sinaptik plastisiteyi ve nöroprotektif işlevleri düzenlediği bilinmektedir. Melatonin ayrıca inflamasyonu baskılar ve myelin yıkımını engeller. BDNF, melatonin ve oreksinin MS hastalık seyri sırasında azaldığı bilinmektedir. CREB ile alakalı çalışma bulunmamaktadır. BDNF, oreksin ve melatoninin CREB aktivasyonu üzerinden kognitif işlevleri etkiledikleri bilinmektedir.

KLİNİK BULGU VE SEMPTOMLAR

Multipl Skleroz'da MSS'in çok odaklı tutulmasına bağlı her türlü semptom görülebilir. Belirti ve bulgular üç gruba ayrılabilir; demiyelinizasyona bağlı birincil belirtilerde parezi, spastisite, duyu bozukluklar, nöropatik ağrı, dengesizlik, mesane-bağırsak sorunları, yorgunluk, cinsel işlev bozuklukları, motor bozukluklar, bilişsel işlev bozukluklarıdır; ikincil belirtiler ise birincil belirtilerin komplikasyonlarıdır ve bunlar

kontraktürler, idrar yolu enfeksiyonları, megakolon, bası yaraları, kas atrofileridir; üçüncül belirtiler ise tüm bu bulgulara eşlik eden psikolojik, mesleki ve sosyal sorunlardır.

Kognitif Bozukluklar

Multipl skleroz hastalarında yaygın görülen kognitif bozukluk yaşam kalitesini, sosyal ve çalışma hayatını etkileyen önemli bir semptomdur. MS’de kognitif bozulma klinik izole sendrom dahil her dönemde ortaya çıkabilir[27]. Zarei ve ark. unutkanlık yakınmasıyla başvuran, objektif bellek etkilenimi saptanan ve yapılan ileri tetkiklerde MS tanısı alan 6 hasta tanımlayarak nöropsikiyatrik bulgular ve kognitif yeti kaybının tek ve ilk semptom olabileceğini vurgulamışlardır[28]. Günlük yaşam üzerine etkisi, fiziksel özürlülük gelişmemiş olsa da yüksek oranda olabilir. Kognitif bozukluğu olan MS’lilerde olmayanlara göre işsizlik ve boşanma sıklığının yüksek olduğu görülmüştür. Hastalar karmaşık ilişkiler yanında basit kişisel bakım yönünden de etkilenebilirler. Bilgi işleme, görsel öğrenme ve bilgileri geri çağırma azalma ve yavaşlama saptanır. Sıklıkla bellek bozulması, dikkatsizlik, kavramları özetlemede ve soyutlamada güçlük görülür [29]. En önemli bozulan parametrenin geri çağırma fonksiyonu olduğu düşünülmektedir[30]. Basit dikkat ve temel verbal yetenekler genellikle ileri döneme dek korunur. İşsiz MS hastalarında iş sahibi olanlara göre daha fazla oranda etkilenme görülmüştür[31]. Cinsiyetin kognitif işlevlerle etkisi olmadığı bildirilmiştir.

MS’da ortaya çıkan kognitif bozuklukların etyopatogenezi hala anlaşılamamıştır. Hastalığın süresi, gidişi, fiziksel özürlülük, depresyon, tedavide kullanılan ilaçların olası etkileri, MRG’ deki lezyon yükü ve lokalizasyonu mental değişikliklerden sorumlu olabilir. Vakaların yaklaşık %50’sinde görülen demansiyel semptomlar progresif formlarda daha belirgindir [32]. Demyelinizan plakların yerleşim yeri ile kognitif bozulmanın arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda U lifi tutulumunda bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma, frontal lob yerleşimli plaklarda yürütücü işlev bozukluğu, subkortikal yerleşimli plaklarda bellek bozukluğu olduğu bildirilmiştir[33]. Neokortikal volüm azalmasının kognitif bozulma ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir[34]. Nöropatolojik olarak demyelinizasyon, aksonal kayıp, gri cevher plakları ve neokortikal atrofi birlikte sorumlu olarak düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın T2 lezyon ile ilişkili olduğu bazılarında ise T1 lezyon yükü artışı ve atrofi ile ilişkili olduğu saptanmıştır, görüş birliği yoktur. Ancak beyin perfüzyonunda azalmanın kognitif bozulma ile daha korele olduğu savunulmaktadır. Olguların bellek etkilenimi olanlarında bilateral hipokampus, sol talamusda, frontal disfonksiyonu olan olgularda ise bilateral prefrontal, inferior parietal kortekslerde ve bazal ganglialarda hipoperfüzyon olduğu gösterilmiştir[35].

MR görüntülemeleri ile çalışmalar yapılmış. Bir çalışmada kognitif kötüleşmenin santral atrofi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür[36]. Fonksiyonel MR'da kognitif performansın N-asetil aspartat(NAA)\kolin, NAA\kreatinin oranlarındaki azalmayla paralel olduğu saptanmış[37]. Manyetizasyon transfer ise MR görüntülemeye yeni bir tekniktir ve hasarı erken dönemde klasik sekanslara göre hiperintens göstermesiyle ayrılır. Bu yöntemle kognitif etkilenmenin olduğu, ancak MR'da patoloji saptanmamış hastalarda anlamlı farklılıklar bulunmuştur[38].

Fischer ve ark. kognitif etkilenimi olan hastaları 6 gruba ayırmıştır[39]; kognitif bozulma yok, bilgi işlem süreci ve görsel mekansal algıda bozulma, bellek ve geri çağırma sorunu, yürütücü fonksiyonlarda bozulma, global kognitif bozulma.

MS'de kognitif durumun ölçümünde 3 temel esas vardır. Birincisi sorunu tanımlamak yani normal kontrol grubuna göre farklılığı saptamak, ikincisi monitörize etmek ve zaman içindeki değişikliği gözlemlemek, üçüncüsü saptanan kognitif bozukluğu rehabilite etmektir. Kognitif değerlendirme ile ilgili bir takım zorluklar vardır; komplekstir, görsel ve duyuşal sekel bulgulardan ölçümü yapılırken etkilenebilir, zaman alıcıdır, standart MS değerlendirmesi içinde değildir[36]. Yapılan çalışmalarla uluslararası olarak yaygın kullanılan 2 batarya vardır; Brief Repeatable of Neuropsychological testleri(BRB-N), Minimal Assessment of Cognitive Function in MS(MACFIMS)[36].

Kognitif değerlendirme her zaman en başta tüm MS hastalarına yapılamamaktadır. Ancak bazı semptomlar bize kognitif bozulmayı gösterirse daha ayrıntılı inceleme olanağı sunulabilmektedir. Bu semptomlar; MR'da serebral atrofi varlığı, öykü vermede zorluk, randevuları unutma, önerilere ve tedavilere uymama, ev ve işte güçlükler, antidepresanlara iyi yanıt vermeyen depresyon, hasta veya ailenin kognitif bozulma anamnezi, standartize mini mental testte yaş ve eğitime göre düşük skor, nöropsikolojik değerlendirmede objektif bozulma bulguları.

MS alt tiplerinde kognitif tutulum açısından fark olduğu düşünülmektedir. Lezyon yükü ve atak sayısı ile bağlantılı olarak progresif formlarda diğerlerine göre daha fazla mental yıkım olacağı düşünülmekte iken yapılan çalışmalar sekonder progresif MS hastalarının primer progresif MS hastalarından daha çok etkilendiğini göstermiştir[40]. MS tedavisi almayan hastalara göre interferon tedavisi alanlarda kognitif durumun daha iyi olduğu bildirilmiştir[39].

Tedavide iki tip ilaç vardır; hastalık gidişini etkileyen tedaviler, kognitif bozukluğu düzeltmeyi spesifik olarak hedefleyen tedaviler. İmmunomodülatör ilaçların inflamasyonu baskılamak, beyinde lezyon artışını azaltmak gibi etkilerinin yanında bir miktar nöroprotektif

etkileri de vardır[41]. Ancak MS’de kognisyon üzerine yeterli çalışma yoktur. Bu konu yakın zamanda ilgilenilen bir konu olmuştur. Donepezil, rivastigmin ve memantin ile yapılan çalışmalarda bir kısmında olumlu yanıt alınırken, bir kısmında herhangi bir yanıt alınamamıştır[42]. Amantadin ve pemolin gibi yorgunluk için kullanılan ajanlar kognitif açıdan da değerlendirilmiş, herhangi bir etkileri görülmemiş, ancak yapılan çalışmalarda yorgunlukla nöropsikolojik test performansı arasında bağlantı saptanmamıştır. Ginkgo biloba ile çalışma yapılmış herhangi bir etkisi bulunmamıştır[43]. Bilişsel rehabilitasyon ile ilgili çalışmalar yapıldı ise de bu hem yeterli değildir hem de çalışmalarla ilgili kimi zorluklar ortaya çıkmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda rehabilitasyonla en çok öğrenme ve bellek fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür. Varılan sonuç hastaya özgü stratejilerle günlük yaşamını daha rahat sürdürmesi yönünde olmuştur. Egzersiz ve yoganın kronik yorgunlukta ve kognitif yetilerde belirgin olumlu etkileri görülmüştür[44]. Ancak MS’de kognisyon yeni bir konudur, önemi gittikçe artmaktadır ve yeteri kadar çalışma yoktur.

TANI

Tanı için öncelikle MS düşündüren SSS tutulumu ile ilişkili klinik bulguların olması gerekmektedir. Tetkikler tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanı için yapılır. MS tanısını desteklemek için kranyal MRG mutlaka, spinal MRG gerekli durumlarda yapılır. BOS’ta

oligoklonal band (OKB) ve IgG indeksinin belirlenmesi MS tanısı için oldukça önemlidir.

Uygun yöntemle bakılırsa kesin MS hastalarının %90'ında BOS'ta OKB saptanır [45].

İlk kapsamlı tanı kriterleri 1965 yılında Schumacher ve ark. tarafından yayınlanmıştır. 1972 de McAlpine ve arkadaşları, 1976 da Rose ve arkadaşları, muhtemel ve olası multipl skleroz üzerinde tarifler yapmışlardır. 1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından yayınlanan kriterler, 2001'e kadar standart olarak kabul edilmiştir [46].

Tablo1. Poser kriterlerine göre MS klasifikasyonu (1983)

KESİN MS	OLASI MS
Klinik olarak kesin MS	Klinik olarak olası MS
A1: İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu. A2: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu	C1: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu. C2: Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu
Laboratuvar destekli kesin MS	C3: Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu
B1: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve bir BOS bulgusu	Laboratuvar destekli olası MS
B2: Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu	D1: İki atak ve BOS bulgusu
B3: Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu, bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu	

Not: Paraklinik bulgu: MRG veya nörofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu

BOS bulgusu: Ig G indeksi artışı veya Oligoklonal bant varlığı

2001 yılında McDonald öncülüğünde toplanan uluslararası panelde McDonald kriterleri olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirilip ve yayınlanmıştır [47]. Bu tanı kriterlerinde MRG'nin katkısı artırılarak, uyarılmış potansiyellerden görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış, progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir. 2005'de

uluslararası panel Polman öncülüğünde tekrar toplanıp, 4 yılda kriterlerle ilgili kanıta dayalı verileri değerlendirerek yeni bir revizyon yapmıştır [48].

Tablo2. Düzenlenmiş McDonald Kriterleri (2005)

Atak Sayısı	Objektif lezyon	Tanı için ilave bilgiler
2 veya daha fazla	2 veya daha fazla	İlave test gerekmiyor
2 veya daha fazla	1	MRG bulguları ile SSS' de yeni lezyon gelişmesi gerekir ya da MRG'de ≥ 2 MS ile uyumlu MS lezyonu ve BOS OKB (+) ya da yeni bir klinik atak
1	2 veya daha fazla	Tekrarlanan MRG'lerde yeni lezyon gelişmesi ya da 2. klinik atak
1	1	Tekrarlanan MRG'lerde yeni SSS bölgelerinde lezyon gelişimi ya da MRG'de ≥ 2 MS ile uyumlu MS lezyonu ve BOS OKB (+) Tekrarlanan MRG'lerde yeni lezyon gelişmesi ya da 2. klinik atak
0 (baştan itibaren progresif)	1 veya daha fazla	Bir yıldan beri hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden 3'ün 2'si 1. Pozitif beyin MRG (9 adet T2 lezyon ya da ≥ 4 T2 lezyon), pozitif VEP 2. Pozitif spinal kord MRG (≥ 2 fokal T2 lezyon) 3. Pozitif BOS

McDonald kriterleri 2010 yılında gözden geçirilerek, 2001 ve 2005 McDonald kriterlerinin özgüllüğü korunurken duyarlılığı artırılmış, zamanda ve mekanda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir. Klinik izole sendrom (KİS) iken kesin MS tanısı koyma imkanı kolaylaşmış, öyküdeki semptom MS ile uyumlu ve güvenilir ise objektif bulgu olarak kabul edilmiştir[49].

Tablo3. 2010 revize McDonald kriterleri

Atak Sayısı	Objektif lezyon	Tanı için ilave bilgiler
2 veya daha fazla	2 veya daha fazla	İlave test gerekmiyor
2 veya daha fazla	1	Mekanda dağılım kriterlerini karşılayan MRG bulgusu veya farklı tarafı tutan atağı bekle
1 atak	2 veya daha fazla	MRG takipleri veya 2. klinik atak
1 atak Monosemptomatik; Klinik izole sendromlar	1	Mekanda dağılım veya farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle ve zamanda dağılım veya 2. klinik atağı bekle
0 (baştan itibaren progresif)	1	1 yıllık progresyon ve aşağıdakilerden ikisi olmalı 1. MS için karakteristik bölgede ≥ 1 T2 lezyonu 2. Spinal kordda ≥ 2 veya daha fazla T2 lezyonu 3. Anormal BOS

Tanıda görüntüleme olarak beyin ve spinal kordun MRG incelemesi; diğer tanıların dışlanması, lezyonların yerleşimini ve niteliğini göstermesi açısından kolaylık sağlamış ve yaygın olarak günlük kullanıma girmiştir. MS tanısını destekleyen beyin MRG bulgularının zaman ve mekan içerisindeki dağılımlarında Barkhof ve arkadaşları ile Tintore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar esas alınmıştır [50,51].

Tablo4. MS'te MRG kriterleri (Barkoff, Tintore) (mekanda dağılım)

4 ana özelliğin 3'ünün bir arada olması gerekir.

1. Bir adet kontrast tutan lezyon veya T2 ağırlıklı kesitte dokuz adet hiperintens lezyon
2. En az bir infratentoryal lezyon
3. En az bir juksta-kortikal lezyon
4. En az üç periventriküler lezyon

Not: Bir omurilik lezyonu bir beyin lezyonu ile yer değiştirebilir.

Tablo5. MRG Takip kriterleri (zamanda dağılım)

(1) İlk MRG'nin klinik tablonun başlamasından üç ay ya da daha uzun bir süre sonra çekilmiş olması gerekmektedir. Eğer kontrast tutan lezyon tespit edilmiş ise yeterlidir. Eğer kontrast tutan lezyon yoksa tetkik üç ay sonra tekrar edilir. Sonrasında kontrast tutan lezyon varsa veya T2 ağırlıklı kesitte yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım için yeterlidir.

(2) Eğer ilk MRG klinik olaydan sonra üç ay geçmeden çekilmişse olaydan üç ay veya daha uzun bir süre sonra ikinci MRG çekilir. İkinci MRG'de kontrast tutan lezyon varsa bu anlamlıdır. Eğer ikinci MRG negatifse ikinciden üç ay sonra MRG tekrarlanır, kontrast tutan lezyon varsa veya T2 sekansta yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım için yeterlidir.

Şüphesiz bugün için MS tanısında en önemli parametre klinikten sonra MRG'dir. MS hastalarının %95'inde SSS'de MRG anormalliği mevcuttur. MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in MS) çalışma grubu 2015'te MS tanısında beyin ve spinal kord MRG'lerinin kullanımını optimize etmek için bir rehber yayınlamıştır[52,53].

Tablo6. McDonald 2010+2016 MAGNIMS (mekanda dağılım)

Beş lokalizasyondan en az ikisinde; T2 hiperintens ya da kontrast tutan, semptomatik/asemptomatik lezyon olması gerekir.

1. En az üç periventriküler lezyon
2. En az bir jukstakortikal- kortikal lezyon
3. En az bir posterior fossada lezyon
4. En az bir spinal kordda lezyon
5. En az bir optik sinirde lezyon

Tablo7. McDonald 2010+ MAGNIMS 2016 (zamanda dağılım)

1. İlk MRG' nin zamanından bağımsız izlemde yeni T2 lezyon varlığı
2. Eş zamanlı kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların varlığı

Multipl skleroz tanısı düşünülen hastalarda, BOS incelemesi özellikle IgG'ye ait oligoklonal bant (OKB) varlığını gösterdiği için çok önemlidir. Klinik kesin MS hastalarının %90'ında OKB varlığı gösterilmiştir. OKB hastalığın aktivitesi ve progresyon ile ilişkili değildir ve bir kez geliştiğinde kaybolmadan devam eder. OKB IgG artışından daha duyarlıdır. IgG indeksi aşağıda yazılı formülle hesaplanır [54].

$$IgG\ indeks i = \frac{BOS\ IgG / BOS\ albumin}{Serum\ IgG / Serum\ albumin} < 0,7$$

Uyarılmış potansiyeller (UP) patolojinin yerini duyu yollarında ileti hızını ölçerek saptamaya çalışır. MS'li hastalarda dört tip uyarılmış potansiyel kullanılır. Bunlar; görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potential: VEP), somatosensoryal uyarılmış potansiyeller (SEP), beyinsapı iştisel potansiyeller (BAEP) ve transkranyal magnetik stimulyasyonla (TMS) uyarılmış potansiyellerdir. Semptomu olan ancak lezyonu olmayan hastalarda UP ile klinik belirtiye kanıt sağlanır. En çok VEP kullanılır. Kesin MS'li hastalarda %83-97 arasında VEP anormallliği saptanmıştır. MS ya da izole optik nöritli hastalarda, VEP'te P100 dalga latansının uzaması optik sinir etkilenmesinin en önemli göstergesidir[55].

AYIRICI TANI

Merkezi sinir sisteminin farklı alanlarına ilişkin işlev kaybına yol açan, spontan olarak düzelebilen az sayıda nörolojik hastalık vardır. Bununla birlikte multipl sklerozun çarpıcı heterojenitesi yüzünden özellikle hastalığın ilk aktif yıllarında birçok hastalık multipl skleroza benzeyebilir[56].

Tablo8. MS' te ayırıcı tanı

İnflamatuvar hastalıklar Granülomatöz anjiitis Sistemik lupus eritematozus Sjögren hastalığı Behçet hastalığı Poliarteritis nodosa Paraneoplastik ensefalomiyelopatiler Akut disemine ensefalomiyelopati Postinfeksiyöz ensefalomiyelitler	İnfeksiyöz hastalıklar Lyme hastalığı İnsan T-hücre lenfotropik virus tip 1 infeksiyonu (HTLV-I) HIV infeksiyonu Progresif multifokal lökoensefalopati Nörosifiliz
Granülomatöz hastalıklar Sarkoidoz Wegener granülomatozu Lenfomatoid granülomatozis	Genetik miyelin hastalıkları Metakromatik lökodistrofi Adrenolökodistrofi
Diğer	Spinocerebellar bozukluklar Kraniovertebral anomaliler Vitamin B12 eksikliği

Nöropsikolojik Testler ve İlgili Beyin Alanları

1. Dikkat, Çalışma Belleği ve Bilgi İşleme Hızı Testleri

- Paced Auditory Serial Additional Test(PASAT); Frontal lob, limbik sistem.
- Sembol Sayı Modalitesi Testi(SDMT); Prefrontal alan, talamik alan, beyin parenkim alanı.
- Yüz Sembol Testi(faces symbol test)(FST); Fronto-parieto-okspital ağ.
- İşitsel Üçlü Harf Dizileri; Frontal lob.
- Sayı Dizisi Testi; Frontal lob, limbik sistem.
- Corsi Blokları Testi; Parietal lob, hipokampüs, ventrolateral prefrontal korteks.
- Görsel-İşitsel Sayı Dizileri Testi; Prefrontal alanlar, hipokampüs.
- İz sürme Testi(trail making test); Frontal lob.
- Renkli İz Sürme Testi; Frontal bölge işlevleri.

2. Öğrenme ve Bellek Testleri

- Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu(WMS-R); Hipokampüs, medial temporal loblar, diensefalik ve limbik yapılar.
- Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi; Temporal lob, hipokampüs, limbik sistem yapıları, frontal lob.
- Seçici Hatırlatma Testi(SRT); Hipokampüs, limbik sistem, frontal lob.
- 10-36 Uzamsal Bellek Testi(spatial memory test); parietal ob, temporal lob, hipokampüs.
- Brief Visuospatial Memory Test; Temporal lob, sağ superior frontal alan, talamik bölüm.
- İşitsel Sözel Öğrenme Testi; Sol hemisfer, temporal lob, hipokampüs.
- Sayı Dizisi Öğrenme Testi; Temporal lob, hipokampüs, limbik sistem, frontal lob.
- Rey Karmaşık Figür Testi; Temporal lob, hipokampüs, limbik sistem, parietal lob.
- California Sözel Bellek Testi; Hipokampüs, limbik sistem yapıları.

3. Yürütücü İşlevler Testleri

- Sözel Akıcılık Testleri; Frontal Lob.
- Stroop Testi; prefrontal alan, orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks.
- Wisconsin Kart Eşleme Testi; Sağ frontal lob, dorsolateral prefrontal korteks.
- Raven Standart Progresif Matrisler Testi; Sağ serebral hemisfer, frontal lob, parietal ob.
- Saat Çizme Testi; Frontal lob, parietal lob.
- Londra Kulesi Testi; Frontal lob, frontal-subkortikal ağ.

4. Görsel-Uzamsal İşlevler Testleri

- İřaretleme Testi; Sağ hemisfer, parietal lob.
- Benton izgi Yn Belirleme Testi; Sağ hemisfer, sağ parietal lob.
- Benton Yüz Tanıma Testi; Oksipital lob.

MACFIMS: SDMT, PASAT, BVMT-R, JLOT, COWAT, CVLT II, Delis-Kaplan Executive function System: Sorting test.

BRB-N: SDMT, PASAT, COWAT, Word List Test, SRT, 10-36 Spatial Recall Test.

BICAMS: SDMT, BVMT-R, CVLT II.



GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniğinde takip edilen 23 olgu klinik-radyolojik bulguları ile McDonald kriterlerini dolduran klasik MS olguları arasından çalışmaya dahil edildi. Hasta seçiminde bilgisayar kullanabilmeleri ve Beck Depresyon Skorlarının 17'nin altında olmasına dikkat edildi, hastaların hastalık süresi ve EDSS skoruna dikkat edilmedi.

Etik Kurul onaylı (28.11.2016 tarihli ve HNEAH-KAEK2016 /KK/110 onaylı) bu çalışmada donörlerin onayları alınarak çalışmaya ait gönüllü olur formu okutuldu ve imzaları alındı. MS hastalarının yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, EDSS, geçirmiş olduğu toplam atak sayısı, yıllık atak sayısı ve progresyon indeksi (EDSS/hastalık süresi) verileri kaydedildi. Sağlıklı olgular başağrısı yakınması ile gelen, nörolojik ve sistemik muayenesi normal olan, kranyal MR, tam kan sayımı ve geniş biyokimya incelemelerinde özellik olmayan poliklinik başvurularından seçildi.

Serum BDNF, CREB, melatonin ve orexin A düzeylerinin ELISA yöntemi ile ölçümü

Serumda Human Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Abbkine), Human Cyclic AMP Response element Binding Protein (CREB) (Abbkine), Human Orexin A (Shanghai Yehuda Biological Technology) ve human melatonin (Abbkine) düzeyleri üreticinin talimatları doğrultusunda ve çalışmaya dahil edilen olguların serum örneklerinde ölçüldü. Donör serumları çalışılncaya kadar -80°C'de saklandı.

Çalışma planı:

1. Doksan altı kuyucuklu spesifik antijen ile kaplı plaklara uygun şekilde hazırlanan standart (50 mikrolitre) ve örnekler (40 mikrolitre dilüent ve 10 mikrolitre serum örneği) eklendi.
2. Kırk beş dakika 37°C'de enkübe edildi.

3. Plaklar 5 defa 250 mikrolitre yıkama tamponu ile yıkandı.
4. Her kuyuya 50 mikrolitre HRP konjuge belirleyici (detection) antikor eklendi.
5. Otuz dakika 37⁰C’de inkübe edildi.
6. Plaklar 5 defa 250 mikrolitre yıkama tamponu ile yıkandı.
7. Her kuyuya 50 mikrolitre kromojen A ve 50 mikrolitre kromojen B eklendi.
8. On beş dakika 37⁰C’de inkübe edildi.
9. Her kuyuya 50 mikrolitre durdurma solüsyonu eklendi ve renk değişimi spektrofotometre cihazında 450 nm’de okundu. Değerlendirmeler pg/ml ve optik densite (OD) cinsinden yapıldı.

Nöropsikolojik Değerlendirme

Katılımcılar, Rao'nun BRB-N (Kısa Tekrarlı Nöropsikolojik Testler Bataryası) (başlangıç çizgisi) öncesi ve sonrası (6. ay) testi ile değerlendirildi.

BRB-N, sözel bellek edinimi (SRT-TL), gecikmeli sözel öğrenme (SRT-DL), görsel bellek edinimi (SPART-TL), gecikmeli görsel öğrenme (SPART-DL), sürekli dikkat ve bilgi işlem hızı [Paced Auditory Serial Addition Test-3 (PASAT)-3], Sembol Basamağı Modaliteleri Testi (SDMT) ve sözel akıcılık ve kategorik akıl yürütme Kontrollü Kelime Derneği Testi (COWAT)] gibi MS’e özel bozuklukları değerlendiren alt testleri içermektedir. Buna ek olarak, yürütücü işlevleri değerlendirmek için Stroop Color-Word Testi, motor fonksiyonlarını değerlendirmek için 9-delikli peg ve 25-ayak yürüme testleri, duygudurum değişikliklerini değerlendirmek için Beck Depresyon Envanteri uygulanmıştır.

Bilişsel Rehabilitasyon

Bilgisayar Destekli Bilişsel Rehabilitasyon (CCR), NOROSOFT Zihinsel Egzersiz Programına dayanmaktadır. NOROSOFT, dikkat, bellek, akıl yürütme, görsel ve sözel

görevler olmak üzere beş modülden oluşmaktadır. Hastalara haftada 5 gün 50 dakika egzersiz yapmaları istendi. Seanslarda, hastaların her bir modülde performans göstermesini sağlayan 20 dakikalık günlük egzersiz bölümüne ve her hasta için Rao'nun BRB-N skorlarına göre 30 dakikalık bir özel eğitimi mevcuttu. Haftalık takip için, hastalar, programın kurumsal arayüzü tarafından denetlendi. Her hasta aylık olarak değerlendirildi.

İstatistik

Çalışmaya dahil edilen MS hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarının serum BDNF, CREB, melatonin ve orexin A düzeyleri ANOVA ve Tukey'in post hoc testi ile karşılaştırıldı. Aynı parametrelerin rehabilitasyon öncesi ve sonrası değerleri ile nöropsikolojik testlerin rehabilitasyon öncesi ve sonrası değerleri Student t-testi ile karşılaştırıldı. Olguların yaş, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, EDSS, progresyon indeksi, toplam atak sayısı ve yıllık atak sayısı değerleri ile nöropsikolojik ve bilişsel testler veya serum BDNF, CREB, melatonin ve orexin A düzeyleri arasındaki olası korelasyonlar Pearson testi ile araştırıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

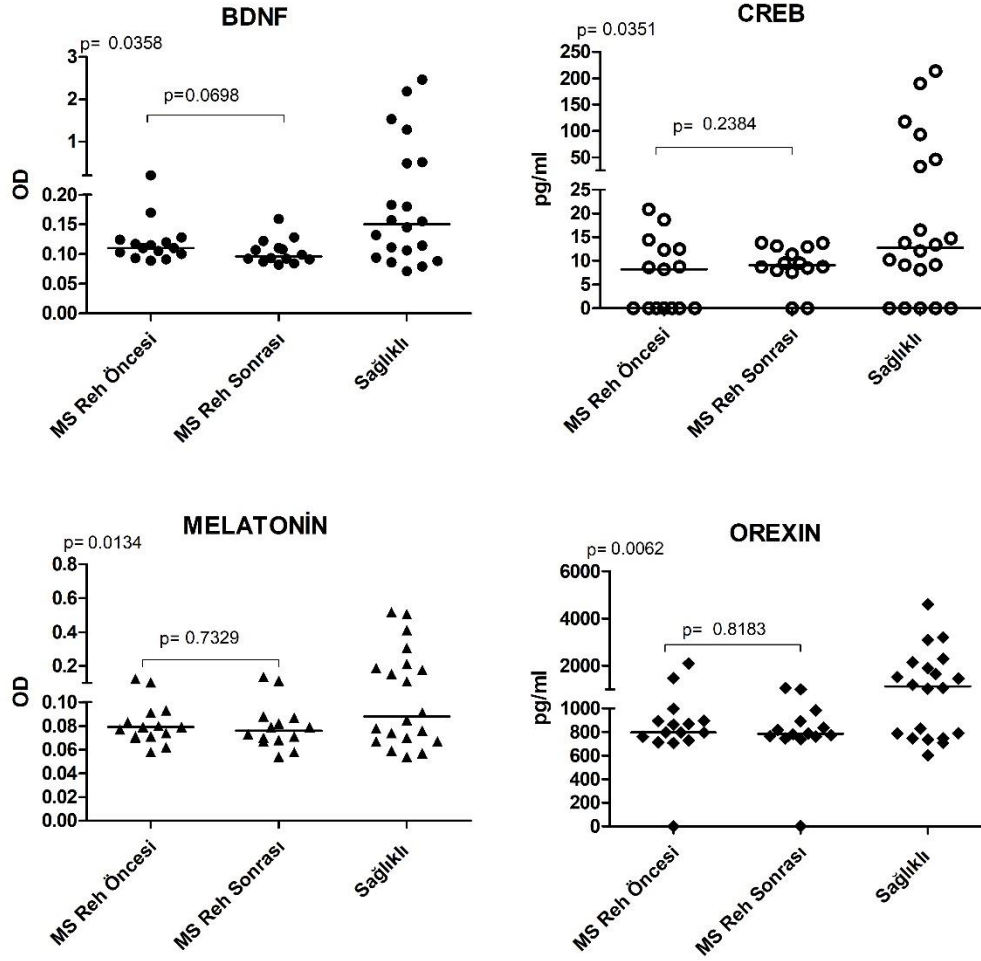
Kognitif rehabilitasyonun nöropsikolojik değerlendirme sonuçlarına etkisi

Ön planda bellek işlevlerinden sorumlu olan SRT-TL, SRT-DL, SPART-TL ve SPART-DL testlerinin rehabilitasyon öncesi ve sonrası skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Aynı şekilde motor işlevleri ölçen 9-delikli peg ve 25-ayak yürüme testleri ile duygudurumu değerlendiren Beck envanteri de rehabilitasyondan etkilenmemişti. PASAT ve Stroop testlerinin skorlarında rehabilitasyondan sonra anlamlı düzelme saptandı. COWAT testinin de rehabilitasyondan sonra istatistiksel anlamlılığa yakın düzeyde iyileştiği saptandı (Şekil 2).

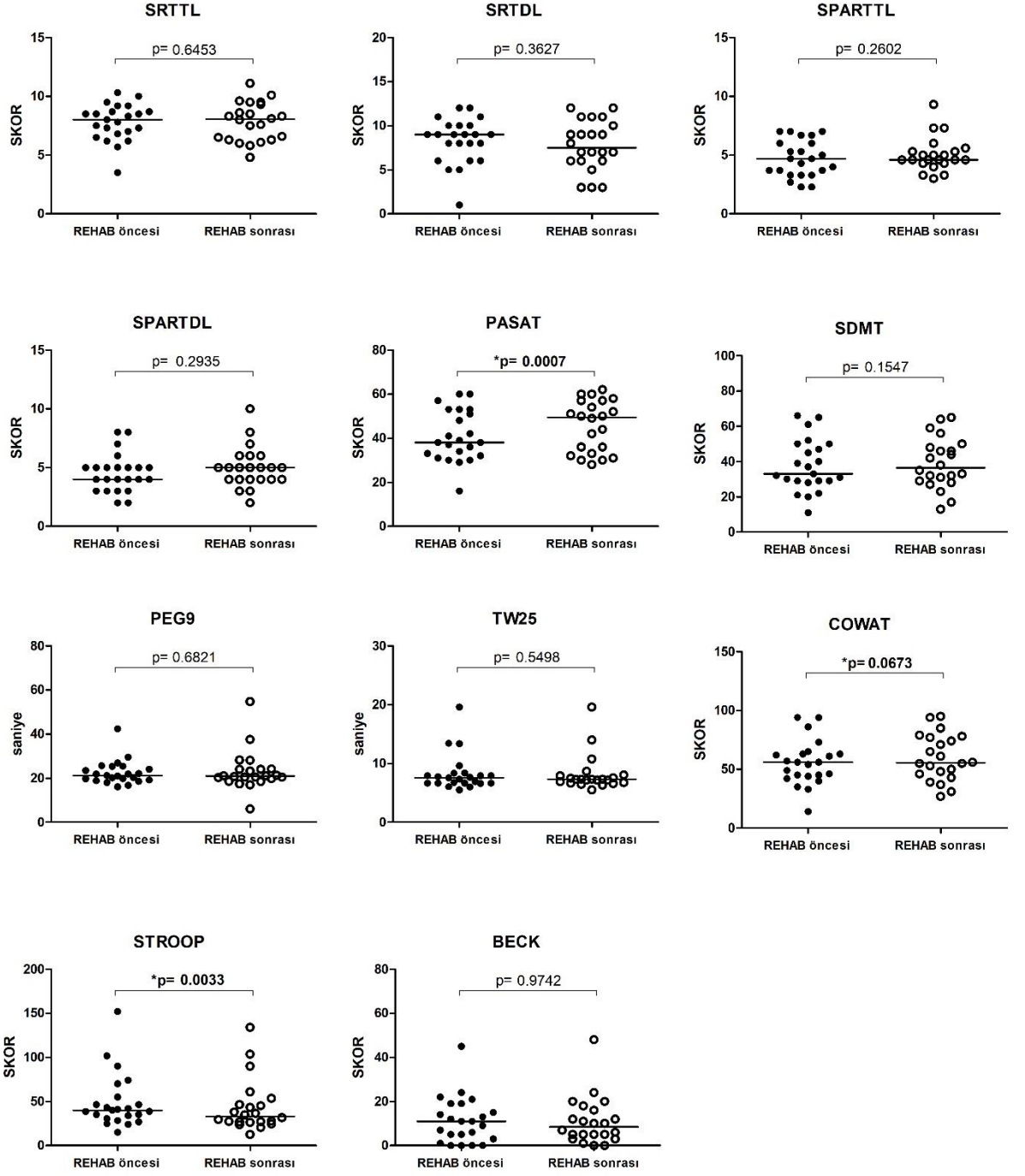
ELISA ve korelasyon sonuçları

RR-MS hastalarının nörorehabilitasyon öncesi ve sonrası alınan kan örnekleri ile sağlıklı kontrol grubu olgularının BDNF, CREB, melatonin ve orexin A düzeyleri değerlendirildi. Tüm hastaların bu protein düzeyleri sağlıklıdan düşük bulundu (sırasıyla; $p=0,0358$, $p=0,0351$, $p=0,0134$ ve $p=0,0062$) (şekil 1). Nörorehabilitasyondan etkilenmeyen bilişsel fonksiyonlar ile ilişkili olan bu proteinlerden sadece BDNF nin nörorehabilitasyondan sonra anlamlılığa yakın olarak düştüğü belirlendi ($p= 0.0698$). Oreksin, melatonin ve CREB değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı (Şekil 1). Pearson testi ile yapılan korelasyon çalışmalarında BDNF, CREB, oreksin ve melatonin düzeyleri ile MS olgularının klinik

parametreleri ve nöropsikolojik değerlendirme skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.



Şekil 1: Hasta grubu ve sağlıklılarda serum BDNF, CREB, melatonin ve orexin A düzeyleri. Panellerin sol üst köşelerindeki p değerleri ANOVA sonuçlarını, yatay çizgilerin üzerindeki p değerleri ise rehabilitasyon öncesi ve sonrası test skorlarının t testi ile elde edilen sonuçlarını göstermektedir.



Şekil 2: Rehabilitasyon (REHAB) öncesi ve sonrası nöropsikolojik değerlendirme skorlarının karşılaştırılması.

Tartışma

MS hastalarının bellek, dikkat ve frontal lob bilişsel alanlarının hastalığın seyri sırasında etkilendiği iyi bilinmektedir (57). Ayrıca iyi ve kötü seyirli MS hastalarının bilişsel bozulma sıklığı ve hızları arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır (58). Yürütücü işlevlerdeki bozukluklar, işlem hızı ve dikkat, beynin kortikal ve subkortikal alanlarını birbirine bağlayan bölgelerin yapısal hasarlarıyla ilişkilendirilmiştir (59,60). Daha önceki çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda MS hastaları, sözel ve görsel bellek, dikkat ve yürütücü işlevler de dahil olmak üzere çok çeşitli bilişsel işlevlerde eksiklikler göstermiştir. Sonuçlarımız MS'de bilişsel işlevlerle ilişkili beyin bölgelerinin etkilendiğini göstermektedir.

Bilgisayar destekli kognitif rehabilitasyon (CCR), geniş bir yelpazede değerlendirilen nöropsikolojik test skorlarını iyileştirir ve dolayısıyla MS hastalarının bilişsel işlev bozukluğunun rehabilitasyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır (61-63). Çalışmamızda PASAT-3, COWAT ve Stroop test skorlarındaki düzelme sözel ve görsel hafıza testi puanlarında gözlenenlerden de daha belirgindi. Özellikle Stroop ve PASAT test skorları CCR uygulaması sonrasında önemli ölçüde gelişerek MS olgularındaki kognitif bozulma eğilimini tersine çevirmiş gibi görünmektedir. Benzer şekilde CCR sonrası PASAT ve Stroop test skorlarının iyileşme eğilimi daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (61-65).

PASAT-3, COWAT ve Stroop testleri, yürütücü işlevlerin aracı olduğu bilinen sürekli dikkat, bilgi işlem hızı, sözel akıcılık ve kategorik akıl yürütmeyi değerlendirmektedir (66-68). CCR tarafından uyarılan düzelme paterni, beynin yürütücü işlev bölgelerinin adaptif iyileşme aktivitesinin daha kuvvetli olması ile ilişkili olabilir (60). Ya da bu bölgeler daha yüksek bilişsel rezerve sahip olmaları sebebiyle rehabilitasyondan daha hızlı yararlanmış olabilirler. Sonuç olarak, MS hastaları nörobilişsel rehabilitasyona cevap verebilecek ciddi bilişsel eksiklikler gösterebilir. CCR'nin uzun dönem etkileri ve MS hastaları için en ideal bilişsel rehabilitasyon yöntemlerinin neler olduğu daha fazla ve uzun süreli çalışmalarla

araştırılmalıdır.

Çalışmamızın ikinci aşamasında, bilgisayar temelli rehabilitasyonun kognitif işlemleri düzeltme mekanizmalarının aydınlatılması ve kognitif rehabilitasyon tedavisine yanıtıllığı öngörebilecek biyobelirteçlerin tanımlanması hedeflendi. Bu amaçla, kognitif işlevler, nöroprotektif işlevler ve sinaptik plastisite ile olan ilişkisi gösterilmiş olan, çeşitli nörorehabilitasyon çalışmalarında tedaviye yanıtıllık ile ilişkili olduğu bulunmuş ve MS hastalığının fizyopatolojisi ile ilişkisi gösterilmiş dört önemli mediyatör molekül (CREB, BDNF, oreksin ve melatonin) seçildi. Çeşitli çalışmalarda önemli olarak bulunan CREB ve BDNF moleküllerinin aynı yollar tarafından paylaşılan ve beraber etkinleşebilen moleküller olduklarının saptanmasıdır. Ayrıca uyku işlevleri ile ilişkili olduğu bilinen melatonin ve oreksinin CREB ve BDNF moleküllerini etkinleştirici rolleri olduğu belirlenmiştir (69-72).

Nörodejeneratif hastalıklarda BDNF'nin düzeylerinin düşük olması ile kognitif yıkım arasında ilişki olduğu ve kognitif işlevlerdeki yıkımı durduran tedavi yöntemlerinin uygulanmasıyla nöropsikolojik testlerdeki düzelmeye paralel olarak BDNF düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir(73). Ayrıca sık kullanılan bir nörorehabilitasyon yöntemi olan tekrarlayıcı transkranyal manyetik stimülasyon yönteminin iskemik serebrovasküler olaya bağlı nöronal hasarda BDNF/TrkB yolağını aktive ederek nörojenezi etkinleştirdiği bilinmektedir (73,74).

Fosforile olan ve olmayan CREB molekülünün hipokampal ekspresyon düzeylerinin nöronal hasarlanma ile seyreden iskemik olaylarda azaldığı ve bu azalmanın kognitif işlevlerdeki bozulmayla bağıntılı olduğu saptanmıştır (75). Nörorehabilitasyon işlemleri sırasında CREB düzeylerinin yükseldiği ve buna paralel olarak kognitif işlevlerde de iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu iyileşmenin CREB tarafından uyarılan apoptoz ve oksidatif stres önleyici mekanizmaların nöron koruyucu etkileri ile olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (75,76).

Uyku işlevlerinin düzenlenmesi ile yakından ilişkili olan melatonin ve oreksinin de başta bellek olmak üzere çeşitli kognitif işlevleri, sinaptik plastisiteyi ve nöroprotektif işlevleri düzenlediği bilinmektedir. Önemli olarak melatoninin BDNF ekspresyonunu etkinleştirerek kognitif işlevleri etkilediği ve ayrıca bu molekülün inflamasyonu baskılayıcı ve myelin yıkımını engelleyici işlevleri olduğu da bilinmektedir (77-84).

MS olgularında biyobelirteç adayı olarak belirlediğimiz moleküllerden BDNF, melatonin ve oreksinin düzeylerinin hastalık seyri sırasında azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (85-87). Öte yandan CREB molekülünün serum düzeyleri ile ilişkili bir çalışma bulunmamaktadır. MS hastalığının erken dönemlerinde kognitif işlevlerde bozulmayla, BDNF düzeylerindeki düşüşün beraber seyrettiği gösterilmiştir. MS'in deneysel hayvan modeli çalışmasında, oreksinin uygulamasının anti-inflamatuar etkiyle hastalığın klinik ve immünolojik parametrelerinde düzelme sağladığı bildirilmiştir (88).

Çalışmamızda biyobelirteç adayı olarak belirlediğimiz dört molekülün de düzeylerinin sağlıklı kontrol olgularına göre anlamlı düzeyde azaldığı saptandı. Bu bulgu BDNF, CREB, melatonin ve oreksinin MS patogenezi ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmaları destekler niteliktedir. Ayrıca bellek ve yürütücü işlevler başta olmak üzere kognitif işlevleri belli düzeyde etkilenmiş MS olgularında düzeylerinin düşmüş olması, bu mediyatör moleküllerin normal kognisyondaki rolünü pekiştirmektedir. Uyku bozukluğu ve MS patogenezi arasındaki ilişki uzun yıllardan beri çalışılmakta olan ve iyi bilinen bir konudur (89). Normal uyku işlevlerinin yürütülmesini sağlayan melatonin ve oreksinin düzeylerinin MS olgularında düşük saptanması, MS-uyku bozukluğu birlikteliğini bir defa daha göstermiştir. İmmünsüpresif ve nöroprotektif özellikleri olduğu bilinen melatonin ve oreksinin düzeylerinin düşük olmasının, MS hastalığının gelişmesine sebep olması mümkündür.

CREB molekülünün myelin yapımını baskılayıcı ve MS patogenezinde önemli rolü olduğu bilinen Th17 tipi bağışıklık yanıtlarını arttırıcı özellikleri olduğu bilinmektedir

(90,91). Buna rağmen MS olgularında CREB düzeylerinin düşük saptanmasının çelişkili bir bulgu olduğu düşünülebilir. Ancak bu değişikliğin myelin yıkımını engelleyici ve myeline karşı olan bağışıklık sistemi saldırısını engelleyici olarak, kompensasyon amaçlı bir düzeltici mekanizma oluşturmaları mümkündür.

Çalışmamızın bir diğer önemli sonucu CREB, BDNF, melatonin ve oreksinin kognitif rehabilitasyon öncesi ve sonrası düzeyleri arasında fark olmaması ve bu düzeylerle MS olgularının klinik parametreleri ve nöropsikolojik test sonuçları arasında korelasyon saptanmamasıdır. Bu sonuçlar, MS ve kognitif işlevlerle ilişkili olarak seçilen dört mediyatör molekülün serum düzeylerinin MS olgularının kognitif değişimlerini yansıtmadığını ve dolayısıyla bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir. Bu sebeple farklı yöntemsel yaklaşımlarla (örneğin mikroyarray ile rehabilitasyon öncesi ve sonrası mRNA ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması), yeni biyobelirteç adaylarının belirlenmesinin daha doğru bir yaklaşım olacağı düşünülebilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları olarak olası biyobelirteç düzey ölçümlerinin beyin-omurilik sıvısı yerine serumda yapılması, rehabilitasyon süresi izlem süresinin kısa olması ve belirgin ekspresyon değişikliği için yeterli zaman geçmemiş olması sayılabilir. Ek olarak melatonin ve oreksinin düzeyleri düşük olarak saptanan MS olgularının uyku çalışmalarının da yapılması ve uyku bozuklukları ile CREB, BDNF, oreksinin ve melatonin düzeyleri arasında olabilecek bağlantıların araştırılması yararlı sonuçlar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda bilgisayar temelli kognitif rehabilitasyonun ön planda yürütücü işlevler olmak üzere, kognitif işlevler üzerinde yararlı etkileri olabileceğini düşündüren bulgular saptanmıştır. İncelediğimiz dört kognisyon ile ilişkili molekülün MS olgularında baskılanmış olması, nöroproteksiyon ve sinaptik plastisite işlevlerinden sorumlu yolların MS gelişiminde ve seyrinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. CREB ve

BDNF'nin elemanı olduğu yolakların diğerk moleküllerinin incelenmesinin, MS'de kognisyon bozulması ile ilgili yeni ipuçları sağlaması mümkündür.



ÖZET

Multipl skleroz(MS), merkezi sinir sisteminin ak maddede yineleyici ya da ilerleyici, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, kronik, inflamatuvar ve dejeneratif bir hastalıdır. MS olgularının önemli kısmında nöropsikolojik testlerle saptanabilen hafif, orta veya ağır kognitif yıkımın gerçekleştiği, bellek ve yürütücü işlevlerin özellikle etkilendiği bilinmektedir. Öğrenme sürecinde transkripsiyon faktörlerine eşlik eden çok kritik eş-uyarıcılardan (koaktivatörlerden) biri de CREB (cAMP-response element-binding protein) ve onu bağlayan bir bağlayıcı protein olan Stoplazmik Adenilasyon Element Bağlayıcı Protein (CBEP)dir. Kendisi de bir histon asetilaz olan bu protein kromatinin yeniden şekillendirilmesine yol açmaktadır. CREB'nin nöronal plastisiteyi kontrol ettiği artık çok iyi bilinen bir durumdur. Bilindiği gibi CBEP genindeki bir arıza da (Rubinstein-Taybi Sendromu) uzun süreli hafızanın gerçekleşmemesi ve öğrenme sürecinin bozulmasına yol açmaktadır. Özel yazılımlarla yapılan nörokognitif rehabilitasyon çalışmalarının bellek işlevlerinde düzelmeye yol açtığı ve bu düzelmeye paralel olarak periferik kanda bellek proteinlerinin, nörotrofik faktörlerin ve nörotransmitterlerin düzeylerinin değiştiği bilinmektedir. MS olgularında ise nörokognitif rehabilitasyonun kognitif yıkımı önleyici etkisi ve rehabilitasyonla ifadesi değişen moleküllerle ilgili olarak yapılmış çok az çalışma vardır. Bu projede MS hastalığında gözlenen nörokognitif tutulumda nörotrofik faktör ve nörotransmitterlerin nasıl bir rol oynadığını ortaya koyarak olası yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi hedeflenmiştir. MS tanısı ile takipli 23 hasta Rao'nun BRB-N (Kısa Tekrarlı Nöropsikolojik Testler Bataryası) (başlangıç çizgisi) öncesi ve sonrası (6. ay) testi ile değerlendirildi. Gönüllülerden alınan kan ile hastaların rehabilitasyon öncesi ve 6 ay sonraki kanlarında BDNF, CREB, Human Orexin A ve Human Melatonin bakılmıştır. Sonuç olarak bilgisayar temelli kognitif rehabilitasyonun kognitif işlevler üzerinde yararlı etkileri olabileceğini düşündüren bulgular saptanmıştır. İncelediğimiz dört kognisyon ile ilişkili molekülün MS olgularında baskılanmış olması nöroproteksiyon ve sinaptik plastisite

işlevlerinden sorumlu yolakların MS gelişiminde ve seyrinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür.



ÖZET(İNGİLİZCE)

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory and degenerative disease of the central nervous system characterized by recurrent or progressive, demyelination and axonal damage in white matter. It is known that the memory and executive functions of mild, moderate or severe cognitive decline, which can be detected by neuropsychological tests, are particularly influential in the majority of MS cases. One of the most critical co-stimulators (coactivators) that accompany the transcription factors in the learning process is the CREP (cAMP-response element-binding protein) and the binding protein that binds it is the Stoplasmic Adenylation Element Binding Protein (CBEP). This protein, which is itself a histone acetylase, leads to reshaping of chromatin. It is now well known that CREB controls neuronal plasticity. As is well known, a breakdown in the CBEP gene (Rubinstein-Taybi syndrome) leads to the failure of long-term memory and deterioration of the learning process. It is known that neurocognitive rehabilitation studies made with special software lead to improvement in memory functions, and that the peripheral kanda memory proteins, neurotrophic factors and neurotransmitter levels change in parallel with this improvement. In MS cases, there are very few studies about the effects of neurocognitive rehabilitation on cognitive decay and rehabilitation and altered molecules. In this project, it is aimed to determine the role of neurotrophic factor and neurotransmitters in neurocognitive involvement in MS and to identify possible new biomarkers. Twenty-three patients who were admitted with MS diagnosis were evaluated by Rao's test before and after BRB-N (short recurrent neuropsychological test battery) (baseline). BDNF, CREB, Human Orexin, and Human Melatonin were examined before and 6 months after rehabilitation. In conclusion, findings suggest that computer-based cognitive rehabilitation may have beneficial effects on cognitive functions. The suppression of the four cognition-related molecules studied in MS cases suggests that pathways responsible for neuroprotection and synaptic plasticity functions may play a role in the development and progression of MS.

REFERANSLAR

1. Bar-Or, A., et al., *Molecular pathogenesis of multiple sclerosis*. Journal Of Neuroimmunology, **100**(1): p. 252-259, 1999.
2. Ollivier, C.P., *De la moelle épinière et de ses maladies*. Crevot, 1824.
3. Kumral, K. and Oktar N. *MS Özel Sayısı*. Ege Üniversitesi Nöroloji Bilimler Dergisi, **11**. 1994.
4. Miller, A., Lublin, F., and Coyle, P. *Diagnosis and differential diagnosis*. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. Ed. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK, Martin Dunitz Ltd London and New York, p. 55-102. 2003.
5. Compston, A., Lassmann H., and McDonald I., *The story of multiple sclerosis*. McAlpine's Multiple Sclerosis. 3rd ed. London: Churchill Livingstone. 1998.
6. Azzimondi, G., et al., *Multiple sclerosis with very late onset: report of six cases and review of the literature*. European Neurology, **34**(6): p. 332-336. 1994.
7. Weinshenker, B.G., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability*. Brain, **112**(1): p. 133-146. 1989.
8. Mayr, W., et al., *Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985–2000*. Neurology, **61**(10): p. 1373-1377. 2003.
9. Whetten-Goldstein, K., et al., *A comprehensive assessment of the cost of multiple sclerosis in the United States*. Multiple Sclerosis Journal, **4**(5): p. 419-425. 1998.
10. Oksenberg, J.R. and Barcellos L.F., *The complex genetic aetiology of multiple sclerosis*. Journal of Neurovirology, **6**(2): p. S10. 2000.
11. Kurtzke, J., Delasnerie-Lauprêtre N., and Wallin M., *Multiple sclerosis in North African migrants to France*. Acta Neurologica Scandinavica, **98**(5): p. 302-309. 1998.
12. Börü, Ü.T., et al., *Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey*. Neuroepidemiology, **27**(1): p. 17-21. 2006.
13. Oksenberg, J.R. and Barcellos L.F., *The complex genetic aetiology of multiple sclerosis*. Journal Of Neurovirology, **6**(2): p. S10. 2000.
14. Lincoln, M.R., et al., *Epistasis among HLA-DRB1, HLA-DQA1, and HLA-DQB1 loci determines multiple sclerosis susceptibility*. Proceedings Of The National Academy Of Sciences, **106**(18): p. 7542-7547. 2009.
15. Jadidi-Niaragh F. and Mirshafiey A., *Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis*. Scandinavian Journal Of Immunology, **74**(1): p. 1-13. 2011.
16. Touil, T., et al., *Pathophysiology of interleukin-23 in experimental autoimmune encephalomyelitis*. Drug News Perspect, **19**(2): p. 77-83. 2006.
17. Scoville WB, Milner B: Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psych, 20:11-21. 1957.
18. Brunelli M, Castellucci V, Kandel ER: Synaptic facilitation and behavioral sensitization in Aplysia: Possible role of serotonin and cyclic AMP. Science , 194:1178-1181. 1976.
19. Castellucci VF, Kandel ER, Schwartz JH, Wilson FD, Nairn AC, Greengard P: Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in Aplysia. Proc Natl Acad Sci USA, 77:7492-7496. 1980.
20. Montarolo PG, Goelet P, Castellucci VF, Morgan J, Kandel ER, Schacher S: a critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in Aplysia. Science, 234:1249-1254. 1986.
21. Sharma SK, Bagnall MW, Sutton MA, Carew TJ. Inhibition of calcineurin facilitates the induction of memory for sensitization in Aplysia: requirement of mitogen-activated protein kinase. Proc Natl Acad Sci USA, 100:4861-4866. 2003.
22. Montminy M. Transcriptional regulation by cyclic AMP. Annu Rev Biochem, 66:807-822. 1997.

23. Martin KC, Michael D, Rose JC, Barad M, Casadio A, Zhu H, Kandel ER. MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in *Aplysia*. *Neuron*, 18:899-912. 1997.
24. Guan Z, Kim JH, Lomvardas S, Holick K, Xu S, Kandel ER, Schwartz JH. p38 MAP kinase mediates both short term and long term synaptic depression in *Aplysia*. *J Neurosci*, 23:7317-7325. 2003.
25. Michael D, Martin KC, Seger R, Ning M-M, Baston R, Kandel ER. Repeated pulses of serotonin required for long term facilitation activate mitogen-activated protein kinase in sensory neurons in *Aplysia*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:1864-1869. 1998.
26. Richter JD. Cytoplasmic polyadenylation in development and beyond. *Microbiol Mol Biol Rev*, 63:446-456. 1999.
27. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S: Cognitive dysfunction in early onset multiplesclerosis a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*, 58:1602-1606. 2001.
28. Zarei M, Chandran S, Compston A, Hodges J. Cognitive presentation of multiple sclerosis: Evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;74:872-7. 2003.
29. Ruchkin, D.S., et al., *Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis*. *Brain*. **117**(2): p. 289-305. 1994.
30. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Impact on employment and social functioning. *Neurology*.41:692-696. 1991.
31. Honarmand K, Akbar N, Kou N, Feinstein A. Predicting employment status in MS patients: the utility of the MS functional composite. *J Neurol*, 258:244-249. 2011.
32. Gadea, M., et al., *Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Brain*. **127**(1): p. 89-98. 2004.
33. Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, Iannucci G, Santuccio G, Possa F and Comi G. Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 21(2):402-8. 2000.
34. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 63:89-93. 2004.
35. Paulesu E, Perani D, Fazio F, et al. Functional basis of memory impairment in multiple sclerosis: A[18F]FDG PET study. *Neuroimage*. 4:87-96. 1996.
36. Benedict R, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol*. 61:226-30. 2004.
37. Mathiesen HK, Jonsson A, Tscherning T, Hanson LG, Andresen J, Blinkenberg M, et al. Correlation of global N-Acetyl Aspartate with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Arc Neurol*. 63:533-6. 2006.
38. Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, et al. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 68:157-61. 2000.
39. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol*. 48:885-92. 2000.
40. Drake MA, Carra A, Allegri RF, Luetic G. Differential patterns of memory performance in relapsing, remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol India*. 54(4):370-6. 2006.

41. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 53:1698-704. 1999.
42. Parry AM, Scott RB, Palace J, Smith S, Matthews PM. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain*. 126(Pt 12):2750- 60. 2003.
43. Lovera J, Bagert B, Smoot K, Morris CD, Frank R, Bogardus K, Wild K, Oken B, Whitham R, Bourdette D. Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis a randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler*. 13:376-385. 2007.
44. Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology*. 62:2058-64. 2004.
45. Boz, C., *Multipl Skleroz: Tanı Kriterleri*. Temel ve Klinik Nöroimmunoloji, ed. R. Karabudak. 2013.
46. Poser, C.M., et al. *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. *Annals of Neurology*. 13(3): 227-231. 1983.
47. McDonald, W.I., et al. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. *Annals of Neurology*. 50(1): 121-127. 2001.
48. Polman, C.H., et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. *Annals of Neurology*. 58(6): 840-846. 2005.
49. Polman, C.H., et al.: *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. *Annals of Neurology*. 69(2): 292-302. 2011.
50. Barkhof, F., et al. *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. *Brain: A Journal of Neurology*. 120(11): 2059-2069. 1997.
51. Tintoré, M., et al. *Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. *American Journal of Neuroradiology*. 21(4): 702-706. 2000.
52. Rovira, À., et al. *Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis [mdash] clinical implementation in the diagnostic process*. *Nature Reviews Neurology*. 11(8): 471-482. 2015.
53. Filippi, M., et al. *MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines*. *The Lancet Neurology*. 15(3): 292-303. 2016.
54. Tumani, H. *Beyin omurilik sıvısı ve beyin bariyerleri*. Temel ve Klinik Nöroimmunoloji, ed. Karabudak R. 2013.
55. Kıyhoğlu, N. *Multiple Sklerozda Tanısal Testler:Uyarılmış Potansiyeller*. Temel ve Klinik Nöroimmunoloji, ed. Karabudak R. 2013.
56. Eraksoy, M. and Demir G.A. *Merkezi Sinir Sisteminin Miyelin Hastalıkları*. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji, ed. A.E. Öge. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 603-628. 2011.
57. Mesaros S, Rovaris M, Pagani E, et al. A magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study of regional gray matter atrophy in patients with benign multiple sclerosis. *Arch Neurol*; 65 (9): 1223-1230. 2008.
58. Gajofatto A, Turatti M, Bianchi MR, et al. Benign multiple sclerosis: physical and cognitive impairment follow distinct evolutions. *Acta Neurol Scand*; 133 (3): 183-191. 2006.
59. Bester M, Lazar M, Petracca M, et al. Tract-specific white matter correlates of fatigue and cognitive impairment in benign multiple sclerosis. *J Neurol Sci*; 330 (1-2): 61-66. 2013.
60. Rocca MA, Valsasina P, Ceccarelli A, et al. Structural and functional MRI correlates of Stroop control in benign MS. *Hum Brain Mapp*; 30 (1): 276-290. 2009.

61. Brissart H, Leroy M, Morele E, Baumann C, Spitz E, Debouverie M. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Neurocase*; 19 (6): 553-565. 2013.
62. Pérez-Martín MY, González-Platas M, Eguía-Del Río P, Croissier-Elías C, Jiménez Sosa A. Efficacy of a short cognitive training program in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*; 13: 245-252. 2017.
63. Güçlü Altun İ, Kirbaş D, Altun DU, et al. The Effects of Cognitive Rehabilitation on Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients. *Noro Psikiyatr Ars*; 52 (2): 174-179. 2015.
64. Cerasa A, Gioia MC, Valentino P, et al. Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabil Neural Repair*; 27 (4): 284-295. 2013.
65. Mattioli F, Stampatori C, Zanotti D, Parrinello G, Capra R. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*; 288 (1-2): 101-105. 2010.
66. Hansen S, Muenssinger J, Kronhofmann S, Lautenbacher S, Oschmann P, Keune PM. Cognitive screening in Multiple Sclerosis: the Five-Point Test as a substitute for the PASAT in measuring executive function. *Clin Neuropsychol*; 31 (1): 179-192. 2017.
67. Ferreira NV, Cunha PJ, da Costa DI, et al. Association between functional performance and executive cognitive functions in an elderly population including patients with low ankle-brachial index. *Clin Interv Aging*; 10: 839-846. 2015.
68. Shelton AL, Cornish KM, Kraan CM, et al. Executive Dysfunction in Female FMR1 Premutation Carriers. *Cerebellum*; 15 (5): 565-569. 2016.
69. Klein AB, Jennum P, Knudsen S, Gammeltoft S, Mikkelsen JD. Increased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with narcolepsy. *Neurosci Lett*. 7;544:31-5. 2013.
70. Peng C, Hong X, Chen W, Zhang H, Tan L, Wang X, Ding Y, He J. Melatonin ameliorates amygdala-dependent emotional memory deficits in Tg2576 mice by up-regulating the CREB/c-Fos pathway. *Neurosci Lett*. 638:76-82. 2017.
71. Guo Y, Feng P. OX2R activation induces PKC-mediated ERK and CREB phosphorylation. *Exp Cell Res*. 318(16):2004-13. 2012.
72. Zhang G, Zhang T, Li N, Wu L, Gu J, Li C, Zhao C, Liu W, Shan L, Yu P, Yang X, Tang Y, Yang GY, Wang Y, Sun Y, Zhang Z. Tetramethylpyrazine nitron activates the BDNF/Akt/CREB pathway to promote post-ischaemic neuroregeneration and recovery of neurological functions in rats. *Br J Pharmacol*. 175(3):517-531. 2018.
73. Alvarez XA, Alvarez I, Iglesias O, Crespo I, Figueroa J, Aleixandre M, Linares C, Granizo E, Garcia-Fantini M, Marey J, Masliah E, Winter S, Muresanu D, Moessler H. Synergistic Increase of Serum BDNF in Alzheimer Patients Treated with Cerebrolysin and Donepezil: Association with Cognitive Improvement in ApoE4 Cases. *Int J Neuropsychopharmacol*. pii: pyw024. 2016.
74. Hansen PE, Videbech P, Clemmensen K, Sturlason R, Jensen HM, Vestergaard P. Repetitive transcranial magnetic stimulation as add-on antidepressant treatment. The applicability of the method in a clinical setting. *Nord J Psychiatry*. 58(6):455-7. 2004.
75. Lin R, Lin Y, Tao J, Chen B, Yu K, Chen J, Li X, Chen LD. Electroacupuncture ameliorates learning and memory in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and promoting p-CREB expression in the hippocampus. *Mol Med Rep*. 12(5):6807-14. 2015.
76. Wang X, Chen A, Wu H, Ye M, Cheng H, Jiang X, Wang X, Zhang X, Wu D, Gu X, Shen F, Shan C, Yu D. Enriched environment improves post-stroke cognitive impairment in mice by potential regulation of acetylation homeostasis in cholinergic circuits. *Brain Res*. 1650:232-242. 2016.

77. Chen BH, Park JH, Lee TK, Song M, Kim H, Lee JC, Kim YM, Lee CH, Hwang IK, Kang IJ, Yan BC, Won MH, Ahn JH. Melatonin attenuates scopolamine-induced cognitive impairment via protecting against demyelination through BDNF-TrkB signaling in the mouse dentate gyrus. *Chem Biol Interact.* 285:8-13. 2018.
78. Ogłodek EA, Just MJ, Szromek AR, Araszkiewicz A. Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity. *Pharmacol Rep.* 68(5):945-51. 2016.
79. Alzoubi KH, Mayyas FA, Mahafzah R, Khabour OF. Melatonin prevents memory impairment induced by high-fat diet: Role of oxidative stress. *Behav Brain Res.* 336:93-98. 2018.
80. Zhang S, Wang P, Ren L, Hu C, Bi J. Protective effect of melatonin on soluble A β 1-42-induced memory impairment, astrogliosis, and synaptic dysfunction via the Musashi1/Notch1/Hes1 signaling pathway in the rat hippocampus. *Alzheimers Res Ther.* 8(1):40. 2016.
81. Talaei SA, Azami A, Salami M. Developmental effect of light deprivation on synaptic plasticity of rats' hippocampus: implications for melatonin. *Iran J Basic Med Sci.* 19(8):899-909. 2016.
82. Mavanji V, Butterick TA, Duffy CM, Nixon JP, Billington CJ, Kotz CM. Orexin/hypocretin treatment restores hippocampal-dependent memory in orexin-deficient mice. *Neurobiol Learn Mem.* 146:21-30. 2017.
83. Ardeshiri MR, Hosseinmardi N, Akbari E. The effect of orexin 1 and orexin 2 receptors antagonisms in the basolateral amygdala on memory processing in a passive avoidance task. *Physiol Behav.* 174:42-48. 2017.
84. Park KB, Weon H. Orexin receptors mediate long-term depression of excitatory synaptic transmission in the spinal cord dorsal horn. *Neurosci Lett.* 660:12-16. 2017.
85. Prokopova B, Hlavacova N, Vlcek M, Penesova A, Grunnerova L, Garafova A, Turcani P, Kollar B, Jezova D. Early cognitive impairment along with decreased stress-induced BDNF in male and female patients with newly diagnosed multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 302:34-40. 2017.
86. Oka Y, Kanbayashi T, Mezaki T, Iseki K, Matsubayashi J, Murakami G, Matsui M, Shimizu T, Shibasaki H. Low CSF hypocretin-1/orexin-A associated with hypersomnia secondary to hypothalamic lesion in a case of multiple sclerosis. *J Neurol.* 251(7):885-6. 2004.
87. Dokoohaki S, Ghareghani M, Ghanbari A, Farhadi N, Zibara K, Sadeghi H. Corticosteroid therapy exacerbates the reduction of melatonin in multiple sclerosis. *Steroids.* 128:32-36. 2017.
88. Fatemi I, Shamsizadeh A, Ayoobi F, Taghipour Z, Sanati MH, Roohbakhsh A, Motevalian M. Role of orexin-A in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 291:101-9. 2016.
89. Veauthier C, Paul F. Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. *Sleep Med.* 15(1):5-14. 2014.
90. Jana M, Ghosh S, Pahan K. Upregulation of Myelin Gene Expression by a Physically-Modified Saline via Phosphatidylinositol 3-Kinase-Mediated Activation of CREB: Implications for Multiple Sclerosis. *Neurochem Res.* 43(2):407-419. 2018.
91. Hernandez JB, Chang C, LeBlanc M, Grimm D, Le Lay J, Kaestner KH, Zheng Y, Montminy M. The CREB/CRTC2 pathway modulates autoimmune disease by promoting Th17 differentiation. *Nat Commun.* 6:7216. 2015.

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışmada, Haydarpaşa Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği MS Birimi'nde yapılacaktır. MS Biriminde Multipl Skleroz (MS- bağışıklık sisteminin sinir sistemi üzerine hasarı) tanısı ile takip edilen hastaların kan örneklerinden tanı ve tedavide yol gösterici olabilecek immünolojik parametrelere çalışmamızda yer alan yardımcı araştırmacının bağlı bulunduğu merkez olan İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü'nde bakılacaktır.

Çalışma kapsamında sizin sağ ya da sol ön kolunuzdan 10 (on) mililitre kadar venöz (kirli) kan alınacaktır. Bu kan alma işlemi muhtemelen birinci defada, az bir ihtimalde olsa ikinci denemede olabilir. Kan alımı sırasında az da olsa bir ağrı duyabilirsiniz. Enjektörün damardan çıkmasını takiben çıkan yer üzerine pamukla 1-2 dakika kompres yapmalısınız, bu yapılmazsa kan alınan yerde damar dışına sızan kan nedeniyle sonraki günlerde ekimoz (morarma) ve ağrı olabilir. Bu kan alma işlemi sadece bir kez yapılacaktır.

Bu çalışma sonuçlarıyla klinik ilişkiler kurulabilmesi amaçlanmaktadır. Ülkemiz insanların adı geçen hastalık grubu ile ilgili immün yatkınlıkları belirlenerek, hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce potansiyel hastalığı belirleme imkanı olabileceği inancındayız.

Bu çalışmanın sonuçları on ayda elde edilecek, sizlere sonuçlar hakkında açık ve net bilgiler verilecektir. Bu araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 25'dir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0532 510 84 55 no.lu Doç Dr. Recai Türkoğlu'na başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, çalışma programını aksatmanız nedeniyle sizi araştırmadan çıkarabilir.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi, işlenmesi ve kan örneğimden elde edilecek materyalimin daha sonraki yapılacak çalışmalarda kullanılması konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

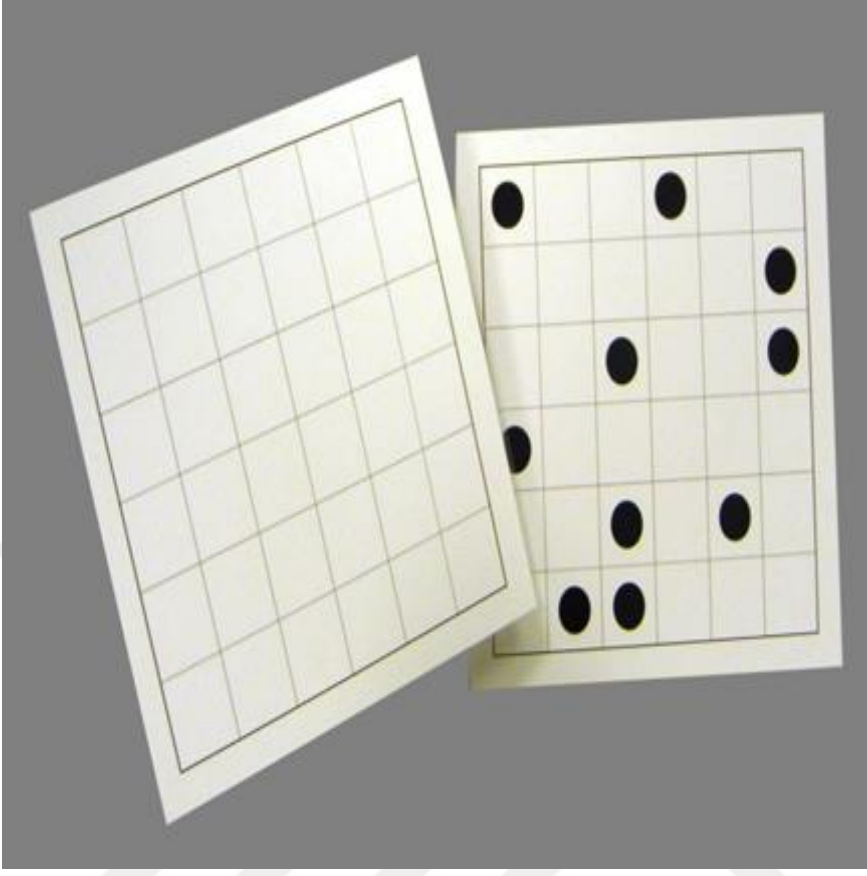
Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Seçici Hatırlama Testi (Selective Reminding Test)							
BİTİŞ SAATİ:							
"Size bir kelime listesi okuyacağım. Bitirdiğimde hatırladığınız kelimeleri söylemenizi istiyorum. Hazır mısınız?"							
"Şimdi size başka bir kelime listesi okuyacağım."							
Her oturumda sadece unutilan kelimeler okunur.							
USB: 15 dakika sonra hatırladıkları sorulur.							
Kelimeler	1.Tekrar	2.Tekrar	3.Tekrar	4.Tekrar	5.Tekrar	6.Tekrar	USB
Mandal	1	7	2		1	2	1
Tilki	5	10	3	5	11		
Sûrahi	2	9	4	6	10	8	6
Okul	3	8		1	5	7	4
Düdük		1		2	6	3	3
Armut		2	8	3	7	5	2
Dünya	4	11	5	10	8	6	5
Kağıt		3	7		2	9	9
Bacak		4	6	8	9	10	8
Çorba		5		4	4	4	10
Gözlük			1	7	3		7
Yastık		6		9		1	
Toplam	5	11	8	10	11	10	10
"Teste başlarken size bir kelime listesi okumuştum. O kelime listesinden aklınızda kalanları bana söyleyebilir misiniz?"							

- Sözel öğrenme,
- Kısa süreli hatırlama
- Uzun süreli depolama
- Rastgele geri getirme
- Tutarlı geri getirme
- Hipokampus ve entorhinal korteks
- Medial temporal loblar,
- Bazı diencefalik ve limbik yapıların ölçümü için kullanılabilir

10/36 Spatial Recall Test



- Görsel-mekânsal algı ve analiz becerileri,
- Anlık görsel bellek,
- Akıl yürütme ve planlama,
- İşleme hızı.
- Sağ hemisfer baskın işlevleri, sağ posterior parietal korteks ve intra-hemisferik bağlantıları ölçer.

SDMT (Symbol Digit Modalities Test)

┌	>	┐	÷	+	┌	)	÷	┐
1	2	3	4	5	6	7	8	9

┐	┐	÷	┐	┌	>	÷	┌	┐	>		÷	┐	>	┐	÷
┌	>	┐	÷	┐	>	┌	┐	┐	÷	┐	┐	┐	┐	┐	┐
┌	┐	+	)	┐	┐	┐	)	┐	÷	┐	┐	┐	┐	┐	┐
÷	┌	┐	┐	>	┌	┐	>	+	÷	)	┐	>	┌		
÷	┐	)	┐	>	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐
>	÷	+	÷	┐	>	┌	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐
÷	)	+	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐
┐	÷	┐	>	┌	┐	┐	>	÷	┐	┐	┐	┐	┐	┐	┐

- Görsel-mekansal işlevler,
- Görsel tarama becerileri,
- Psikomotor beceriler,
- Sayı/sembol ilişkisini kurarak “öğrenme becerileri”,
- Olaya özgü (incidental) bellek becerilerini ölçer.
- Sağ hemisfer baskın işlevler ve sağ posterior parietal korteks işlevleri

PASAT - Form A

1+4 (5)	8 (12)	1 (9)	5 (6)	1 6 7 (4)	3 (10)	7 (9)	2 (8)	6 15 17 (15)
4 (13)	7 (11)	3 (10)	5 (8)	3 (8)	6 (9)	8 (14)	2 (10)	5 (7)
5 (6)	4 9 10 (10)	6 (10)	3 (9)	8 (11)	1 (9)	7 (8)	4 (11)	9 (13)
7 (10)	2 (9)	6 (8)	9 15 NR (14)	5 (14)	2 (7)	4 6 11 (12)	8 (11)	3 (4)
8 9 12 (13)	5 (12)	7 (8)	1 (9)	8 (10)	2 (6)	4 13 15 (16)	9 (16)	7 16 NR (10)
3 (12)	1 (4)	5 6 9 (11)	7 12 NR (12)	4 (9)	8 (12)	1 (9)	3 4 12 (11)	8 (10)

Total Correct (raw) = 49

- Bilgi işleme hızı,
- Bölünmüş dikkat,
- Çalışma belleği

Dorsolateral Prefrontal Korteks başta olmak üzere frontal bölge işlevleri ile ilgili bilgi verir.

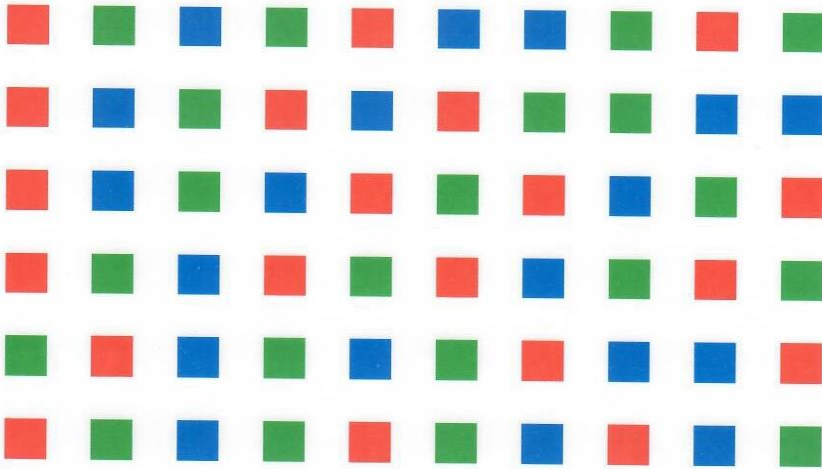
Sözel Akıcılık Testi (KAS)

Sözel Akıcılık Testi (Word List Generation)			
KRONOMETRE KULLANINIZ "Bu test için sizden 60 sn. içinde olabildiğince çok hayvan ismi sıralamanızı istiyorum. Ben durmanızı söyleyinceye kadar saymaya devam edin. Hazır mısınız?" "Şimdi sizden 60 sn. içinde K harfiyle başlayan olabildiğince çok sözcüğü sıralamanızı istiyorum. Özel isimleri söylemeyiniz."			
Hayvan İsmi	K	A	S
ot mel eşek kuzu keçi zira	kelen kandı keçi kayık keçi karepe	ayna armut göl ananas	ömrü sarımsık sarımsık sarımsık sarımsık
ot aşken telli kışık keçi kuzu(per)	kalye kemen kayık katen karepe karyonlu	analit adım anastirya	saklama saklamak saklamak saklamak saklamak
kayık kuz katal pergüen kale karyonlu	kelen(per) karyonlu karyonlu	ahır ahır ahır	süetir süetir süetir süetir süetir
ot aşken telli kışık keçi kuzu(per)		ahır ahır ahır	süetir süetir süetir süetir süetir
Toplam: 20	Toplam: 14	Toplam: 13	Toplam: 17
☐ Uygulanamadı	Uygulanmadı ise nedeni		
☒ Uygulandı	Uygulama Tarihi : 01.02.2016		Uygulama Saati : 09. : 52
Sonuç: 64			

- Leksikal (sözcüklerin anlamları) ve semantik (günlük yaşamı kapsayan) bilgiyi depolama
- Bilgiyi geri çağırma,
- Seçici ve sürdürülebilir dikkat,
- Set değiştirme,
- Kategorik düşünme.

Stroop Testi

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL



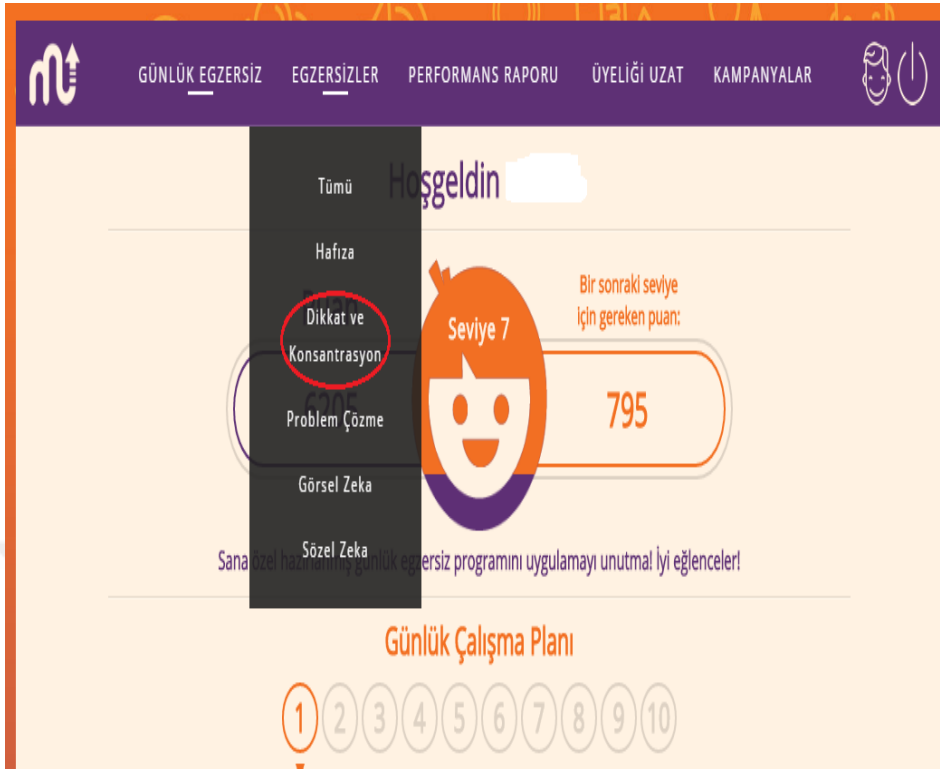
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

- Alışılmış davranış örüntüsünü bastırıp olağan olmayan bir davranışı yapabilme,
- Bilişsel katılık ve esneklik,
- Dikkat ve davranışı kaydırabilme (shifting) becerilerini ölçmektedir.
- Sol dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks ve iplateral anterior singulat bölgeleri ile ilişkilidir.



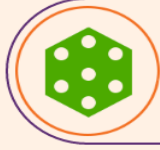
- Üst ekstremité işlevlerinin değeriendirme,
- El-göz koordinasyonu,
- Görsel-mekansal beceriler
- Motor öğrenme becerilerinin ölçülmesinde kullanılır.
- Piramidal yollar, parietal korteks ve sağ hemisfer baskın becerilerin değeriendirilmesi için kullanılır.

Nöropsikolojik Rehabilitasyon Çalışma Modülleri



- **Hafıza**
- **Dikkat ve Konsantrasyon**
- **Problem Çözme**
- **Görsel Zeka**
- **Sözel Zeka**

Dikkat ve Konsantrasyon Egzersizleri



Renk - Desen - Şekil

- Görsel Dikkat
- Kavramsallaştırma
- Görsel Tarama

BAŞLA



Değişeni Bul

- Görsel Dikkat
- Görsel Bellek
- Görsel Tarama

BAŞLA



Silüeti Bul

- Görsel Dikkat
- Görsel Tarama
- Kısa Süreli Bellek

BAŞLA



Farklı Resmi Bul

- Görsel Dikkat
- Görsel Tarama
- Kıyaslama

BAŞLA



Hangisinin Eşi Yok?

- Görsel Dikkat
- Görsel Tarama
- Kıyaslama

BAŞLA

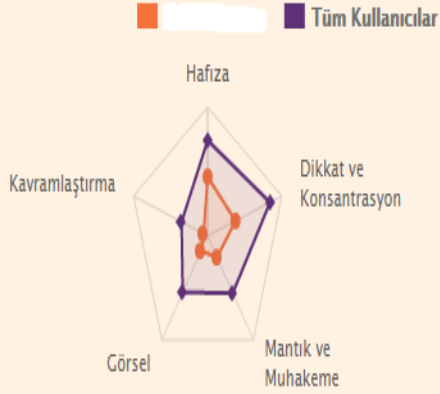


Peş Peşe

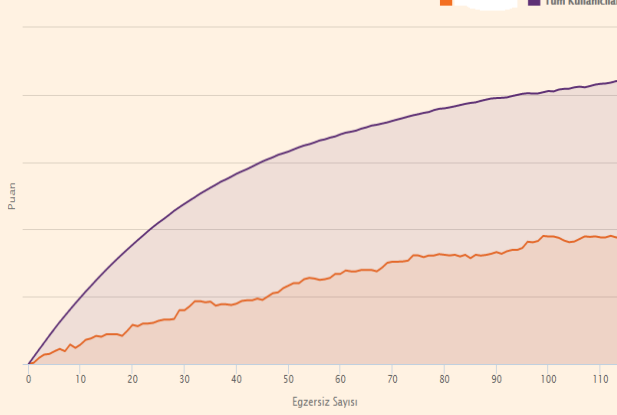
- Sürdürülebilir Dikkat
- Görsel Tanıma
- Kısa Süreli Bellek

BAŞLA

Kategori Puanları



Dikkat ve Konsantrasyon Gelişim Grafiği



Genel

Hafıza

Dikkat ve
Konsantrasyon

Mantık ve
Muhakeme

Görsel

Kavramlaştırma