

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZLU HASTALARDA DEPRESYON VE  
NÖRODEJENERASYONUN KOGNİTİF BOZULMA ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Emine BİLGİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Serpil BULUT**

**ELAZIĞ  
2010**

## **DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Bülent MÜNGEN

**Nöroloji Anabilim Dalı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Serpil BULUT \_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Serpil BULUT \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Murad ATMACA \_\_\_\_\_

Doç. Dr. M. Said BERİLGEN \_\_\_\_\_

Yrd. Doç. Dr. Caner Feyzi DEMİR \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında göreve başladığım ilk günümünden itibaren bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez danışmanı hocam Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Serpil BULUT' a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Bülent MÜNGEN hocamın her zamanki fedakârlığı, emeği ve eğitimimdeki özverisine daima minnettar kalacağım.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın hocam Doç. Dr. M.Said BERİLGİN'e de daima minnettar kalacağım.

Ayrıca çalışmalarımnda bana yardımcı olan psikolog Ayhan BİNGÖL ve Pınar KAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar desteklerini ve sevgilerini hiç esirgemeyen aileme; sevgisi, özverisi ve desteği ile zoru kolaylaştıran eşim Dilaver'e ve yüreğimin ışığı, yaşama sevincim biricik Zafer'ime sonsuza dek minnettarım, iyi ki varsınız...

## ÖZET

### MULTİPL SKLEROZLU HASTALARDA DEPRESYON VE NÖRODEJENERASYONUN KOGNİTİF BOZULMA ÜZERİNE ETKİLERİ

Multipl Skleroz (MS), mobilite ve fonksiyonel aktivitelerde değişik derecelerde özür lülü ğe yol açan, kişinin sosyal ve meslek hayatında kısıtlamalara neden olarak ileri düzeyde engellilik yaratan ve yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır. MS'li hastaların büyük bir kısmında kognitif fonksiyonlarda bozulma meydana gelmektedir.

Bu çalışmada kognitif bozulmanın nöronlarda meydana gelen nöronal dejenerasyona veya hastalardaki depresyona ba ğlı olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla 108 MS tanılı hasta değerlendirildi. Relapsing Remitting Multipl Skleroz hastaları (en az 1 yıllık MS tanısı olanlar), Sekonder Progresif Multipl Skleroz hastaları ve EDSS skorlaması 0.5 ile 5.0 arasındaki hastalara testler uygulandı. Testlerin yapıldığı tarih itibariyle; 3 ay içerisinde pulse steroid tedavisi almış hastalar ise dışlama kriteri olarak çalışmaya alınmadı.

Her Multipl Sklerozlu hastaya The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (10/36 Spatial Recall Test, Symbol Digit Modalities test, Paced Auditory Serial Test, Word List Generation Test) Beck Depresyon Testi ve Benedict Testi yapıldı.

Hastalarımızın %19.5'inde depresyon, %41.7'sinde kognitif fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir. Hastaların %13.9'unda ise depresyon ve kognitif fonksiyon bozukluğu birlikteli ği görüldü. Depresyon ve kognitif fonksiyon bozukluğu tespit edilen gruba 3 aylık grup psikoterapisi uygulandı ve psikoterapi sonrası testler tekrarlandı. Testlerin büyük kısmında iyilişme gözlenmesine rağmen sadece Paced Auditory Testinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi.

Sonuç olarak Multiple Sklerozlu hastalarda depresyon ve kognitif fonksiyonlarda bozulma sık olarak karşılaşılabilen durumlardır. Depresyon tedavisinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendirebilmek için daha büyük popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Multiple Skleroz, depresyon, kognitif fonksiyon bozukluğu, psikotereapi

## ABSTRACT

### THE EFFECTS OF DEPRESSION AND NEURODEGENERATION ON COGNITIVE CORRUPTION ON PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Multiple Sclerosis (MS) is a disease which causes various levels of disabilities in mobility and functional activities, creates severe incapacity and disturbs the life quality by restricting the social and professional life of the person. Corruption in cognitive functions happens in most of the MS patients.

In this study, it is researched whether cognitive corruption is related to neuronal degeneration in neurons or patients' depression. Hence 108 patients diagnosed with MS have been evaluated. Tests have been applied to patients with "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis", patients diagnosed with MS for at least a year, and patients whose EDSS scoring is between a scale of 0.5 and 5.0. Those who had taken pulse treatment within 3 months by the test date, have been excluded from the study.

Each MS patient have been applied The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (10/36 Spatial Recall Test, Symbol Digit Modalities Test, Paced Auditory Serial Test, Word List Generation Test) Beck Depression Test and Benedict Test.

Depression has been detected in 19.5 % of the patients, and cognitive function corruption in 41.7 % while 13.9 % of them have had both depression and cognitive function corruption. A psychotherapy of 3 months has been applied to the group diagnosed with both depression and cognitive function corruption together, and tests have been repeated after the psychotherapy. Although recovery has been experienced in most of the tests, a statistical correlation could be detected only in Paced Auditory Test and Beck Depression Test.

Consequently, depression and corruption in cognitive functions are very common in patients with Multiple Sclerosis. Studies made on larger populations are needed to be able to evaluate the effect of depression treatment on cognitive functions.

**Key words:** multiple sclerosis, cognitive function, depression

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK</b> .....	<b>i</b>
<b>ONAY</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Multipl Skleroz.....	1
1.1.1. Epidemiyoloji .....	1
1.1.2. Etyoloji.....	2
1.1.2.1.Genetik .....	2
1.1.2.2. Çevresel etkenler .....	2
1.1.2.3. Viral enfeksiyonlar .....	2
1.1.2.4. Otoimmün nedenler .....	2
1.1.3. Immunopatogenez.....	3
1.1.4.MS'in klinik tipleri .....	4
1.1.4.1.Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RR-MS).....	4
1.1.4.2. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS).....	4
1.1.4.3.Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS):.....	4
1.1.4.4. Benign multipl skleroz (B-MS):.....	4
1.1.4.5. Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RPMS):.....	4
1.1.5. Klinik Bulgular .....	5
1.1.5.1. Somatosensoriyal semptomlar.....	5

1.1.5.2.Motor Bulgular .....	5
1.1.5.3.Beyin Sapı Belirtileri .....	6
1.1.5.4.Görme Yolları İle İlgili Belirtiler .....	6
1.1.5.5. Serebellar semptomlar: .....	7
1.1.5.6. Yorgunluk .....	7
1.1.5.7. Üriner Sistem ve Barsak Fonksiyon Bozuklukları .....	7
1.1.5.8. Paroksizmal belirtiler .....	8
1.1.5.9. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar .....	8
1.1.6. Tanı Kriterleri .....	8
1.1.6.1. Rutin kan tahlilleri .....	9
1.1.6.2.Beyin Omurilik Sıvısı .....	9
1.1.6.3. MS’de Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) .....	10
1.1.6.4. Uyarılmış Potansiyeller .....	11
1.1.7. Ayırıcı Tanı .....	13
1.1.8. MS Klinik Varyantları .....	13
1.1.9.Tedavi.....	14
1.1.9.1.Atak Tedavisi .....	14
1.1.9.2.Koruyucu Tedavi .....	14
1.1.9.3. Semptomatik tedavi ve Rehabilitasyon.....	17
1.1.10. MS ve Depresyon.....	18
1.1.10.1. MS’de Depresyon Tanısı.....	18
1.1.10.2. MS’de Depresyon Prevelansı .....	18
1.1.10.3. MS’de Depresyonun Etiyolojisi .....	19
1.1.10.4. MS’de Depresyonun Patofizyolojisi.....	19
1.1.10.5. MS’de Depresyon ve Beyin Lezyonlarının Lokalizasyonu .....	19
1.1.10.6.MS Tedavisinin Depresyon ile İlişkisi.....	19
1.1.10.7. MS’de Depresyon Tedavisi .....	20

1.1.11. MS ve Kognitif Fonksiyonlar .....	20
1.1.11.1. MS’de en sık etkilendiği bildirilen kognitif fonksiyonlar.....	21
1.1.11.2. MS’de Kognitif Bozulmanın Fizyopatogenezi.....	22
1.1.11.3. Multipl Sklerozda Kognitif Bozulmaya Eşlik Eden Durumlar .....	23
1.1.11.4. MS Tedavisinin KFB ile İlişkisi.....	24
1.1.11.5. MS’de Görülen Kognitif Bozulmanın Tanı ve Tedavisi.....	24
1.1.11.6. MS’de Depresyon ve Kognitif Bozukluk.....	26
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>27</b>
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>32</b>
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>38</b>
<b>5. KAYNAKLAR .....</b>	<b>42</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>58</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>59</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Revize McDonald Tanı Kriterleri	12
<b>Tablo 2.</b> MS'de MRG kriterleri	12
<b>Tablo 3.</b> MRG Takip kriterleri	13
<b>Tablo 4.</b> 3 aylık süreyle yapılan grup psikoterapisi öncesi ve sonrası testlerin ortalama değerleri	37

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> MS'li hasta gruplarının Beck depresyon test ortalamaları	33
<b>Şekil 2 .</b> MS'li hasta gruplarının 10/36 spatial recall test ortalamaları.	34
<b>Şekil 3.</b> MS'li hasta gruplarının “symbol digit modalities test” ortalamaları.	34
<b>Şekil 4.</b> MS'li hasta gruplarının “Paced Auditory test” ortalamaları	35
<b>Şekil 5.</b> MS'li hasta gruplarının “Word List generation test” Ortalamaları	35
<b>Şekil 6.</b> MS'li hasta gruplarının BKÖ testinin ortalamaları	36

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotrop hormon
<b>ADEM</b>	: Akut dissemine encephalomyelit
<b>ANA</b>	: Anti Nükleer Antikor
<b>ANCA</b>	: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody
<b>AST</b>	: Aylık steroid tedavisi
<b>BAEP</b>	: Brainstem Auditory Evoked potentials
<b>BDI</b>	: Beck Depresyon Testi
<b>BKÖ</b>	: Benedict Kognitif Özbildirim Testi
<b>BMS</b>	: Benign Multipl Skleroz
<b>BOS</b>	: Beyin omirilik sıvısı
<b>BRB-N</b>	: The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test
<b>CBC</b>	: Complete blood count
<b>CRP</b>	: C Reaktif Protein
<b>D</b>	: Depresyon
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DSS</b>	: Dizability status scale
<b>EDSS</b>	: Ekspanded dizability status scale
<b>EP</b>	: Evoked potential
<b>FLAIR</b>	: Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging
<b>FS</b>	: Fonksiyonel sistem
<b>Gd</b>	: Gadolinyum
<b>HLA</b>	: Human lökosit antijen
<b>IgG</b>	: İmmünglobulin G
<b>İL</b>	: İnterlökin
<b>İMT</b>	: İmmünmodülatör tedavi
<b>İNF</b>	: İnterferon
<b>İNO</b>	: İnternükleer oftalmopleji
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>İViG</b>	: İntra Venöz İmmunglobulin
<b>KBB</b>	: Kan beyin bariyeri

<b>KFB</b>	: Kognitif fonksiyon bozukluğu
<b>KBB</b>	: Kan beyin bariyeri
<b>MAG</b>	: Myelin associated protein
<b>MBP</b>	: Myelin Basic protein
<b>MHC</b>	: Major histokompabilite kompleksi
<b>MLF</b>	: Medial longitudinal fasciculus
<b>MOG</b>	: Myelin Oligodentrosit Glikoprotein
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MS</b>	: Multipl skleroz
<b>OKB</b>	: Oligoklonal bant
<b>PASAT</b>	: Paced Auditory Serial Test
<b>PLP</b>	: Proteolipid Protein
<b>PPMS</b>	: Primer progresif multipl skleroz
<b>PSS</b>	: Periferik sinir sistemi
<b>RPMS</b>	: Relapsing Progresif Multipl Skleroz
<b>RRMS</b>	: Relapsing Remitting Multipl skleroz
<b>SEP</b>	: Somatosensoryal Evoked Potansiyel
<b>SPMS</b>	: Sekonder progresif multiple skleroz
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>ST</b>	: Semptomatik tedavi
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrotizan Faktör
<b>VEP</b>	: Vizüel evoked potansiyeller

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS), santal sinir sistemi (SSS)'nin inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarından birisidir. MS, genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi ile oluşan otoimmün reaksiyonlar sonucu gelişen SSS'de ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinizan plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1, 2).

MS'in tanımlanması ve bu alanda yapılan çalışmalar 1830'lu yıllarda başlamıştır. Jean Cruveilhier MS lezyonlarını tanımlayan ve 1835 yılında patoloji atlasında yayımlayan ilk kişi olarak bilinir. Ancak MS ile anılan ilk isim Jean Martin Charcot'tur. Charcot MS tanı kriterlerini tanımlayan ilk kişi olup, nistagmus, intansiyonel tremor gibi semptomları da tanımlamıştır (3, 4). 1954 yılında Millar ve Allison tarafından MS için ilk kez doğru tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılmış ve definite (kesin) MS, propable (muhtemel) MS ve possible (mümkün) MS olmak üzere MS üç gruba ayrılmıştır (3). 1965 yılında MS'de önemli bir adım atılmıştır. MS'in başlangıç yaşı, MS semptomlarının çeşitliliği, lezyonların multipl olması ve famiyal özelliğinin olması gibi özellikler bulunmuştur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin kullanıma girmesiyle de MS tanısında büyük değişiklikler yapılmış ve yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (5, 6).

### 1.1.1. Epidemiyoloji

MS'de kadın erkek oranı 2.1/1'dir. Hastalık genç ve orta yaşlarda başlar, 30-33 yaşlarında pik yapar. 10 yaş altı ve 50 yaş üzerinde nadirdir. Başlangıçta hastalığa ait üst yaş sınırı 59 olarak kabul edilse de, 60 yaşından sonra izlenen geç başlangıçlı MS vakaları da bildirilmiştir (7, 8).

Dünyada MS prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalığın beyazlarda ve Avrupa kökenlilerde sık görüldüğü, tropikal bölgelerde daha nadir ortaya çıktığı, Kuzey Avrupa, Güney Kanada, İsrail, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'nın yüksek prevalanslı bölgeler olduğu gösterilmiştir. Bu bölgelerde prevalans 300/100.000'lere kadar çıkmaktadır. Asya'da MS seyrek görülür (9).

### **1.1.2. Etiyoloji**

MS'in etyopatogenezi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, etyopatogenezi; genetik, çevresel, viral, otoimmün etkenlerin rolü olduğu düşünülmektedir (10, 11).

#### **1.1.2.1. Genetik**

Multipl sklerozlu hastaların yakınlarında MS görülme riski artmaktadır. Hastaların %20'sinde ailede en az bir MS'li bulunmaktadır. Hastaların kardeşlerinde risk en yüksektir. Monozigot ikizlerde geçiş %20-30 gibi yüksek olmakta, dizigot ikizlerde ise %3.3-4.7'dir. MS'li hastaların 1. derece akrabalarında %3-5, ikinci derece akrabalarında %1.5-2.5 oranında MS görülmektedir. Multipl sklerozda HLA-DR-DQ14 haplotiplerinden DR15, DQ6, DW2'nin ilişkili olduğu belirtilmiştir. HLA-DW2 en sık Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmektedir. DW2 haplotipinde ise risk 4 kat artmaktadır (7, 12).

#### **1.1.2.2. Çevresel Etkenler**

Hastalığın insidansı kuzey yarımkürede daha yüksektir. Erken yaşta farklı enlemlerdeki bölgelere göç, riskteki değişimlerle ilgilidir (10).

#### **1.1.2.3. Viral Enfeksiyonlar**

MS patogeneziindeki rolü tartışmalıdır. Viral enfeksiyonlar insanlarda demiyelinizasyona neden olabilir. SSS dışındaki bir enfeksiyon, otoreaktif T hücrelerini moleküler benzerlik ya da süper antijen olarak aktive edebilir. SSS enfeksiyonları inflamasyon ve demiyelinizasyon yapabilir. MS'de viral enfeksiyonların relapsları artırdığı da bilinmektedir (4, 10).

#### **1.1.2.4. Otoimmün Nedenler**

Otoimmün hipotezlere göre, miyelin antijenine spesifik T hücreler, SSS'yi infiltre ederek otoimmün efektör bir mekanizma başlatır. Bu mekanizmalar arasında sitotoksik T hücreleri, antikor bağımlı olaylarla miyelin opsonizasyonu ya da kompleman aktivasyonu, sitotoksik sitokinlerin salınması, Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) ya da reaktif oksijen molekülleri gibi efektör moleküllerin salınımı bulunur (13).

### 1.1.3. Immunopatogenez

MS'in karakteristiği, oligodendrositlerde meydana gelen ve immünojik olarak düzenlenen hasardır. Erken dönemde; plaklarda çok sayıda akson kesintisiz bir yol izler. Ancak miyelin kılıfın yokluğu, sıçrayıcı tarzdaki iletimi bozar ve sonuçta nörolojik defisit oluşturan akson iletim yavaşlaması olur. Ayrıca çok sayıda akson hasara uğrar ya da kaybolur, bu da nörolojik disfonksiyonu artırır. Akut ve kronik lezyonlarda gözlenen olaylar; Kan Beyin Bariyeri (KBB) hasarı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon, astrositoz, akson hasarı ve sınırlı remiyelinizasyondur (14).

SSS'de lokal immün cevap oluşturmak üzere aktive immünokompetan molekülün KBB'yi geçmesi gerekir (15). Bu transendotelyal migrasyon mekanizması çok basamaklı bir süreçtir. İlk basamakta, sellüler adezyon molekülleri; lökositlerde, vasküler endotelden salınır (16). Damar duvarı boyunca dolaşan lökositlerin yavaşlama ve tutunması sağlanır. Hastalığın bu fazında önemli bir rol makrofaj ve mikrogliya tarafından oynanır. Bu hücreler mediyatörlerin salınımı ile immün aracılı demiyelinizasyonu sürdürmede rol oynar. Miyelin kılıfını içeren güçlü inflamatuvar reaksiyon ayrıca aksonal hasarlanmaya yol açar. Bu durum MS'de geri dönüşümsüz nörolojik tutulumun patolojik karşılığıdır (15, 17-19).

MS patogenezinde B hücreleri de rol oynamaktadır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal bant (OKB) gözlenen hastalarda plakların beyaz maddesinde de plazma hücreleri gözlenebilir. MS hastalarında Myelin Basic protein (MBP), Myelin associated protein (MAG), Myelin Oligodentrosit Glikoprotein (MOG), Proteolipid Protein (PLP) ve  $\alpha$ - $\beta$  kristalline karşı otoantijenler; hem kan hem de BOS'da gösterilmiştir. Miyelin kılıfındaki MOG'un demiyelinizasyonla sonlanan anormal B hücre cevabı için en çekici aday olduğu düşünülmektedir. MS lezyon patolojisinin heterojenliğine altta yatan bu değişik ve çeşitli faktörler neden olmaktadır (20-22).

Beyin makroskopik olarak normaldir. Bazen ventriküllerde genişleme ile birlikte kortikal atrofi görülür. Beyin kesitlerinde beyaz cevherde periventriküler alanda, beyin sapı, serebellum ve omurilikte çok sayıda değişik boyutlarda plağı temsil eden gri alanlar görülür. Spinal kordda ise MS plakları arka kordon ve kortikospinal yolları tutarlar. Nadiren bu lezyonlar çok büyük boyutlara erişerek

kordun akut transvers lezyonuna neden olurlar. Multipl skleroz lezyonları normalde perivasküler alandadır. Damar çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Multipl skleroz lezyonları yaş, şekil ve boyut yönünden farklılıklar gösterir. MRG’de kontrast tutan lezyonlar histolojik olarak belirgin hücre infiltrasyonu ve demiyelinize aksonlar yanında, taze miyelin artıklarını içeren aktif makrofajlardan oluşur (7, 23).

Kronik MS lezyonlarının bir özelliği de ileri akson kaybıdır. Aksonal zedelenme, miyelin kaybına oranla geri planda ise de eskiden sanılanın aksine hastalığın erken döneminde başlar ve fonksiyon yitiminden sorumludur (13).

#### **1.1.4. MS’in Klinik Tipleri**

##### **1.1.4.1. Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RR-MS)**

Multipl sklerozun en sık görülen (%55-85) formudur (24). Kadın/erkek oranı 2: 1’dir. Sıklıkla optik nörit ile başlar. Relaps ve remisyonlarla seyreder. Ataklar en az 24 saat sürmeli ve bir önceki atakla arasında en az bir ay olmalıdır (12, 25, 26).

##### **1.1.4.2. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)**

RRMS tanısı alan hastaların on yıl içinde ortalama %50’si SPMS’e dönüşür. Bu formda zamanla ataklar azalır hatta olmaz. Remisyon dönemleri olmaz çünkü SSS’de sürekli bir yıkım vardır.

##### **1.1.4.3. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS):**

MS’li hastaların sadece %10’unda görülür. En sık motor tutulum görülür ve özellikle sürekli progresyon gösteren bir paraparezi ile başlar. Başlangıç yaşı daha geçtir ve erkeklerde daha sık görülür. Prognoz kötüdür (12, 27).

##### **1.1.4.4. Benign Multipl Skleroz (B-MS):**

Genellikle hafif duysal belirtilerle başlar. Başlangıçta ataklar görülebilir. Bir veya iki atak sonra tamamen iyileşme olur ya da minimal bir nörolojik defisit kalabilir. MS’in bu formunda kesinlikle progresyon görülmez (26, 28).

##### **1.1.4.5. Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RPMS):**

MS’in en kompleks formudur. Oluşan nörolojik defisitler geri dönmez. MS’in klinik tipleri arasında mortalite oranı en yüksek olanıdır (12).

### **1.1.5. Klinik Bulgular**

MS ataklar ile seyreder. Atak, akut veya subakut başlangıçlı, birkaç gün ile birkaç hafta içinde pik düzeyine ulaşan ve arkasından semptom ve bulgularda değişen derecelerde düzelmenin olduğu klinik disfonksiyon olarak tanımlanır. Atakta, ateş olmaksızın eski belirti ve bulgularda artış veya yeni belirti ve bulguların olması ve 24 saatten uzun sürmesi gerekmektedir. Başlangıçta ataklar ya tamamen iyileşir veya çok hafif bir şekilde belirtiler kalır. Tekrarlanan ataklardan sonra kalıcı nörolojik defisitler oluşabilir.

Multipl sklerozda dissemine lezyonlar SSS'de serebral korteksten spinal korda kadar herhangi bir yerde olabileceğinden semptom ve bulgular çok değişkendir; yani MS'in klasik bir formu yoktur. Klinik tablo akut olabileceği gibi prodromal belirtilerle de başlayabilir. Semptomlar sıklıkla %65-75 alevlenme ve remisyonlar şeklinde görülür ve semptomların süresi, birkaç dakika, birkaç saat, haftalar veya aylarca devam edip değişebilir. Multipl sklerozda bazen, halsizlik, baş ağrısı, depresyon, ekstremitelerde ağrılar gibi şüpheli semptomlar olabilir ve başlangıçta psikonevroz tablosunu andırabilir. Başlangıçta geçici karakterli hemipleji, diplopi, parestezi ve serebellar bozukluklar görülebilir (6, 11, 22, 29).

#### **1.1.5.1. Somatosensoriyal Semptomlar**

MS'in başlangıç bulgularının çoğunluğunu oluşturur. Erken belirti olarak %21-55, MS'in seyri boyunca %52-70 oranında görülür. MS'de en sık görülen belirtidir (30). Uyuşukluk, iğnelenme, yanma hissi, ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozuklukları, bazen Brown-Sequard tipi duyu bozukluğu oluşabilir. Vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma arka kordon derin duyu yollarının tutulumuna bağlı olarak meydana gelir. Ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozukluklarında lateral ve anterior spinotalamik traktus tutulmuştur. Servikal spinal kordun posterior kolumnayı tutan hastalıklarında görülen Lhermitte belirtisi (başın fleksiyonu ile gövdeye ve bacaklara doğru yayılan elektriklenme hissi) en çok MS'de görülür (12, 31).

#### **1.1.5.2. Motor Bulgular**

İlk atakta hastalarda %32-41 oranında kortikospinal yol tutulur. Kronik dönemde bu oran %62'ye kadar çıkar. Paraparezi kollardaki güçsüzlükten daha sıktır

(6, 11). Piramidal yol tutulumuna bağlı olarak motor gc kaybı görülür. Spastisiteye daha çok bacaklarda rastlanır ve ağır spastik parapareziye yol açar. Spastisiteye bağlı sertlik, kramp, spazm ve ağrı olur. Spastik paraparezi nedeniyle bel ağrısı olabilir. Refleksler artar, patolojik refleks alınır. Omurilikten çıkan sinir köklerinin (radiks) demyelinizasyonuna bağlı olarak yaygın atrofiler görülebilir (6).

### **1.1.5.3. Beyin Sapı Belirtileri**

Oküler motilite bozukluklarına sıklıkla rastlanmaktadır. Nistagmus siktir ve horizontal düzlemde oluşmaktadır. Bazen görme bulanıklığı, görüntülerde sıçrama ve diplopi olabilir. 3. , 4. ve 6. kranial sinir nukleuslarını birleştiren interaksiyel liflerin (medial longitudinal fasikulus-MLF) tutulumuna bağlı olarak izlenen internükleer oftalmopleji görülmektedir. Diğer göz bulguları ise bakış paralizileri, bir buçuk sendromu, okülomotor sinir tutulumuna bağlı skew deviasyondur. Epizodik dizartri ve disfaji medullada vagus sinirinin tutulumunu gösterir. 9. ve 10. kranial sinir tutulumuna bağlı nazone konuşma olur. Psdopulber belirtiler görülür. Fasiyal paralizisi santral tiptedir. Genç bir erişkinde trigeminal nevralji sıklıkla erken bir belirtidir. Nadiren işitme bozuklukları görülür. Kortikospinal yolların beyin sapında tutulumuna bağlı olarak progresif spastik kuadriparezi oluşabilir. Bu durum serebellar bağlantıları da tutarak ekstremite ve gövde ataksisine neden olabilir (6, 11, 32).

### **1.1.5.4. Görme Yolları ile İlgili Belirtiler**

MS'in en sık belirtilerinden birisi de optik nörittir. %14-23 oranında görülür. Genelde tek taraflı görme kaybı ile birlikte fotofobi ve göz hareketleri ile artan ağrı görülür. Muayenede görme keskinliği azalır. Detaylı görme alanı muayenesinde santral skotom görülür. Görme kaybı nadiren total olur. Göz bulguları genelde iyileşir. Optik nörit olmasa bile pek çok hastada görme keskinliğinde azalma, renkli görmede bozulma, görme alanında bozukluklar olabilir. Afferent pupil defekti olur (Marcus Gunn). Marcus Gunn pupil, sıklıkla geçirilmiş optik nörit veya retrobulber nritte izlenmektedir. Fundoskopide temporal solukluk ve optik atrofi görülebilir. Temporal solukluk makülopapüler demetin demiyelinizasyonuna bağlı gelişen geç bir bulgudur. Multipl sklerozda optik nörit, temporal solukluk, veyit, primer optik

atrofi, retinal ven kılıflanması, retinal sinir lif yıpranması, afferent- efferent pupilla defekti, Argyll- Robertson pupillası, optik disk ödemi, çeşitli görme alanı defektleri görülebilir. İnternükleer oftalmopleji MS için patognomiktir ve nadiren diğer etyolojilere bağlıdır (16, 29, 32). Adölesan ve genç erişkinlerin %50'sinde birden başlayan optik nörit sonrası MS geliştiği gözlenmiştir. Optik nörit ile ek semptomların başlaması arasında geçen süre ne kadar uzunsa prognoz o kadar iyidir (33).

#### **1.1.5.5. Serebellar Semptomlar:**

Serebellar semptomlar hastaların % 50'sinde ve en sık gövde ataksisi şeklinde görülür. Gövde ataksisi vermisin tutulmasıyla oluşur. İntansiyonel tremor, dismetri, disdiadokinezi ve serebellar dizartri gözlenen durumlar arasındadır (1, 2, 12).

#### **1.1.5.6. Yorgunluk**

MS'in sık görülen önemli bir semptomudur. Yapılan araştırmalar plaklardaki fonksiyonel ve metabolik değişiklikler ya da inflamasyonun direkt etkisiyle müsküler oksidatif kapasitede bozulma ile olduğunu düşündürmektedir. Egzersiz, stres ve uzun fiziksel aktivite ile kötüleşir. Özellikle yüksek atmosferik sıcaklıklarda provake olur. Uhthoff fenomeni, beden sıcaklığındaki küçük artışlarla görmenin veya diğer klinik bulguların kötüleşmesidir.

MS'li hastalar sıcak bir banyo veya duş sonrası şiddetli güçsüzlükten yakınır. Herhangi bir ateşli hastalıkta rahatsızlığın nüks ettiğini düşündürecek şekilde bulgular olabilir. Ancak ateşin düşmesi ile birlikte hastanın durumu hemen düzelir. Yorgunluk, depresyon, ilaçların yan etkisi ve fiziksel yorgunluktan ayırt edilmelidir.

#### **1.1.5.7. Üriner Sistem ve Barsak Fonksiyon Bozuklukları**

Hastalık seyri boyunca hastaların %78'inde miksiyon bozuklukları oluşur. Miksiyon bozuklukları sık idrar yapma, yetiştirememe ve damlama şeklindedir. Detrusor eksternal sfinkter dissinerjisi idrar retansiyonuna neden olur, üriner enfeksiyon riski artar, bazen erkeklerde hidronefroza kadar gidebilir. Bozulmuş mesane kontrolü sıklıkla spinal kord tutulumuna bağlıdır (6, 32). İlerlemiş MS'de konstipasyon önemli bir problem olabilir. Konstipasyon %39-53 arasında

bildirilmiştir. Bu durum otonomik disfonksiyona bağlı kolon hareketlerinde yavaşlamaya bağlanmıştır. MS'li kadın ve erkeklerde seksüel disfonksiyona da rastlanmaktadır. Erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük görülebilir. Erkeklerde %40 oranında görülen parsiyel veya komplet erektil impotans nadiren geçici olup, daha sık olarak da kalıcıdır. Her iki cinste de libido azalması olabilir. Multipl sklerozlu kadınlarda ise vajinal lubrikasyon olmaması ve vajinal his azalması şeklinde seksüel fonksiyon kaybı bulguları gözlenir (22, 32).

#### **1.1.5.8. Paroksizmal Belirtiler**

Hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensoriyel fenomenlerdir. Hastaların %15'inde epileptik nöbetler olur (34). Tonik nöbetler çok karakteristiktir (35). Spastisite, sertlik ve spazm ile karakterize karşıt kas gruplarının istemsiz kasılmalarıdır. Miyelin ve aksonlarda kayıp olduğu için spazmlar, duyuusal bozukluklar, dizartri ve ataksi olabilir. Sıklıkla akut emosyonel durumların tetiklediği kol, bacak ya da yüz yarısında ortaya çıkan paroksizmal semptomlar olup bilinç kaybı ya da EEG anormalliği gözlenmez. Bu hipertonic krizler çok ağrılıdır (15).

#### **1.1.5.9. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar**

En sık yakınma hafıza, dikkat, konsantrasyon, problem çözme alanında olur ve subkortikal lezyonlarla ilişkilidir (6). Depresyon ve bipolar affektif bozukluk, MS ile yakından ilişkilidir. Hatta bazı vakalarda MS semptomlarına öncülük edebilir (21). Hastalık seyri boyunca %75 oranında affektif bozukluklar görülür. Nadiren psikotik tablolar, şizofreni benzeri tablolar ve delüzyonel sendromlar oluşabilir (6).

#### **1.1.6. Tanı Kriterleri**

MS tanısı esas olarak klinik bir tanıdır ve semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak koyulmalıdır. MRG, BOS incelemesi ve uyarılmış potansiyeller tanıya ulaşmada katkıda bulunsa da hala kesin tanı koyduran bir laboratuvar yöntemi yoktur (36). Manyetik rezonans, BOS incelenmesi ve uyarılmış potansiyeller (beyin sapı uyarılmış potansiyel-BAEP, görsel uyarılmış potansiyel-VEP, somatosensoriyel uyarılmış potansiyel-SEP) yardımcı tanı yöntemleridir.

Klinik bulgular, yardımcı tanı yöntemleri ve hasta takipleri ile tanı koyulmaktadır. MS tanısında kullanılan testler aşağıda belirtilmiştir.

#### **1.1.6.1. Rutin kan tahlilleri**

MS'in ayırıcı tanısındaki birçok hastalığı dışlamak için yararlıdır. CBC, sedimantasyon hızı, troid fonksiyon testleri, CRP, ANA, anti-dsDNA, ANCA, antikardiyolipin antikorlar, vitamin B12, vitamin E, homosistein düzeylerine bakılabilir.

#### **1.1.6.2. Beyin Omurilik Sıvısı**

Spesifik BOS anormalliği yoktur. MS'li olguların %60-75'inde BOS proteinini artmış olarak bulunur. Multipl sklerozun akut alevlenmeleriyle birlikte BOS'ta lenfositik ya da polimorfonükleer pleositoz görülebilir. Bu kısa süreli ve milimetreküpte 200 hücreyi geçmeyen bir durumdur. BOS proteinleri özellikle erken vakalarda ve akut alevlenmeler sırasında yükselir. Bu yükseliş nadiren desilitrede 100 miligramın üstüne çıkar. Beyin omurilik sıvısında gama globulin seviyesi artmıştır. Multipl sklerozlularda %60-75 vakada BOS gama globulini total proteinin %13'ünden fazla bulunmuştur. Beyin omurilik sıvısı immunglobulin G (IgG) seviyesinin MS'li vakalarda %63.5-90 oranında arttığı bildirilmiştir.

$$\text{IgG indeksi} = \frac{\text{BOS IgG X Serum albumini}}{\text{Serum IgG X BOS albumini}}$$

İmmunglobulin G, intratekal immün globulin üretimini gösteren önemli bir indekstir. İntratekal IgG sentezinin nonspesifik B-hücresinin aktivasyonuna bağlı olduğu, bunun ise demiyelinizasyon sürecinin sonucu olabileceği ileri sürülmüştür. Bu indeksin 0.77'nin üzerinde olması, klinik olarak kesin MS tanısı olan hastaların %80- 90'nında görülmektedir (11, 22, 29, 37, 38).

IgG indeksi ve oligoklonal bantların varlığı nonspesifiktir ve serebral enfarkt, beyin tümörleri, paraneoplastik sendromlar, diabetes mellitus, borelliozis, nörosfiliz, çeşitli bağ dokusu hastalıkları ve hipotroidide de BOS'da oligoklonal bantlar görülebilir (32).

BOS'ta diğer bir test; MBP'nin değerlendirilmesidir. Akut MS'li ya da MS alevlenmesi olan hastaların %80'inde MBP yüksekliği gözlenir. MBP'nin, MS'in

aktivitesini gösterdiği hatta BOS'da olmamasının benign prognozu gösterdiği belirtilmiştir. MBP'nin idrarda seri olarak ölçülebilmesi demiyelinizasyonun belirleyicisi olarak faydalı olabilir (11, 29, 33, 37).

### **1.1.6.3. MS'de Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Serebrum, beyin sapı, optik sinir, serebellum ve omurilikteki plakları gösterebilmesi nedeniyle MRG incelemesinin en yararlı laboratuvar yöntemi olduğu yaygın olarak kabul görmektedir. Özellikle ventriküle dik yerleşimli, oval veya lineer demiyelinizasyon alanları tanı koydurucudur. Sagittal kesitlerde, korpus kallozumdan ışınsal olarak dışa yayılır gibi görünürler ve 'Dawson Parmakları' adını alırlar. MS'de plakların gelişiminin erken döneminde, muhtemelen inflamasyonun sonucu olarak kan beyin bariyeri yıkımı ortaya çıkar. Bunun MRG'de karşılığı, gadolinyum verildikten sonra görülen kontrast tutulumudur. Kontrast tutulumu akut bir lezyonun ortaya çıkışından sonra 3-4 aya varan sürelerde devam edebilir. Kronik MS plakları T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens (beyaz) görülür ve FLAIR görüntülerde daha belirgin olabilir. Kavitasyon gelişmişse T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünür. Özellikle ilerlemiş MS'li olgularda lezyonlar ventrikül çevresinde birleşme eğilimindedir. Seri olarak tekrarlanan MRG'ler, serebral lezyonların sayısının giderek arttığını göstererek hastalığın progresyonunu ortaya koyabilir. MRG incelemeleri kullanılarak MS lezyonlarının diğer özellikleri - plaklarda remiyelinizasyon, akson dejenerasyonu, atrofi - hakkında giderek daha fazla bilgi edinilmektedir (1).

#### **Kranial MRG'de MS'i destekleyen lezyonların özellikleri (12)**

1. Lezyonların sayısı 4 veya 4'den fazla olmalıdır.
2. Lezyonların boyutu 3 mm çapında veya daha büyük olmalıdır.
3. Lezyonlar beyaz maddede asimetric olarak periventriküler alanda, korpus kallosumda, optik sinirlerde, genikulokalkarin traktlarda, serebellumda yerleşim gösterirler.
4. Lezyonlar ventriküle dik olarak yerleşen keskin kenarlı plaklardır.
5. Plakların bir veya daha fazlasında kontrast tutulumu olmalıdır.

#### **Spinal MRG'de MS'yi destekleyen lezyonların özellikleri (12)**

1. Lezyonların boyutu 2 vertebral gövde segmentinin boyuna eşit veya kısa

olmalıdır.

2. Spinal lezyonlar en sık olarak servikal (midservikal) yerleşim gösterirler.
3. Lezyonlar multipl, asimetric ve dağınık olmalıdır.
4. Lateral dorsal tutulum, anterior lokalizasyondan daha fazladır.
5. Akut lezyonlarda sıklıkla sadece ödem vardır.
6. Fokal ve diffuz atrofi olabilir.

#### **1.1.6.4. Uyarılmış Potansiyeller**

Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), duysal uyarılmış potansiyeller (SEP), beyin sapı işitsel potansiyeller (BAEP) ve transkraniyal manyetik stimülasyon ile motor uyarılmış potansiyeller MS tanısında kullanılmaktadır. Uyarılmış potansiyeller, SSS'de subklinik doku hasarını en erken gösteren oldukça duyarlı testlerdir (39). Görsel uyarılmış potansiyeller ve duysal uyarılmış potansiyeller, beyin sapı işitsel potansiyellere göre daha duyarlıdır (40).

Demyelinizasyonda karakteristik olarak vizüel, işitsel ve somatosensorial uyarılmış potansiyellerin latansları uzar. Demyelizan hastalıklarda VEP'de latansın uzaması amplitüd azalmasından daha değerlidir. Uyarılmış potansiyeller MS tanısında hastalığın izleminde prognozun ve progresyonun değerlendirilmesinde, tedavinin takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 12). Multipl skleroz tanısı için kullanılan McDonald tanı kriterleri 2005 yılında tekrar gözden geçirilmiştir ve tanı için bu kriterler tavsiye edilmiştir (41).

**Tablo 1.** Revize McDonald Tanı Kriterleri (Polman ve ark. 2005) ) (42).

<b>Klinik atak</b>	<b>Objektif lezyon</b>	<b>MS Tanı için gerekli ilave bilgiler</b>
$\geq 2$	$\geq 2$	ilave test gerekmiyor (1) MRG Bulguları (2) veya 2 veya daha fazla MRG bulgusu
$\geq 2$	1	ile birlikte (+) BOS (3) bulguları veya farklı tarafı tutan klinik atağı bekle
1	$\geq 2$	MRG Takipleri veya ikinci klinik atak
1 (Monosemptomatik; klinik izole sendromlar)	1	MRG Bulguları veya 2 veya daha fazla MRG bulgusu ile birlikte (+) BOS bulguları ve MRG Takipleri (4) veya ikinci klinik atak
0 Başlangıçtan itibaren progresyon (PPMS)	1	<b>Pozitif BOS VE MRG Bulguları:</b> 1. Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu veya 2. Omurilikte 2 ve daha fazla lezyon veya 3. Beyinde 4-8 lezyon + Omurilikte 1 lezyon veya 4. Anormal VEP (5) bulgusu, ile birlikte 4-8 beyin lezyonu veya beyinde 4 den az lezyon+Omurilikte 1 lezyon ve MRG Kontrolü veya 1 yıl sürekli progresyon

**Not:** Eğer kriterler tam olarak uyuyorsa tanı MS dir. Tam olarak karşılamıyorsa Olası MS, kriterleri karşılamıyorsa MS değildir.

(1): İlave test gerekmiyor. Ancak; Eğer MRG, BOS negatif ise tanıda dikkatli olunmalıdır, başka tanıları düşünülmalıdır.

(2): Barkoff ve Tintore MRG Tanı Kriterlerine göre (tablo 2)

(3): Pozitif BOS : (+) Oligoklonal bant ve artmış immünglobulin indeksi

(4): MRG takibi (tablo 6).

(5): Anormal VEP; Görsel uyarılmış potansiyel kaydında P100 dalga latansında uzama olması.

**Tablo 2.** MS'de MRG kriterleri (Barkoff, Tintore) (alan içinde dağılım)

*4 ana özelliğin 3'ünün bir arada olması gerekir.*

1.Gd tutan bir lezyon veya Gd tutan lezyon yoksa 9 tane T2 hiperintens lezyonlar

2.En az 1 infratentorial lezyon

3.En az 1 juksta-kortikal lezyon

4.En az 3 periventriküler lezyon

**Not:** Bir omurilik lezyonu bir beyin lezyonu ile yer değiştirebilir (43).

**Tablo 3.** MRG Takip kriterleri (zamansal dağılım)

(1) İlk MRG olayın başlangıcından 3 ay veya daha sonra çekilmiş ve Gd. tutan lezyon var ise orijinal klinik tabloyu tam yansıtmasa da yeterlidir. Eğer kontrast tutan lezyon yok ise 3 ay sonra MRG tekrarlanır. Yeni T2 veya Gd. tutan lezyon var ise kriter tamamdır.

(2) Eğer ilk MRG klinik tablonun başından itibaren 3 ay ve daha kısa bir sürede yapılmış ise ikinci MRG 3 ay veya daha sonra tekrarlanır. Yeni Gd. tutan lezyon varsa yeterlidir. Ancak kontrast tutan lezyon görülmez ise yine 3 ay sonra çekilen yeni MRG' de yeni T2 lezyonu veya kontrast tutan lezyon varsa tanı için yeterlidir.

### **1.1.7. Ayrıcı Tanı**

Ayrıcı tanıda düşünülmesi gereken bazı hastalıklar şunlardır;

- Arteriovenöz malformasyon (serebral, beyin sapı, omurilik)
- Multipl serebral emboli
- Serebral vaskülit
- Lyme hastalığı
- Adult başlangıçlı lökodistrofiler
- Periyodik serebellar ataksi
- Kompresif miyelopati
- Tümörler
- Sarkoidoz
- Arnold Chiari malformasyonu
- Familial spastik parapleji
- Leber'in optik atrofisi
- HIV'le birlikte rekürren ensefalomiyelopati
- Psikiyatrik bozukluklar ve vb. Hastalıklar (6, 32, 36).

### **1.1.8. MS Klinik Varyantları**

- Monofazik sendromlar: ADEM, Klinik izole sendromlar (optik nöritis, transvers miyelit/miyelopati, izole beyin sapı/serebellar sendrom) ve multifokal sendromlar (44).
- DEVİC hastalığı (Nöromiyelitis optika)
- Akut MARBURG varyantı

- Balo'nun Konsantrik Sklerozu
- Miyelinoklastik Diffüz Sklerozis (Shilder hastalığı)
- Dissemine subpial demiyelinizasyon (12, 42, 45).

### **1.1.9. Tedavi**

Günümüzde MS için tam koruyucu ya da şifa sağlayıcı bir tedavi yöntemi yoktur. Mevcut birçok tedavi, atak sıklığını azaltmayı, doğrudan atağa bağlanan sabit özürllülüğü önlemeyi, belirtilerin hafifletilmesini sağlar, progresyonun yol açtığı özürllülüğü, sürekli kötüleşmeyi önlemeyi hedefler, fiziki yetenekleri artırır ve bazı komplikasyonları önler. Ayrıca MS'in doğal seyrini değiştirmeyi hedefleyen birçok tedavi protokolü geliştirilmektedir (4).

Multiple sklerozda genel olarak tedavi üçe ayrılır:

- 1-Atak tedavisi
- 2-Koruyucu tedaviler
- 3-Semptomatik tedavi ve rehabilitasyon

#### **1.1.9.1. Atak Tedavisi**

Metilprednizolon 1gr/gün 2-3 saat içerisinde infüzyon tarzında 5-7 gün süre ile verilmektedir. Kortikosteroidlerin antijen presente eden hücrelerin sekresyonunun inhibisyonu, aktive T hücrelerinin, TNF alfa ve IL-6 sekresyonunun inhibisyonu, T hücrelerinden IL-12 sekresyonunun inhibisyonu gibi yararlı etkileri vardır. Relaps ve remisyonlarla seyreden MS hastalarının yaklaşık %85'i intravenöz steroid tedavisi ile iyileşme gösterirler. Tüm hastalar kortikosteroid tedavisi öncesi enfeksiyon yönünden araştırılmalıdır. Kortikosteroid tedavisine kötü yanıtın en sık sebebi eşlik eden tedavi edilmemiş enfeksiyonun varlığıdır (6, 32, 46).

#### **1.1.9.2. Koruyucu Tedavi**

MS klinik çalışmalarında, atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, süregen ilerleyici döneme girişi önleme, özürllülüğün ilerlemesini durdurma amacıyla koruyucu tedaviler uygulanmaktadır. MRG'de görülen hastalık aktivitesini değiştirme ikinci hedefdir.

Bu amaçla kullanılan ilaçlar:

### **İnterferonlar (İFN):**

İnterferonların immunomodulör, antiviral ve antiproliferatif özellikleri vardır. Etkilerini aşağıdaki yollarla gösterirler;

- Oтореaktif T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederler.

- MHC klas II moleküllerini inhibe ederler, böylece SSS içine daha az antijen girmesini sağlarlar.

- İmmünosupresif sitokinleri indükleyerek, inflamatuvar olayların gerilemesine yol açarlar. Sonuç olarak Th1 proinflamatuvar sitokinlerini baskılayıp, Th2 antiinflamatuvar sitokinlerini indüklerler.

MS tedavisinde kullanılan iki tip İnterferon vardır. İFN  $\beta$ -1a ve İFN  $\beta$ -1b. İnterferon  $\beta$  etkisinin, dozla ilişkili olduğu anlaşılmasına rağmen etkin doz halen belirlenememiştir. Tedavi atak sıklığını ortalama %50 azaltmaktadır, kontrast tutan MRG lezyonlarında belirgin azalmaya yol açar ve bu tedaviyi alan hastalarda yeni lezyonlar daha az gözlenir. Yan etkileri ateş, titreme, baş ağrısı ve miyaljidir. Yan etkilerinin ısrarcı olması %50 doz azaltılmasını gerektirebilir. Tedavi sırasında hastaların %35'inde nötralize edici antikolar geliştiği rapor edilmiştir. Bu antikoların gözlenmesinin klinik yanıtta etkisi minimaldir ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez. İnterferon, serotonin geri alım inhibitörlerine cevap veren depresyona neden olabilir. İntihar düşüncesinin ortaya çıkması tedaviyi kesmeyi gerektirir (6, 32, 47, 48).

### **Glatiramer Asetat:**

Dört aminoasitten oluşan sentetik bir polipeptittir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, myelin basic proteinine spesifik T hücrelerini inhibe ettiği düşünülmektedir. RRMS'li hastalarda IFN'lerin herhangi bir nedenle başarısız olduğu durumlarda glatiramer asetat verilebilir. Yan etki enjeksiyon yerinde reaksiyon, eritem ve ağrıdır (6, 49).

### **Azotiopürin:**

Pürin sentezini inhibe eden bir immünosupresiftir. Atak oranı ve hastalık progresyonuna etkilidir. Azotiopürin, olası sitotoksik ajanlar arasında progresif MS'de en yararlı olanıdır (50).

**Siklofosfamid:**

Alkilleyici bir ajan olup lenfositler dahil hızla bölünen hücreler üzerinde sitotoksik etkisi vardır. Bazı merkezlerde klasik tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı durumlarda siklofosfamid kullanılmaktadır (4).

**Methotrexate:**

Bir folat antagonistidir. Bir çalışmada haftalık düşük doz oral methotrexatın sekonder progresif multiple skleroz grubunda üst ekstremitte işlev bozukluğunu geciktirdiği bulunmuştur ancak bunun özürülük puanı üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır (4).

**Siklosporin:**

Bir immünsüpresif ajandır. Progresif MS'de kullanımıyla ilgili çalışmalar vardır (2).

**Mitoksantron:**

Topoizomeraz II enzimini inhibe eder, böylece DNA zincirinin ligasyonunu önleyip hücre döngüsü progresyonunu geciktirir. Ayrıca, antikor sekresyonu dahil B hücre fonksiyonunu inhibe eder, yardımcı ve sitotoksik T hücre etkinliğini azaltır ve interferon gamma, TNF, IL-2 gibi Th1 sitokinlerin salınmasını azaltır (51). Mitoksantron atak oranını plaseboya göre %68 oranında azaltmıştır ve progresyon olduğu doğrulanana kadar geçen süreyi anlamlı şekilde uzatmıştır (52). Siklofosfamide benzer şekilde, hızla kötüleşen, tedaviye dirençli MS'in stabilize edilmesi için etkin bir tedavi olduğu düşünülmektedir. Kardiyotoksisite en önemli yan etkisidir (53).

**Hümanize monoklonal antikorlarla bağışıklığın düzenlenmesi:**

Monoklonal antikorlar immün baskılayıcı ajanlar değildir ancak hedeflenen hücrelerdeki özgül antijenlere seçici olarak bağlanarak umut vaat eden bir tedavi sunarlar. Sınırlı mürin bileşiği içeren hümanize antikorlar, saf insan dışı monoklonal antikorlara göre immünogeniteyi anlamlı şekilde azaltır (43). MS tedavisi için birçok hümanize monoklonal antikor araştırılmaktadır ancak MS'li hastalarda kullanılmak üzere yalnızca natalizumab onaylanmıştır.

**Natalizumab:**

MS'li hastalar için hastalığı düzenleyici ilaçlar yelpazesine en son katılan ilaçtır. Natalizumab, alfa-4 integrine karşı bir seçici adezyon molekülü inhibitörü

hümanize monoklonal antikordur ve aktive lökositlerin endotele bağlanmasını önler, böylece MS lezyonlarının oluşumundaki önemli bir aşamayı bloke eder (54). Faz III AFFIRM çalışmasında natalizumab ile monoterapi, plaseboya göre yıllık atak oranını %68, özürülüğün progresyonunu %42, beyindeki T2 ağırlıklı MRG lezyonlarını %83 ve beyindeki gadolinyum kontrastlı MRG lezyonlarını %92 azaltmıştır (55). Faz II SENTINEL çalışmasında, natalizumab ve intramusküler interferon  $\beta$ -1a kombinasyonunun, tek başına intramusküler İFN  $\beta$ -1a'ya göre daha iyi klinik sonuçlar verdiği bildirilmiştir (56). İnterferon  $\beta$ -1a ile kombinasyon olarak natalizumab alan MS'li hastaların, ikisinde progresif multifokal lökoensefalopati gelişmesi üzerine natalizumab geçici olarak kullanımdan kaldırılmıştır (57). Natalizumab diğer tedavilere yanıt vermeyen, sık relapsların görüldüğü ya da hızla kötüleşen MS'li hastalarda alternatif bir tedavi olarak yaygınlaşmaktadır.

#### **İntra Venöz İmmunglobulin (İVİG):**

Atak oranı ve MRG'deki aktif lezyon oranını anlamlı azalmaktadır. 0.4-2 gr/kg aylık infüzyon şeklinde verilmiştir. SPMS'de ayda 1gr/kg uygulanmasını öneren çalışmalar vardır (50).

#### **1.1.9.3. Semptomatik tedavi ve Rehabilitasyon**

**Spastisite;** minimal zaafı olan hastalarda bile görülebilir. Hafif spastisitenin tedavisine egzersizlerle başlamak uygundur. Oral kullanılan major antispastik ilaçlar baklofen, benzodiazepinler, dantrolen ve tizanidindir (4).

#### **Mesane ve barsak fonksiyon bozuklukları:**

Spastik (hiperrefleksik) mesane belirtileri oxybutynin, propantheline ya da imipramine ile kontrol altına alınabilir. Gevşek (flask) mesaneye bazen  $\beta$ nechol ile yardım edilebilir, ancak sıklıkla aralıklı kateterizasyon gerekebilir. Detrussor sfinkter dissinerjisinde antikolinerjikler ve bazen alfa-blokan ajanlar (terazosin, hytrin) ya da aralıklı kateter uygulaması gerekebilir. Konstipasyon için lifli diyet ve laktuloz önerilmektedir (4).

#### **Yorgunluk:**

MS'de önemli bir belirti olup, ilaç tedavileri kısmen etkilidir. Günde 2 kez 100 mg Amantadin başlangıç tedavisi olabilir. Modafinil ve metilfenidat diğer

seçeneklerdir (4).

#### **Paroksizmal belirtiler:**

Tremor MS'in en kısıtlayıcı ve en zor tedavi edilen semptomlarından biridir. Primidon, karbamezapin, gabapentin, topiramet gibi antikonvulzanlar denenebilir ancak başarı oranları düşüktür. Propranolol diğer bir seçenektir (58).

**Epileptik nöbetler;** MS'si olmayan hastalardaki gibi tedavi edilir (4).

**Isı duyarlılığı;** ısının uyarıcı etkisinden kaçınılması mümkün olmayan durumlarda, soğutucu ceket giymek bir seçenek olabilir.

#### **1.1.10. MS ve Depresyon**

19. yüzyılda Salpetriere hastanesinde yapılan konferaslarda “dissemine skleroz”un detaylı klinikopatolojik tanımını yapan Charcot tarafından psikiyatrik semptomlar da tariflenmiştir. Bu semptomlar arasında patolojik gülme ve ağlama, öfori, mani, halüsinasyonlar ve depresyon vardı (59). Ancak 1950'lere kadar MS hastaları arasında depresyon sıklığı üzerine ampirik çalışmalar başlamamıştır (60). MS'li bireylerin yaklaşık 4/5'inde başta anksiyete ve depresyon olmak üzere en az bir ruhsal belirti gözlenmektedir (61). Hastalardaki depresyon, genellikle orta şiddettedir ve içe kapanık ve ilgisiz depresif hasta görünümünden çok kızgın, irritabil, üzgün ve hayal kırıklığına uğramış bir görünümüdür (62). Afektif semptomlar sıklıkla değişken ve kararsız yapıdadır. Multipl skleroz ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki incelenirken önemli bir husus ise MS'lilerde psikiyatrik semptomların daha önce başlaması ve nörolojik semptomların sonra bu tabloya eklenmesidir. Skegg ve ark. (63) çalışmalarında 91 MS'li hastanın %16'sının önce psikiyatri kliniğine başvurduğunu saptamıştır.

##### **1.1.10.1. MS'de Depresyon Tanısı**

Genel olarak kronik hastalarda depresif belirtiler araştırılmak istendiğinde en uygun değerlendirme ölçeği olarak, Beck Depresyon Envanteri (BDI) kullanılmaktadır (64).

##### **1.1.10.2. MS'de Depresyon Prevelansı**

Hayat boyu %50'lik bir oranda major depresyon prevelansı tahmin

edilmektedir (64). Schiffer, birçok çalışmanın değişik nörolojik hastalıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MS'de depresif semptomlar için yüksek insidans ve prevalans rapor ettiğini ortaya koymuştur (60).

#### **1.1.10.3. MS'de Depresyonun Etyolojisi**

MS'de depresyon etyolojisi bilinmemektedir. Nörobiyolojik psikososyal ve hastalıkla ilgili faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (65, 66). İmmün sistemdeki değişiklikler, SSS lezyonları ve hipotalamik fonksiyondaki anormallikleri içeren MS ile ilişkili nörobiyolojik faktörler arasındaki doğrudan ve doğrudan olmayan ilişki, MS'li hastalarda görülen depresyonun bir nedeni olarak gösterilmiştir (65).

#### **1.1.10.4. MS'de Depresyonun Patofizyolojisi**

MS hastalarında depresif semptomların patofizyolojisi açık değildir. Bazı araştırmacılar, depresyonun nedeninin organik olduğunu düşünürken, diğerleri MS ile ilişkili psikososyal stres olduğuna inanmaktadırlar. Depresif semptomların, sosyodemografik faktörler ve işlevsellik ile ilişkisi halen çözümlenmemiş bir sorudur.

#### **1.1.10.5. MS'de Depresyon ve Beyin Lezyonlarının Lokalizasyonu**

Depresyonun serebrovasküler hastalıklarda lezyonun yerine bağlı olarak ortaya çıktığı gibi, MS hastalarında da depresyon ile SSS'deki plak ve lezyonların doğrudan biyolojik bağlantısı olduğu gösterilmiştir (67). Depresif MS hastalarında özellikle beyaz cevherde arkuat fasikülü tutan demyelinizan plaklar olduğu bildirilmiştir (68). Ayrıca sol frontal lob ve sağ temporal lob ile de depresyonu bağlantılı bulan MRG çalışmaları vardır. Fakat lezyonlar ve lokalizasyonları ile ilgili verileri desteklemeyen yayınlar da bulunduğu için, MS hastalarındaki depresyonu multifaktöriyel kabul etmek en doğru yaklaşım olacaktır (69).

#### **1.1.10.6. MS Tedavisinin Depresyon ile İlişkisi**

##### **İnterferon tedavisi:**

İnterferon- $\beta$  (INF-  $\beta$ ) tedavisinin MS hastalarında %40 oranında depresyon ve yorgunluğa neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (70). Bununla birlikte, tedavi edilmemiş MS hastalarında depresyon sıklığı yüksektir ve INF-  $\beta$  tedavisiyle

aslında artmadığını, hatta hastalığın tedavisi nedeniyle azaldığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (69, 71).

Depresyon ile birlikte; psikoz tablosu, mani ve organik beyin sendromu, çeşitli organik kişilik değişiklikleri de interferona bağlı olarak görülebilir, ancak bunlar daha çok interferon alfa ile ilgilidir (72).

İnterferon  $\beta$  kullanan hastalarda intihar riskinin arttığından da söz edilmektedir. 2006 yılında yapılan bir gözden geçirme çalışmasında INF-  $\beta$  tedavisinin özellikle depresyon ve intihar riski gibi yan etkileri kapsamlı şekilde incelenmiştir. Buna göre; hastaların %2-12.5'unda çoğunlukla tedavinin erken evrelerinde (özellikle tedaviye başlandıktan sonraki 2 ay) ortaya çıktığı ve ilaç kesimiyle düzeldiği belirtilmiştir (73).

#### **Glatiramer asetat**

Depresyona yol açıp açmadığı konusunda veriler henüz çelişkilidir. Yayınlanan bir çalışmada interferon- $\beta$  ve glatiramer asetat tedavisi alan MS hastaları antidepresan kullanım sıklığı açısından karşılaştırılmış ve iki grup arasında fark bulunmamıştır (74).

#### **Kortikosteroid**

Steroid kullanımıyla ortaya çıkan psikiyatrik bozukluklar; bir vaka serisinde %40 depresyon, %28 hipomani, %8 manik ve depresif belirtiler, %14 psikoz, %10 deliryum tablosu olarak belirlenmiştir (75).

#### **1.1.10.7. MS'de Depresyon Tedavisi**

MS'li hastalarda depresyon tedavisi hem psikoterapi (CBT) hem de ilaç tedavisini gerektirir. SSRI ve Trisiklik Antidepresanlar kullanılacak başlıca ajanlardır (76, 77). Ayrıca kognitif yaklaşımlı psikoterapiler, grup psikoterapileri ve resosyalizasyon çalışmalarına da başvurulabilir (62, 78).

#### **1.1.11. MS ve Kognitif Fonksiyonlar**

MS hastalarında kognitif fonksiyonlarda bozulma, ilk kez Fransız nörolog Dr. Jean Martin Charcot'un 1877 yılındaki yazılarında bildirilmektedir (79). Nöropsikolojik testlerle yapılan değerlendirmeler MS'li hastaların %40-65'inde kognitif disfonksiyonun varlığını göstermektedir. Oysa poliklinik kontroller ya da

yatak başı muayenelerde hastaların ancak %5'inde bozukluk saptanabilmektedir (80). Kognitif fonksiyon bozukluğu hastalığın oluşturduğu fiziksel özürllükten bağımsız olarak kişinin günlük yaşam aktivitelerini ve iş verimini olumsuz etkileyen önemli bir unsurdur (81-83). Ancak hastalığın yarattığı fiziksel özürllüğün hasta ve hekim tarafından daha fazla önemsenmesi ve poliklinik ve yatak başı değerlendirmede kullanılan klasik ölçeklerin bu alandaki yetersizliği nedeni ile göz ardı edilmekte, çoğu zaman yeterince tanımlanamamaktadır (79).

MS'de görülen nöropsikolojik defisitler, homojen değildir ve hastadan hastaya farklılıklar gösterir (84). Klinik deneyimler kognitif bozuklukların bazı hastalarda erken dönemde görüldüğünü bazı hastalarda ise hiç görülmediğini göstermiştir. Kognitif bozukluğun şiddeti ve paterni çok çeşitlidir, sıklıkla serebral ak madde lezyonlarının lokalizasyonu ve neokortikal volüm azalması ile ilişkilidir (85). MS tipinin etkisi tam olarak anlaşılammıştır. Hem ilerleyici hem de ataklarla seyreden formlarda kognitif tutulum bildirilmiştir (86). Literatürde ağır nörolojik defisit yokluğunda ileri demans gelişen olgu bildirileri vardır (87). Foong ve ark. (88) ve Feinstein ve ark. (89). Seri MRG çalışmaları ile akut atak döneminde, MRG'de yeni lezyon gelişimi ile birlikte dikkat ve bilgi işleme fonksiyonunun bozulduğunu, atak sonunda lezyon yükündeki azalma ile birlikte dikkat defisitinin azaldığını, buna karşın bellek bozukluğunun kalıcı olduğunu bildirmişlerdir.

#### **1.1.11.1. MS'de Etkilendiği Bildirilen Kognitif Fonksiyonlar**

MS olgularında görülen kognitif bozukluklar sıklıkla; bellek, dikkat, bilgi işleme hızı, yürütücü fonksiyonlar ve vizüospasyal algıda olur. Dil ve entellektüel fonksiyonlar göreceli olarak korunsa da bazı objeleri yanlış adlandırma ya da fonksiyonunu tanımlamada güçlükler olabilir. Vizüospasyal algı problemleri hafiftir ve sıklıkla görsel bilginin işleme hızı ve düzenlenmesindeki bozukluğa bağlıdır (90-92).

MS'li hastalarda bellek bozuklukları, en iyi bilinen bozukluklardır. Ağırlıklı olarak geri çağırma (serbest hatırlama) süreci etkilenmiştir. Tanıma belleğindeki bozukluk daha geri plandadır. (93, 94) Seinel ve ark. kognitif bozukluğu olan bir grup MS'li hastayı, kognitif disfonksiyon göstermeyen MS'liler ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıkları bir çalışmada; kognitif disfonksiyonu olan grupta bilinçli bellek

perforansının bozuk, bilinçsiz bellek perforansının ise korunmuş olduğunu, kognitif açıdan sağlıklı MS'lilerde ise, hem bilinçli hem de bilinçsiz belleğin sağlam olduğunu saptamışlar ve MS'de bilinçli belleğin daha çok etkilendiğini savunmuşlardır (95). Daha önceden MS'de görülen geri çağırma defisitlerinin bellek disfonksiyonu için temel bozukluk olduğu düşünülse de yakın zamanda yapılan çalışmalar MS'lilerin öğrenme için daha fazla denemeye ihtiyaç duyduklarını ancak öğrendikten sonra akılda tutmalarının sağlıklı kişilerden farklı olmadığını göstermiştir (91, 93, 94).

MS'de görsel ve işitsel dikkat bozuklukları ve bilgi işlenmesinde gecikme uzun zamandan beri bilinmektedir (96). Hastalardaki yavaşlamış bilgi işleme süreci duysal-motor bilginin işleme hızından bağımsız olarak, hemisferler arasındaki bilgi transferinin yavaşlamasıyla ilişkilidir (80). MS'de görülen bir diğer kognitif disfonksiyon da yürütücü işlev bozukluğudur ve MS'lilerde verbal akıcılık, strateji oluşturma ve planlama alanında bozukluklar bildirilmiştir (97, 98).

Fischer ve ark. (80) kognitif bozukluğu olan hastaları çeşitli alt gruplara ayırmışlardır;

- I. Kognitif bozulma saptanmayanlar
- II. Bilgi işlem süreci ve görsel-mekansal algıda bozulma saptanan olgular
- III. Bellek ve geri çağırma sorunu olan olgular
- IV. Yürütücü fonksiyon bozukluğu olan olgular
- V. Global kognitif bozukluğu olan olgular.

Son yıllarda MS'de kortikal varyant kavramı ortaya atılmıştır. Zarei ve ark. (99) unutkanlık şikayeti ile başvuran, yapılan değerlendirmelerde kognitif bozukluk saptanan ve tetkikler neticesinde MS tanısı alan 6 hasta tanımlayarak, nöropsikiyatrik bulgu ve kognitif etkilenmenin MS'de ilk ve tek belirti olabileceğini savunmuşlardır. Hastaların nörogörüntülemelerinde kortikal atrofi ve beyaz cevher lezyonları saptanmıştır. Kortikal varyant kavramı ancak bildirilen çalışmaların artması ile kesinlik kazanabilir (80).

#### **1.1.11.2. MS'de Kognitif Bozulmanın Fiziopatogenezi**

MS'in esas patolojisinden sorumlu olan periventriküler beyaz cevherdeki demiyelinizan plaklar, kognitif bozulmadan da sorumludur. Son yıllarda

demiyelinizan plaklar dışında üzerinde önemle durulan ve geri dönüşümsüz nörolojik hasarla direkt olarak ilişkilendirilen aksonal kaybın da konu ile ilişkisine dikkat çekilmektedir. Tüm bu fizyopatolojik değişikliklere ek olarak MRG'de tanımlanamayan kortikal ve derin gri cevher lezyonları kognitif etkilenimi olan MS'lilerin postmortem doku örneklerinde gösterilmiştir (100). Nöropatolojik değişikliklerle kognitif bozulma arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar henüz bulunmamaktadır ancak; aksonal kayıp, demiyelinizasyon, gri cevherde yer alan plaklar ve neokortikal atrofinin fizyopatolojiden beraber sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir (80). MS olgularında gözlenen fiziksel özürülük, hiçbir MRG görüntüleme parametresi ile ilişkilendirilememektedir. Oysa kognitif etkilenmenin MRG'deki T2 lezyon yükü ile paralellik gösterdiği düşünülmektedir (101). Buna ek olarak neokortikal atrofinin zihinsel performansdaki bozulmaya çok daha güçlü katkısının olduğu düşünülmekte ve kognitif bozulma için bağımsız bir belirleyici olduğu kabul edilmektedir (102-104) Benedict ve ark. (105) MS'lilerin MRG görüntülemelerinde atrofiyi değerlendirmek için objektif tanımlayıcı ölçümler yapmışlar ve kognitif bozulmanın santral atrofi ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. Fonksiyonel MRG çalışmaları ile kognitif performansın, kranial MRG incelemelerinde saptanan atrofi dışında N-Asetil aspartat (NAA)/kolin, NAA/kreatin oranlarındaki azalmaya paralel bir seyir gösterdiği bildirilmiştir (106). Manyetizasyon transfer (MT) görüntüleme, standart MRG ile normal saptanan dokulardaki hasarı erken dönemde sinyal artışı olarak gösterebilen yeni bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknikle kognitif bozulmanın görüldüğü, MRG görüntülemesi normal görünümlü beyin dokusunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren hasar olduğu bildirilmektedir (107). MS hastalarında pozitron emisyon tomografi ile de yapılmış değerlendirmeler bulunmaktadır. Bu yöntemle bellek etkilenimi olan olguların bilateral hipokampus ve sol talamusunda; frontal disfonksiyonu olanlar da ise bilateral prefrontal, inferior parietal korteks ve bazal gangliyalarda hipoperfüzyon olduğu gösterilmiştir (108).

### **1.1.11.3. Multipl Sklerozda Kognitif Bozulmaya Eşlik Eden Durumlar**

MS olgularında sık rastlanan kronik yorgunluğun, fiziksel ve zihinsel performansı enerjisizlik ve motivasyon kaybı oluşturarak, kognitif bozulmaya neden

olduğu gösterilmiştir (109, 110).

Normal popülasyona göre depresyon ve intihar sıklığı MS olgularında daha sık görülmektedir ve farklı çalışmalarda oranlar %37-54 arasında bildirilmiştir. Depresyon direkt olarak kognitif bozulmaya neden olmamakta ancak dikkati, dikkati sürdürme becerisini ve konsantrasyonu etkileyerek bellekte bozulmaya neden olmaktadır (111).

MS'de ortaya çıkan kognitif bozulmada genetik faktörlerin rolü olup olmadığı araştırılmaktadır. Savettieri ve ark. (112) erkek MS hastalarında APOE4 alleli taşıyıcılığının riski arttırdığını göstermişlerdir ancak bu konuda yapılmış yeterli çalışma yoktur.

#### **1.1.11.4. MS Tedavisinin KFB ile İlişkisi**

MS tedavisinde kullanılan interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b ve glatiramer asetatın KFB üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Fischer ve ark. (113)' nın yaptığı ve interferon  $\beta$ -1a kullanan ve EDSS'si 1.0-3.5 arasında olan hastaların katıldığı çok merkezli bir çalışmada hastalara 2 yıl boyunca 30 mg/haftada bir interterferon  $\beta$ -1a i.m veya plasebo verilmiş ve çalışma sonunda olguların nöropsikolojik değerlendirmeleri yapılmıştır. İnterferon  $\beta$ -1a kullanan grupta yürütücü fonksiyonlar, bellek, bilgi işleme ve viziyoşpasyal fonksiyonlarda belirgin iyileşme saptanmış ve plasebo alan grup ile karşılaştırıldığında kognitif kötüleşmede %46 risk azalması olduğu vurgulanmıştır. Rudick ve ark. (114) relaps ve remisyona seyreden MS'lilerde interferon  $\beta$ -1a haftada bir i.m uygulanmasının beyin atrofisini anlamlı ölçüde önlediğini göstermiştir. Metz ve ark. (115) kognitif bozulmaya komorbid durum yaratan 'yorgunluk sendromuna' glatiramer asetatın,  $\beta$ -interferondan 2 kat daha etkili olduğunu göstermiştir. Pliskin ve ark. (116) interferon  $\beta$ -1b kullanan 30 MS'li hastayı değerlendirmişler ve sınırlı bir nöropsikolojik test uygulayarak, yalnızca görsel hafıza skorlarında anlamlı bir düzelme saptamışlardır.

#### **1.1.11.5. MS'de Görülen Kognitif Bozulmanın Tanı ve Tedavisi**

MS hastalarında kognitif bozulma diğer semptomlar kadar özürüllük yaratmadığı ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini belirgin biçimde etkilemediğinden, sorgulanmaz ise gözden kaçabilir. MS'lilerde kognitif

etkilenmenin varlığını düşündürecek semptomlar; MRG'de serebral atrofinin varlığı, hastanın öykü vermede zorlanması, kontrollerini aksatması, önerilen tedavilere uymaması, günlük yaşamında ve işte zorlanması, antidepresanlara yeterli yanıt vermeyen depresyonun varlığı, hasta veya ailenin kognitif bozulma anamnezi ve objektif nöropsikolojik değerlendirmede kognitif etkilenmenin saptanması şeklinde sıralanabilir. Konu ile ilgili tedavi protokolleri, henüz sınırlı olmakla birlikte koruyucu ve semptomatik tedavi olarak 2'ye ayrılmaktadır (80).

Kognitif bozulmayı önlemede primer amaç, yeni lezyon oluşumu ve relapsları önlemek olduğundan immünmodülatör tedaviler bu konuda önem kazanmaktadır. Bu nedenle interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b ve glatiramer asetat kullanımı önem taşımaktadır.

Semptomatik tedaviler ise farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlar olarak 2'ye ayrılmaktadır. Non-farmakolojik tedavi protokolleri arasında kognitif rehabilitasyon ve psikoterapi yer almaktadır. Çeşitli antidepresan ilaçlarla mevcut depresyonun tedavisi ve amantadin, pemolin ve modafinil gibi ajanlarla yapılan yorgunluğun tedavisi ise kullanılan farmakolojik yaklaşımlardır. Kognitif fonksiyon bozukluğu için onay almış bir ilaç henüz bulunmamaktadır (80). Kognitif rehabilitasyon ortaya atıldığı yıllarda çok önemsenmese de günümüzde olumlu sonuçları bildirilmektedir (117).

Kognitif rehabilitasyon programlarında psikoterapi, konuşma terapisi, meslek terapileri ve kognitif terapi yaklaşımları birlikte ele alınmakta; becerilerin geliştirilmesi, günün planlanması, dikkatin yoğunlaştırılabilmesi, iş ortamının düzenlenmesi, ailenin eğitimi, yardımcı cihazlar gibi yaklaşımlar bulunmaktadır (118).

MS'li olgularda ortaya çıkan kognitif bozulmada etkinliği kanıtlanmış ve onaylanmış bir ilaç henüz yoktur ancak deneme aşamasında olan ilaçlar bulunmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalar 1980'li yıllarda başlamıştır. Leo ve ark. (119) çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 4 hastaya intravenöz fizostigmin vermişler ve hastaların sözel belleklerinde düzelme saptamışlardır. Unverzagt ve ark. (120) 8 hastada oral fizostigmin kullanımı ile kognitif fonksiyonlar ve sözel hafızada olumlu değişiklikler tespit etmişlerdir.

Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri ile

yapılan çalışmalar da bulunmaktadır. Grene ve ark. (121) 30 yaşın üzerinde ve Minimental Test Skorları 25'in altında olan 17 MS hastasında, 12 hafta süre ile açık uçlu bir çalışma yapmışlar ve hastalara ilk 4 hafta 5mg/gün ve sonrasında 10 mg/gün Donepezil vermişlerdir. Hastaların 12 hafta sonunda yapılan nöropsikolojik değerlendirmelerinde dikkat, bellek ve yürütücü işlev fonksiyonlarında anlamlı düzelme saptamışlardır. Krup ve ark. (122)'nin yapmış olduğu çalışma donepezil ile yapılmış ilk pasebo kontrollü, çift kör çalışmadır. 69 MS hastasının katıldığı bu çalışmada hastalara 24 hafta boyunca 10 mg/gün Donepezil verildikten sonra sözel öğrenme ve bellek testlerinde plaseboye göre anlamlı farklılık ( $p=0.043$ ) saptamışlardır. Ginkgo Biloba, kognitif etkilenimi olan MS'li hastalarda çok sık kullanılan bir ajan olmakla birlikte etkinliğini bildiren bir çalışma bulunmamaktadır (80).

#### **1.1.11.6. MS'de Depresyon ve Kognitif Bozukluk**

Emosyonel semptomların ve kognitif fonksiyonların nörolojik hastalıkların çoğunda etkilendiği yapılan araştırmalarda belirlenmiştir. Kognitif fonksiyon bozukluğu (KFB) ve depresyon ilişkisi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Rao, KFB ve depresyon ölçümlerinin korele olmamasının, depresyonun KFB gelişiminde nedensel bir faktör olmayacağını düşündürdüğünü gözlemlemiştir (123). Fakat şiddetli depresyon hikâyesi olan orta ve daha yaşlı bireylerde bu ilişki gösterilmiştir (124).

MS hastalarında depresyonun kognitif ve nonkognitif aktiviteleri etkilediği bilinmekle (125) birlikte depresyon ve kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Depresyon ve kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki belirgin değildir. Arnett ve ark. ile Demaree ve Deluca çalışmalarında depresyon ve bilişsel bozukluk arasındaki ilişkinin en iyi çalışma hafızası ve bilgi işleme hızı ilişkisinde olduğunu belirlediler ve depresyon orta şiddette iken çalışma hafızası, bilgi işleme hızı ve yürütsel fonksiyonların etkilenebileceğini öne sürdüler (126-131). Yapılan çalışmalarda depresyonun düzeltilmesi ile birlikte kognitif fonksiyonlarda da düzelme olabileceği yönünde sonuçlar elde edilmiştir (132). Bu çalışmanın amacı; MS'li hastalardaki depresyon ve KFB olan hastaları belirleyip hastalara yapılacak grup psikoterapisi ile depresyon şiddetindeki azalmanın kognitif fonksiyonlara olan etkisini belirlemektir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği MS polikliniğinde takip edilen ve Mc Donald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olan 108 hasta alınmıştır.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri;

1- En az 1 yıllık MS tanısı almış olmak

2- Remisyon döneminde bulunmak

3- EDSS skoru 0.5 - 5.0 arasında olmak;

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1- Çalışmadan önceki son 3 ay içerisinde atak tedavisi (metil prednizolon) almış olmak, olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların hastalık öyküsü ve sosyodemografik özellikler saptandı. Hastaların son EDSS skorları belirlendi. Her hastaya; The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test(BRB-N), Beck depresyon testi ve Benedict testi yapıldı.

### 1-The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N)

BRB-N; Multiple Skleroz Kognitif Fonksiyon Çalışma Grubu tarafından, MS'de kognitif fonksiyonları değerlendirmek için geliştirilmiştir (133). Rao ve ark. (134) tarafından ise modifiye edilmiştir. Dört tane testten oluşmaktadır.

**a)-10/36 Spatial Recall Test:** Visiyospasyal öğrenme ve gecikmiş anımsamayı içerir (135). Bu testte hastalar 6x6 damalı tahtada bulunan 10 adet çeşitli dairelere bakar. Daha sonra bu daireleri boş bir damalı tahtaya aynı yerleri ile çizmeleri istenir. Bu süreç 7 dakika ara ile 3 kere tekrarlanır ve hastanın anımsaması istenir. Skor; bu 3 denemenin sonunda toplam olarak doğru çizilen dairelerin sayısıdır (Ek 1).

**b)-Symbol Digit Modalities Test:** Bu test algılanabilir gidişi ve dikkati ölçer (136). Hastalara üstte sembol altta ise rakam olan bir form ve formu incelemeleri için 90 saniye süre verilir. Daha sonra hastalara sadece semboller verilerek bunları numaralandırmaları istenir. Skor ise 90 saniye sonundaki doğru numaralandırma ile bulunur (Ek 2).

**c)-Paced Auditory Serial Addition Test(PASAT):** Bu test, bilginin ilerleme hızı ve dikkat gücünü ölçmektedir (137). Bu testte hastalar bir teybe kaydedilmiş, belli sıradaki 61 numarayı dinler. Her 3 saniyede 1 numara gelir. Hastalar ilk numarayı öğrenirler, rapora cevap vermek için, sonra diğer numaraları bir önceki numaralara eklerler. 2. kısımda, numaralar daha hızlı söylenir ve 2 sn sonra 1 numara gelir. Sonuçlar kontrol edilir. Her iki durumdaki skorlar hesaplanır. Maximum 60 doğru cevap vardır (Ek 3).

**d)-Word List Generation Test:** Bu test semantik düzelmeyi ve üretimi ölçer (138). Hastaya 60 saniye içinde kullanabileceği tüm olası kelimelerle özel bir mektup yazması istenir (sayı, özel isim, kelimelerin çoğulları dahil). Skor, 3 çapraz çalışmanın özetidir.

**2-Beck Depresyon Testi (BDI):** Hastanın algıladığı depresif belirtileri nicel olarak değerlendirmek ve hastanın depresyonunu daha çok bilişsel açıdan belirlemek amacıyla 21 cümle grubundan oluşan ve hastanın kendisinin doldurması istenen bir ölçek olarak Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiştir. Kısa olduğu ve nörolojik semptomlarla karışmadığı için MS'lilerde depresyon taraması için önerilmektedir (139) (Ek 4).

Hasta; sorulan sorulara hayatındaki sıklık derecesine göre 0 ile 3 arasında puan verir. Puanlar toplanır ve toplam puana göre depresyon şiddeti belirlenir. Buna göre;

- **0-11 puan:** depresyon yok
- **12-17 puan:** hafif depresyon
- **18-29 puan:** orta şiddetli depresyon
- **30-63 puan:** şiddetli depresyon

Çalışmamızda 18 ve üzeri puan alanlar hastalar, depresyon grubunu oluşturmuştur.

**3-Benedict Kognitif Özbildirim Testi (BKÖ):** Benedict ve arkadaşları tarafından geliştirilen, günlük yaşamdan 15 farklı soru ile kognitif fonksiyonların değerlendirildiği bir testtir. Hasta sorulara; maruz kaldığı durumun sıklığına ve

şiddetine göre 0 ile 4 arasında puan vermektedir. Her bir soru için yüksek rakam, daha büyük sıklık ve şiddeti temsil etmektedir. 0-60 arasında sonuç alınır (140).

**EDSS:** MS klinik denemelerinde en yaygın kullanılan dizabilite ölçümüdür. EDSS sekiz fonksiyonel sistemle (piramidal, serebellar, beyin sapı, duyu, barsak ve mesane, görsel ya da optik, serebral ya da mental ve diğer fonksiyonlar) ilişkili klinik bulgular, kendine bakabilme ve hastanın yürüyebilme yeteneğinin kombinasyonuna dayanır. MS'li hastalarda nörolojik dizabilitenin derecesini belirlemek için kullanılır. Skala hastanın fizik muayenesini ve nörolojik öyküsünü bilen bir nörolog tarafından doldurulur. EDSS'de 0'dan (normal nörolojik muayene) 10'a (MS'e bağlı ölüm) kadar yarım ve bir puanlık aralıklarla skorlar verilir.

**Skor 1-1.5:** Dizabilitenin olmadığını veya hafif anormal nörolojik bulguların olduğunu gösterir.

**Skor2-4.5:** Dizabilitenin artan derecelerini gösterir fakat yardımsız yürüyebilir.

**Skor 5-7.5:** Yürüme zorluğunun artan derecelerini gösterir.

**Skor 7.5-9.5:** Özbakımda bozulma, yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağlanacak ölçüde dizabiliteyi gösterir (141).

Çalışmamızda ilk olarak, Beck depresyon ölçeği uygulanarak depresyondaki hastalar belirlendi. Hastalardaki kognitif tutuluma ait şikâyetleri değerlendirmek için Benedict testi yapıldı. Son olarak hastalardaki kognitif tutulumu değerlendirmek için BRB-N (10/36 Spatial Recall Testi, Symbol Digit Modalities Testi Word List Generation testi ve Paced Auditory Serial Addition) testleri uygulandı. Bu testlerin herhangi ikisinden %50'den daha düşük skor alanlarda kognitif fonksiyon bozukluğu olduğu düşünüldü.

Daha sonra hastalar dört gruba ayrıldı:

1-Kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalar

2-Depresyonu olan hastalar

3- Kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresyonu olan hastalar

4- Kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresyonu olmayan hastalar

Kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresyonu olan 15 hastaya 3 ay süre ile ayda 1 kez grup psikoterapisi uygulandı.

## **Grup psikoterapisi:**

**1-Bilinçlendirme:** MS hastalığında etkilenen kognitif işlevler hakkında hastalara kısa bir bilinçlendirme yapıldı. Kognisyonu etkileyen depresyon, kişilik yapısı, anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik durumlar hakkında hastalar bilgilendirildi. Sonra bu kognitif sıkıntıların gündelik yaşamdaki etkilerinin neler olabileceği hastalarla paylaşıldı. Hastaların kendilerinin fark edebildiği kognitif sıkıntılarının neler olduğu grup etkileşimi içerisinde paylaşıldı. Bu tip sıkıntıların pek çok başka MS hastasında da görülebileceğinin altı çizilerek bu konuda ne gibi adımlar atılabileceği tartışıldı.

**2-Grubun etkileşimi:** Hastaların yalnız olmadığı vurgulandı. Empati kurma ve sorunları ile baş etme stratejileri belirlendi.

**3-Depresyon ve MS:** MS hastalarında en sık görülen ruhsal rahatsızlığın depresyon olduğu ve depresyon semptomlarının neler olabileceği üzerinde duruldu. Grup terapisine katılan hastalarımızda genel olarak sosyal izolasyon, içe çekilme, uyku sorunları, damgalanma korkusu, hastalığı kabullenmeme gibi sıkıntıların majör semptomlar olduğu belirlendi. Hastaların tüm bu sıkıntıları benzer şekilde diğer grup üyelerinin de yaşadığının bilincine varmaları ile terapotik işbirliğine ve grup etkileşimine katkı sağlandı. Depresyonun kognisyon ve MS seyri üzerindeki etkileri hastalarla paylaşarak bu alanda sıkıntı yaşayan hastaların konuyla ilgili düşünceleri grup içerisinde tartışmaya açıldı.

**3-Dışsal destek ve ev ödevleri:** Hastaların günlük hayatlarına kolayca adepte edebilecekleri çeşitli kognitif ev egzersizleri ödev olarak verildi ve bir sonraki oturumda bu uygulamadan ne gibi faydalar sağladıkları grupla paylaşıldı.

**4-Umut aşılama:** Kognitif sıkıntıların ve depresyonun MS hastalarında çok sık rastlanılmasına rağmen çözümü olmayan alanlar olmadığı ve terapist - hekim - hasta işbirliğiyle, uygun müdahalelerle yaşam kalitesinin yükseltilebileceği hastalara aktarıldı.

**5-Örgütlenme:** MS gibi kronik bir hastalıkta, hastaların örgütlenmesinin önemi ve bir dernek çatısı altında hasta etkileşimlerinin devam edebileceği vurgulandı.

3 aylık grup terapisinden sonra hastalara aynı testler tekrar yapıldı ve sonuçlar değerlendirildi.

### **İstatistiksel Yöntemler**

Çalışmada elde edilen verilerin analizi SPSS for Windows 10.0 paket istatistik programı kullanılarak yapıldı.

Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örnek Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası farkların analizi için One Way ANOVA testi, psikoterapi etkinliğini değerlendirmek için; eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Elde edilen değerler, ortalama±standart hata (SH) olarak ifade edildi.

Tüm istatistikler için anlamlılık düzeyi  $P \leq 0.05$  olarak kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya katılan 108 MS olgusunun 75'i kadın (%69.4), 33'ü erkek (%30.6) idi. Olguların yaş ortalaması  $36.58 \pm 1.53$  (22-62) idi. MS hastalarının %77.8'i (n=84) RRMS, %22.2'si (n=24) SPMS idi.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı  $29.58 \pm 1.25$  idi. Çalışma grubundaki hastalara yapılan testlere göre hastalar 4 gruba ayrıldı;

1. Depresyon ve KFB tespit edilmeyen MS'li hastalar (Sağlam)
2. Kognitif Fonksiyon Bozukluğu olan hastalar (KFB)
3. Kognitif Fonksiyon Bozukluğu ve depresyonu olan hastalar (KFB+D)
4. Sadece depresyonu olan hastalar (D)

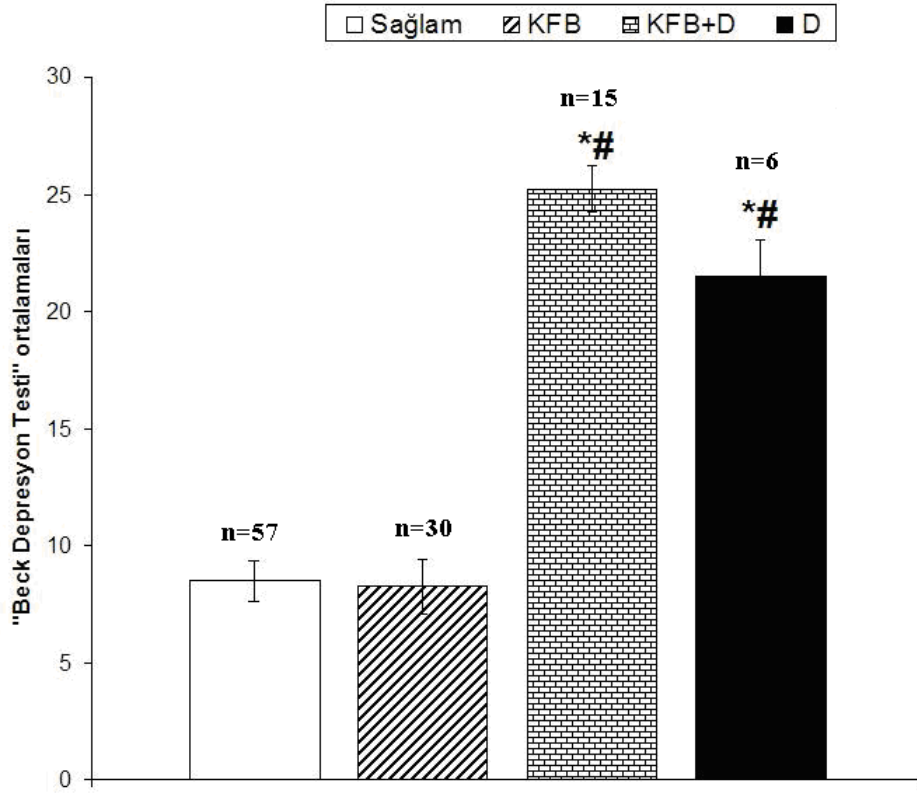
Hastalara yapılan Beck Depresyon Testi sonuçlarına göre hastaların %19.5'inde depresyon tespit edildi. Depresyon görülme oranı erkeklerde %9.1 (n=3), kadınlarda ise %24.0 (n=18) idi. Beck depresyon testinin sonuçları Şekil 1'de verilmiştir. Depresyon tespit edilen hastaların hiçbirinde şiddetli depresyon tespit edilmemiştir.

Cinsiyet ve depresyon durumu arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan risk analizi sonucunda, cinsiyet farklılığının depresyon açısından istatistik olarak önemli bir risk oluşturmadığı görülmüştür.

Depresyonlu MS hastalarının yaş ortalaması  $42.00 \pm 4.48$ , depresyonu olmayan MS hastalarının yaş ortalamaları ise  $35.28 \pm 1.50$ 'dir. İstatistiki analizde yaşın depresyon üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir ( $P > 0.05$ ).

Depresyonlu MS hastalarının hastalık süresi  $9.00 \pm 2.13$  yıl, depresyonu olmayan MS hastalarının hastalık süresi  $6.52 \pm 0.76$  yıl idi. İstatistiki analizde sürenin depresyon üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir ( $P < 0.19$ ).

Depresyonlu MS hastalarının EDSS ortalaması  $3 \pm 0.36$ , depresyonu olmayan MS hastalarının EDSS ortalamaları ise  $1.88 \pm 0.22$  olarak bulunmuştur. Yapılan t testi sonucunda EDSS puanlarının depresyonlu hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir ( $P < 0.05$ ).

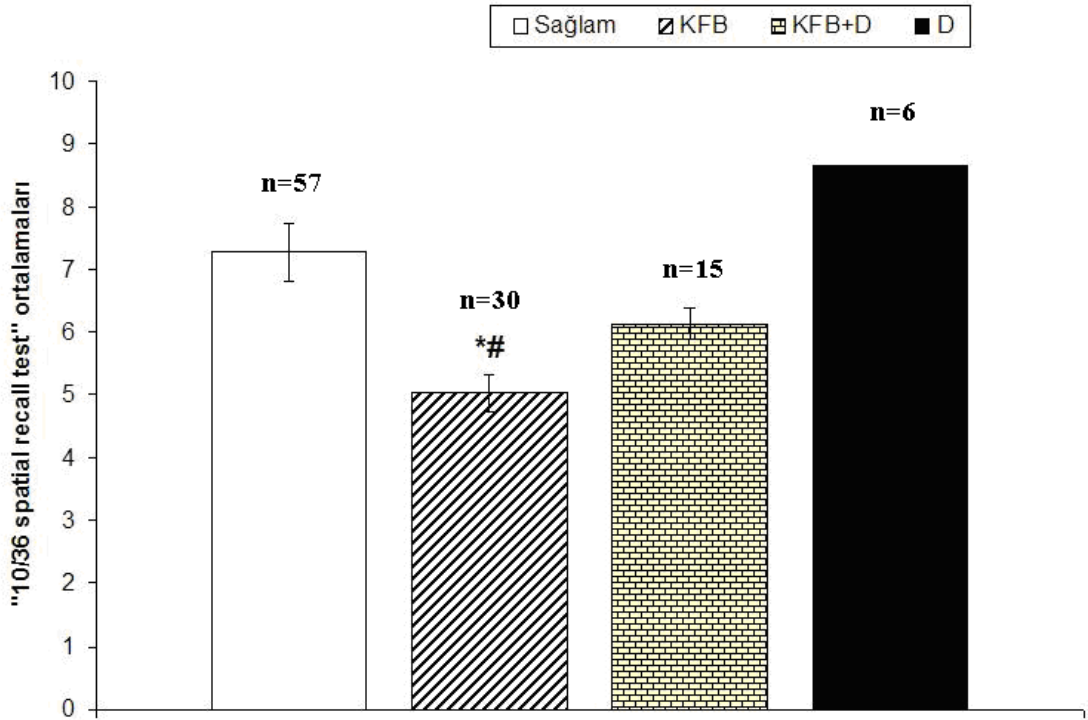


**Şekil 1.** MS'li hasta gruplarının Beck depresyon test ortalamaları

\* sağlam gruba göre

# KFB grubuna göre anlamlı fark vardır,  $P < 0.05$

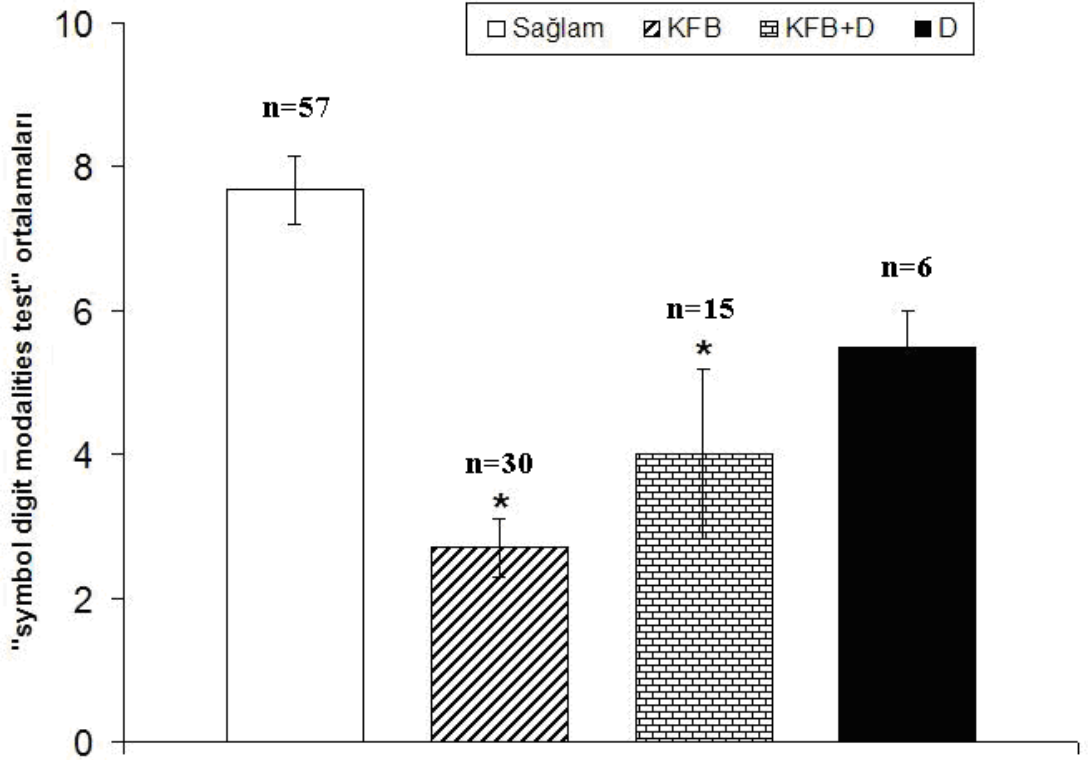
Hastalarımızın BRB-N testlerin sonuçlarına göre; hastalarımızın %41.7'sinde KFB tespit edilmiştir. Erkeklerin %54.6'sında (n=18) ve kadınların %36.0'ında (n=27) kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu görülmüştür. Hastalarımızın testlerden aldığı sonuçlar şekil 2, 3, 4, 5, 6'de gösterilmiştir.



Şekil 2. MS'li hasta gruplarının 10/36 spatial recall test ortalamaları.

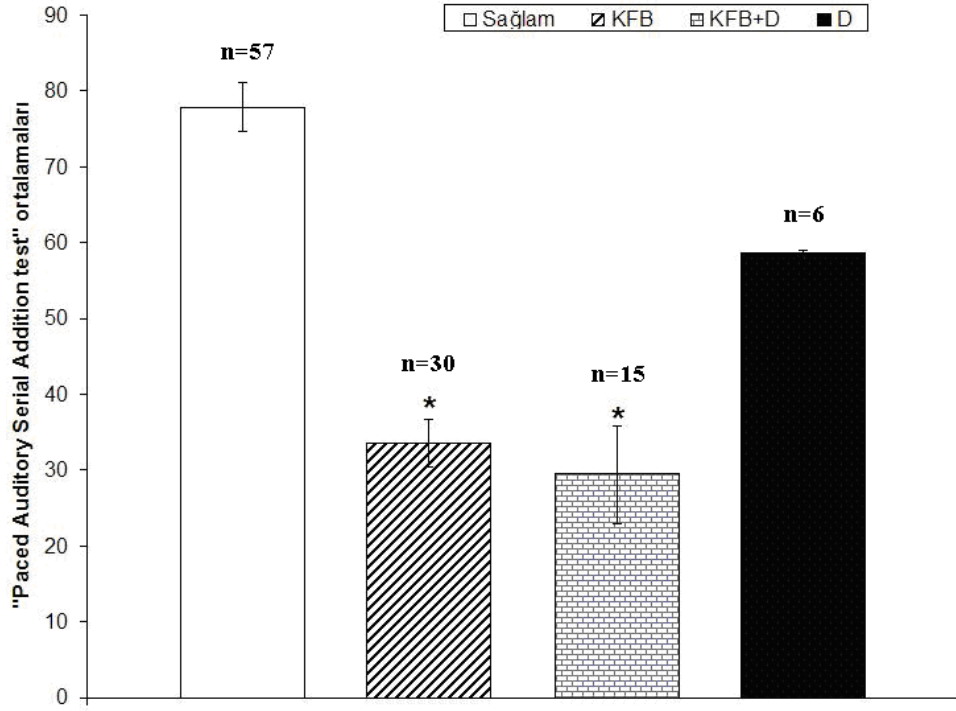
\* Sağlam gruba göre

# Depresyon grubuna göre anlamlı fark vardır,  $P < 0.05$



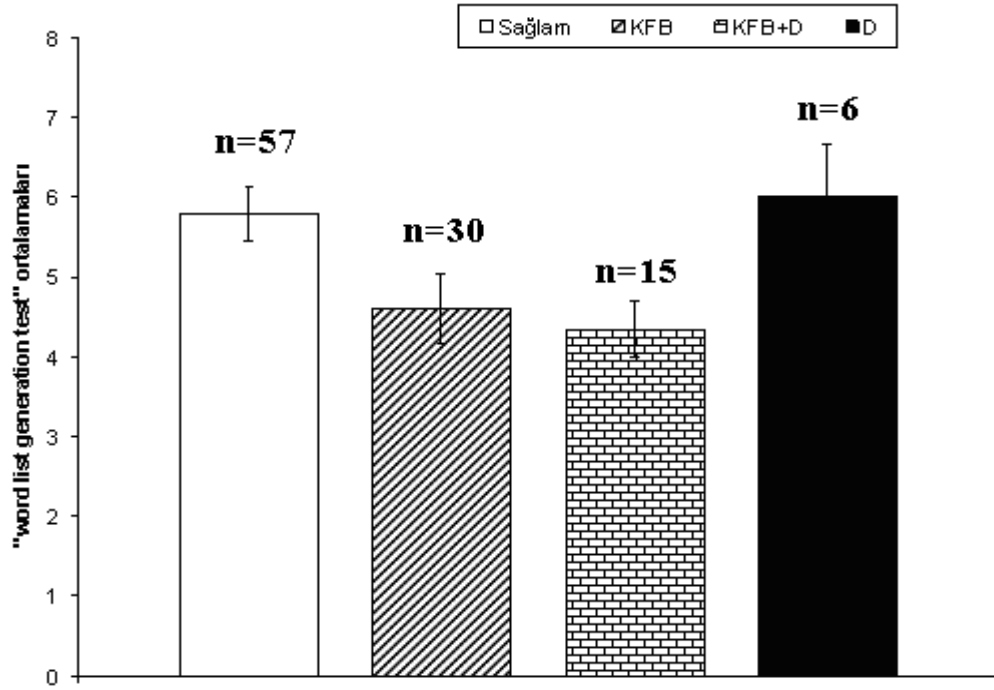
Şekil 3. MS'li hasta gruplarının symbol digit modalities test ortalamaları.

\* sağlam gruba göre anlamlı fark vardır,  $P < 0.05$



Şekil 4. MS'li hasta gruplarının Paced Auditory test ortalamaları

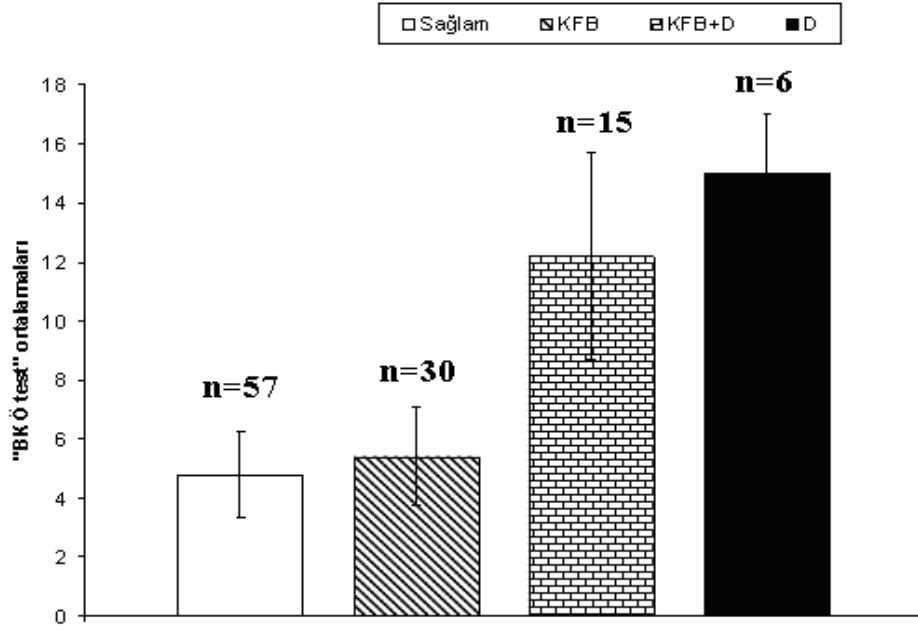
\* Sağlam gruba göre anlamlı fark vardır,  $P < 0.05$



Şekil 5. MS'li hasta gruplarının Word List generation test ortalamaları

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Hastalarımıza yapılan BKÖ testinin ortalamaları Şekil 6'da verilmiştir.



**Şekil 6.** MS'li hasta gruplarının BKÖ testinin ortalamaları  
Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Cinsiyet ve KFB arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan risk analizi sonucunda, cinsiyet farklılığının kognitif fonksiyonlarda bozulma açısından istatistik olarak önemli bir risk oluşturmadığı görülmüştür.

KFB olan MS hastalarının yaş ortalaması  $40.67 \pm 2.60$ , KFB olmayan MS hastalarının yaş ortalamaları ise  $33.67 \pm 1.60$ 'tır. İstatistiki analizde yaşın KFB üzerine anlamlı etkisi olduğu belirlenmiştir ( $P < 0.05$ ).

KFB olan MS hastalarının hastalık süresi  $6.60 \pm 1.14$ , KFB olmayan MS hastalarının hastalık süresi  $7.29 \pm 0.99$ 'dur. İstatistiki analizde hastalık süresinin, KFB üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir ( $P < 0.66$ ).

KFB bulunan MS hastalarının EDSS ortalaması  $2.77 \pm 0.30$ , KFB olmayan MS hastalarının EDSS ortalaması ise  $1.62 \pm 0.23$ ' tür. Yapılan t testi sonucunda EDSS puanlarının KFB hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.01$ ).

Hastaların %13.9'unda depresyon ve kognitif fonksiyon bozukluğu birlikteliği mevcuttu. KFB+D olan hastaların cinsiyete göre dağılımında; erkekler %9.1 (n = 3) kadınlar ise %16.0 (n=12) olarak bulundu. Hastaların 3 aylık süreyle yapılan grup psikoterapisi öncesi ve sonrası testlerin ortalama değerleri tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 4.** 3 aylık süreyle yapılan grup psikoterapisi öncesi ve sonrası testlerin ortalama değerleri.

<b>Grup</b>	<b>KFB+D (psikoterapi öncesi)</b>	<b>KFB+D (psikoterapi sonrası)</b>
<b>Paced Auditory test</b>	24.00±9.83	63.20±6.99 *
<b>10/36 spatial recall test</b>	6.13±0.25	5.2±1.09
<b>Symbol digit modalities test</b>	4.00±1.18	500±1.10
<b>Word List generation test</b>	4.33±0.35	7.60±186
<b>BKÖ testi</b>	12.20±3.51	22.60±5.05
<b>Beck depresyon test</b>	25.20±0.97	19.60±0.51 *

\* tedavi öncesine göre anlamlılık vardır, P<0.05.

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışma RRMS ve SPMS'li hastalarda depresyon, KFB ile KFB+D birlikteliği belirlenmiş, KFB+D birlikteliği olan hastalarda psikoterapinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan 108 MS olgusunun 75'i kadın (%69,4), 33'ü erkek (%30.6) idi. Olguların yaş ortalaması  $36.58 \pm 1.53$  (22-62) idi. Bu durum MS'in genç erişkinlerde ve kadınlarda daha sık ortaya çıktığı bilgisi ile uyumludur (7).

Ron ve Logsdail (142) çalışmalarında; fiziksel dizabilite kontrol grubu ile 116 MS hastasında psikiyatrik morbidite oranını karşılaştırmış ve MS grubunda önemli derecede psikiyatrik vakaların arttığını görmüşlerdir.

Depresyon tanısı koymak ve şiddetini belirlemek için kullanılan ölçütler geniş çeşitlilik göstermektedir. MS'li hastalarda depresyon tanısı koymak için standart olarak araştırmacılar arasında bir görüş birliği yoktur. Aikens ve ark. (143) çalışmasında MS hastalarındaki depresif semptomları değerlendirmek için BDI tavsiye edilmiştir.

Bizim çalışmamızda depresyon tanısı koymak için BDI kullanılmıştır ve hastalarımızın %19.5'inde depresyon tespit edilmiştir. Soyuer ve ark. (144)'nın yaptıkları çalışmada ise bu oran %21.4 olarak belirlenmiştir.

MS hastalarında yaş, cinsiyet ve hastalık süresi depresyonu olan ve olmayan gruplarda fark göstermemiştir.

Hastalarımızda da süreye rağmen depresyon tanısı almanın fazlalaşmaması, süre ilerledikçe hastalık ve sonuçları ile başa çıkma mekanizmalarının geliştirilmesine bağlanabilir.

Depresyon ile hastalık süresi arasında ilişki olup olmadığını araştıran çalışmalarda farklı ve zıt sonuçlar elde edilmiştir (145-147).

Mendes ve ark. (146) 84 RRMS'li hasta BDI ve EDSS kullanılarak yaptıkları çalışmada depresyon ve dizabilite arasında korelasyon olduğu fakat depresyonla cinsiyet, yaş ve hastalık süresi arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Iwasaki ve ark. (147) 48 MS hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada ise depresyon ve dizabilite

arasında herhangi bir korelasyon olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Mendes ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde EDSS ve depresyon arasında pozitif korelasyon görülmüştür.

MS'de kognitif fonksiyonları değerlendirmek için çeşitli testler geliştirilmiştir. The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N) (14) bu testlerden biridir. Yapılan ilk çalışmalarda MS'li hastalarda kognitif bozukluğu saptamada sensitivitesi %71 olarak belirlenmiştir (15). Testlere Paced Auditory test eklenmesi ile birlikte sensitivitesinin arttığı düşünülmektedir (16). Bizim çalışmamız sonucunda hastaların %41.7'sinde kognitif fonksiyon bozukluğu tespit ettik. Portaccio ve ark. (148)'nin BRB-N testlerini uygulayarak yaptıkları çalışmada RRMS'li 116 hastada kognitif etkilenme oranını %44.8 olarak belirlemişlerdir.

MS hastalarında cinsiyet ve hastalık süresi, KFB olan ve olmayan gruplarda fark göstermemiştir. Hastaların yaşı arttıkça kognitif fonksiyonlarda bozulmanın arttığı görülmüştür. Charcot (1868) ve ardından da Vulpian (1874) yaptıkları çalışmalar sonrasında, MS hastalarında kognitif etkilenmenin hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıktığını savunmuşlardır. Yine Jambor (1969), Beaty ve Gagnen (1977), Peyser ve ark. (149)'ı 1980 yılında yaptıkları çalışmalarda kognitif etkilenme ve hastalık süresi arasında ilişki olduğunu, kognitif bozulmanın hastalığın geç dönem semptomlarından olduğunu savunmuşlardır. Ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda kognitif etkilenmenin hastalığın çok erken dönemlerinde ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (82, 134, 150, 151). Amato ve ark. (152) 10 yıl boyunca takip ettikleri MS hastalarında kognitif bozukluğun %56 oranında olduğunu, bozukluğun hastalığın formu, ileri yaş ve fiziksel özürülük derecesi gibi faktörlerden etkilendiğini göstermişlerdir. Schultheis ve ark. (153) 28 MS hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada fiziksel özürülülüğü olmayan MS hastalarında da kognitif bozuklukların ortaya çıkabileceğini bildirmiştir.

Charil ve ark. (154) 452 MS hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada periventriküler beyaz cevher ve internal kapsülde yer alan lezyonları, EDSS(Expanded Disease Status Scale) ile tesbit edilen fiziksel özürülükle; limbik korteks ve gri-beyaz cevher bileşkesinde yer alan lezyonları da kognitif etkilenme ile

ilişkili bulmuşlardır. EDSS skoru 4'ün altında olan hastalarda, kognitif etkilenmeyi açıklamada spesifik yolların lezyonlarla kesilmesinin, total lezyon hacminden daha önemli olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da dizabilitenin artması ile kognitif bozulmanın arttığı görülmüştür.

Benedict Kognitif Özbildirim Testi hastaların kendi kendine uygulayabileceği MS'de kognitif etkilenmenin değerlendirildiği bir testtir. Yapılan çalışmalarda kognitif tutulumu belirlemede sensitivitesi %80, spesifitesinin %68 olduğu belirlenmiştir (140). Yüksek skorlar kognitif bozulmanın daha fazla etkilendiğini gösterir. Bizim yaptığımız çalışmada BKÖ testinin, kognitif tutulumu belirlemede etkili olmadığını belirledik.

Seinela ve ark. (95) kognitif bozukluğu olan bir grup MS'li hastayı, kognitif disfonksiyon göstermeyen MS'liler ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıkları bir çalışmada; kognitif disfonksiyonu olan grupta bilinçli bellek performansının bozuk, bilinçsiz bellek performansının ise korunmuş olduğunu, kognitif açıdan sağlıklı MS'lilerde ise, hem bilinçli hem de bilinçsiz belleğin sağlam olduğunu saptamışlar ve MS'de bilinçli belleğin daha çok etkilendiğini savunmuşlardır. Daha önceden MS'de görülen geri çağırma defisitlerinin bellek disfonksiyonu için temel bozukluk olduğu düşünülse de yakın zamanda yapılan çalışmalar MS'lilerin öğrenme için daha fazla denemeye ihtiyaç duyduklarını ancak öğrendikten sonra akılda tutmalarının sağlıklı kişilerden farklı olmadığını göstermiştir (91, 94). Bizim hastalarımıza uyguladığımız testler sonucunda hastalarımızın özellikle dikkat, geri çağırma, viziospasyal öğrenme ve bilgi üretimi noktasında etkilenmiş olduğunu gördük.

Siepman ve ark. (155)'nin yaptıkları çalışmada 2 yıldır tanı almış MS hastalarının, kontrol grubuna göre BRB-N testlerinden daha düşük skor aldıklarını, kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın yüksek dizabilite ile beraber görüldüğünü ve bu bozulmanın depresyon semptomları ile açıklanamayacağını belirtmişlerdir.

Johnson ve ark. (156)'nın 40 MS hastasıyla yaptıkları çalışmada kognitif veya non spesifik 'mental stimulation' tedavisinin 46 günlük ve 6 aylık süre sonrasında kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. 46 günlük test sonuçlarında herhangi bir iyileşme görülmemiş fakat 6 ay sonraki test

sonuçlarında ise viziospastal ve BDI değerlerinde iyilişme gözlenmiştir. Flavia ve ark. (157) yaptıkları çalışmada ise; 150 MS hastasından kognitif testerde düşük skor alan 20 hastaya bilgisayar destekli rehabilitasyon programı uygulanmış ve 3 ay sonucunda hastaların depresyon ve PASAT skorlarında düzelme görmüşlerdir. Bizim uyguladığımız psikoterapi sonrası hastalarımızın BDI ve PASAT sonuçlarında belirgin bir düzelme görüldü.

BRB-N testlerinin sonuçlarını değerlendirdiğimizde ise dikkat ve bilgi üretimi noktasında hastalarda kısmi düzelme gözlenirken viziospasyal öğrenme ve geri çağırma fonksiyonlarında düzelme görülmedi.

Sonuç olarak alışmamızda MS'li hastalarda cinsiyet, hastanın yaşı ve hastalık süresi ile depresyon arasında bir ilişkinin olmadığı gözlenmiştir. Hastaların zrllk durumu arttıkça depresyona girme riskinin arttığı gözlenmiştir. MS'li hastalarda cinsiyet ve hastalık süresi ile KFB arasında ilişki gözlenmezken yaş ve zrllk durumu arttıkça kognitif fonksiyonlarda bozulmanın arttığı grlmüştir. Depresyon ve KFB birlikteliği olan hastalara uygulanan psikoterapi sonucunda hastalarda depresyon şiddeti azalmış ve kognitif fonksiyon testlerin ortalama skorlarında düzelme gözlenmesine rağmen sadece PASAT ve BDI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir. Depresyonun kognitif fonksiyonlara olan etkisini değerlendirmek için daha büyük popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 5. KAYNAKLAR

1. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M (Çeviren) Ankara, Güneş Kitabevi, 2006: 771-797.
2. Compston A, Ebers G, Lassman H, McDonald I, Bryan Matthews B, Wekerle H (editors). Symptoms and signs of multiple sclerosis. In: McAlpine's Multiple Sclerosis. 3. Baskı, London: Churchill Livingstone, 1998; 145-90.
3. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. Clin Neurol Neurosurg 2004; 106: 147-158.
4. Eraksoy M, Akman DG. Merkez sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A. Emre ÖGE (editör). İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji. İstanbul: Nobel Kitabevi 2004: 505-535.
5. Hanson LJ, Cafruny WA. Current concepts in multiple sclerosis: Part II. SD J Med 2002; 55: 477-481.
6. İdiman E. Demyelinizan hastalıklar: Oğul E. (Ed), Klinik Nöroloji, Nobel-Güneş Yayınevi, 2002: 159-185.
7. Azzimondi G, Stracciari A, Rinaldi R, D'Alessandro R, Pazzaglia P. Multiple sclerosis with very late onset: report of six cases and review of the literature. Eur Neuro 1994; 34: 332-336.
8. Hammond SR, McLeod JG, Millingen KS, Stewart-Wynne EG, English D, Holland JT, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. Brain 1988; 111: 1-25.
9. Skender-Gazibara M, Dozic DC, Jovanovic V, Dozic S. Etiopathogenesis of multiple sclerosis. Arch Oncology 2001; 9: 8-10.
10. Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. Curr Opin Neurol 2002; 15: 227-231.

11. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD(edit), Francis GS, Duquette P, Antel JP. Neurology in Clinical Practice, Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. 2. Baskı, Boston: Buttrworth Heinemann 1995: 1324-1327.
12. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). Epidemiology and genetics. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. 2 ed. London: Martin Dunitz 2003; 31-33.
13. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis – novel insights and new therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 211-20.
14. Hohlfeld R. Cytocine Networks in MS. *The International MS Journal* 2000; 7: 41-50.
15. Lucas K, Houhlfeld R. Tolerance and Autoimmune Disease. New insights on immunological Tolerance Mechanisms. *The International MS Journal* 2000; 7: 41-50.
16. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology. In: Paty DW, Ebers GC(eds), *Multiple Sclerosis*. FA Davis Company, 1998: 5-28.
17. Polman CH. New insight into disease mechanisms in multiple sclerosis. *The International MS Journal* 2000; 7: 40-41.
18. Pittoc SJ, McClelland RL, Achenbach SJ, Konig F, Bitsch A, Bruck W, et al. Clinical course, pathological correlations, and outcome of biopsy proved inflammatory demyelinating disease. *J Neurol* 2005; 76: 1693-1697.
19. Ebers G, Sadovnic AD. Epidemiology. Paty DW, Ebers G (editors). *Multiple Sclerosis*. Davis, 1997: 5-28.
20. F.Giulini, Yong VW. Immune-mediated Neurodegeneration and Neuroprotection in MS. *The International MS Journal* 2003; 10: 60-63.
21. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple

- sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2002; 104: 168-171.
22. Yalrkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Nöroloji Ders Kitabı, 1.Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 1995: 349-362.
  23. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002; 359: 1221-1231.
  24. Kraft GH, Cui JY. Multiple sclerosis. In: De Lisa JA (Ed). Physical medicine and rehabilitation principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 1753-1769.
  25. Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). McAlpine's multiple sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 183-272.
  26. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. 7. progressive relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: A re-evaluation. Brain 1999; 122: 1941-1950.
  27. Özakbaş S, İdiman E, Paköz B, Örmeci B. Primer progresif multipl sklerozda demografik ve klinik özellikler. Türk Nöroloji Dergisi 2003; 9: 74-77.
  28. Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro MF, Ricchiuti L, et al. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. J Neurol 2006; 253: 1054-1059.
  29. Rowland LP (ed), Sadiq SA, Miller JE. Merritt's Textbook of Neurology, 9th ed. Baltimore. Md: Williams & Wilkins 1995, 804-826.
  30. Clanet M. MS Forum. The symptoms of multiple sclerosis and their Management proceedings of the MS Forum - Modern Management Workshop 1994.
  31. Lisak D. Overview of symptomatic management of multiple sclerosis. J

Neurosci Nurs 2001; 33: 224-230.

32. Gilroy J. In Basic Neurology. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis. 2000: 199-223.
33. Adams RD, Victor M, Ropper AH. In "Principles of Neurology", Multiple Sclerosis and Allied Demyelinative Diseases. Part 4, 36. 6th. New York: McGraw- Hill. 1997; 908-910.
34. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. J Neurol 1993; 56: 1317-1320.
35. Clanet MG, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. Curr Opin Neurol 2000; 13: 263-270.
36. İdiman F. Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004; 2: 161-256.
37. Pirttilä T, Nurmikko T CSF oligoclonal bands, MRI and the diagnosis of MS. Acta Neurol Scand 1995; 92: 468-471.
38. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. J Neurol 1994; 57: 897-902.
39. Ropper AH, Brown RH. Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases. Adams and Victor's principles of neurology, 8th ed. New York: McGraw Hill Co 2005; 771-796.
40. Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. Clin Neurophysiol 2001; 112: 2185-2189.
41. Freedman MS. Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases. Advances in Neurology. Lippincot Williams& Wilkins 2006: 111-185.

42. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald' criteria. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
43. Presta LG. Engineering of therapeutic antibodies to minimize immunogenicity and optimize function. *Adv Drug Deliv Rew* 2006; 58: 640-656.
44. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, et al. Acute Disseminated encephalomyelitis: MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990; 113: 291-302.
45. Turan F. Multipl skleroz'un Ayırıcı Tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Multipl Skleroz özel sayısı* 2004; 2: 210-215.
46. Whitaker JN. Rationale for immunotherapy in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36: 103-107.
47. Arnason BG. Interferon  $\beta$  in multiple sclerosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 81: 11-12.
48. Calabresi PA, Stone LA, Bash CN, Frank JA, McFarland HF. Interferon  $\beta$  results in immediate reduction of contrast-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis patients followed by weekly MRI. *Neurology* 1997; 48: 1446-1448.
49. Arnon R, Sela M, Teitelbaum D. New insights into the mechanism of action of copolymer 1 in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *J Neurol* 1996; 243: 14-22.
50. Peterson A. Advance in Multiple Sclerosis Clinical Research and Therapy (Book reviews). *Acta Neurol Scan* 2000; 102: 411. .
51. Fidler JM, Dejoy SQ, Gibbons JJ Jr. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. Suppression of B lymphocyte function. *J Immunol* 1986; 137: 727-732.
52. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et

- al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
53. Edan G, Morrissey S, Le Page E. Rationale for the use of mitoxantrone in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 223: 35-39.
  54. Von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha 4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 68-72.
  55. Polman CH, O'connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
  56. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galeta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon  $\beta$ -1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.
  57. Langer-Gould A, Atlas SW, Gren AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375-381.
  58. Bradly WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. Tan E, Özdamar SE (Çeviren). 5. Baskı. Ankara: Veri Medikal Yayıncılık, 2008: 1583-1614.
  59. Butler MA, Bennett TL. In search of a conceptualization of multiple sclerosis: a historical perspective. *Neuropsychol Rev* 2003; 13: 93-111.
  60. Schiffer RB. Disturbances of affect. In: Rao SM, ed. *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis*. New York: Oxford University Press 1990; 1: 186-195.
  61. Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 463-468.
  62. Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. *Arch Neurol*

- 1990; 47: 98-104.
63. Skegg K, Corwin PA, Skegg DC. How often is MS mistaken for a psychiatric disorder. *Psyc Med* 1988; 18: 733-736.
  64. Özmen E, Aydemir Ü. Bedensel hastalığı olanlarda depresyon. *Psikiyatri Bülteni* 1993; 2: 271-277.
  65. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 157-163.
  66. Goldman Consensus Group. Goldman consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 328-337.
  67. Dalton JE, Heinrichs RW. Depression in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2005; 19: 152-158.
  68. Verhaak PFM. Somatic disease and psychological disorder. *J Psy Res* 1997; 42: 261-273.
  69. Pujol J, Bello J, Deus J, Martí-Vilalta JL, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol* 1997; 49: 1105-1110.
  70. Carson AJ, Phil M, Zeman A. Neurology and Neurosurgery. In: *Textbook of Psychosomatic Medicine* 1.ed, Levenson JL (eds.) American Psychiatric Publishing 2005: 707-709.
  71. Neilley LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL. Side effect profile of interferon  $\beta$ -1b in multiple sclerosis: result of an open label trial. *Neurology* 1996; 46: 552-554.
  72. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon  $\beta$  -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol* 2005; 12:

649-656.

73. Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garré JB. Psychiatric side effects of interferon, in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 186-193.
74. Patten SB, Williams JV, Metz LM. Anti-depressant use in association with interferon and glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 406-411
75. Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes: a report of 14 cases and a review of the literature. *J Affect Disord* 1983; 5: 319-322.
76. Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1493-1497.
77. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69: 942-949.
78. Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosom Med* 2003; 65: 542-547.
79. Çevik A. *Psikosomatik Bozukluklar Hekimler Yayın Birliği*, 1996: 138-143.
80. Tuncer N. *Multipl Sklerozlu Olgularda Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. Türkiye Klinikleri* 2006; 26: 559-564.
81. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 216-220.
82. Chiaravalloti ND, Deluca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139-1151.
83. Winkelmann A, Engel C, Apel A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 309-310.

84. Rogers IM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neuro Sci* 2007; 14: 919-927.
85. Comi G, Martinelli V, Locotelli T, Leocani T, Leocani L, Medaglini S. Neurophysiological and cognitive markers of disease evolution in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998; 4: 260-265.
86. Ellger T, Bethke F, Frese A, Luettmann RJ, Buchheister A, Ringelstein EB and Evers S. Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis: A cross-sectional study. *J Neurol Sci* 2002; 205: 35-40.
87. Ünal A, Sütlaş N, Kuşçu DY, Kırbaş D. Relationship between cognitive impairment and disease duration in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2000; 17: 4.
88. Foong J, Rosewich L, Qaghebeur G, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol* 1998; 64: 529-532.
89. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis followed up: a cognitive, psychiatric and MRI study. *J Neurol* 1992; 55: 869-876.
90. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 283-288.
91. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 216-220.
92. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. Language function in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1996; 14: 79-86.
93. Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis *J Neurol* 1995; 59: 77-82.

94. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Natural history, Pathophysiology and Management. *CNS Drugs* 2002; 16: 445-455.
95. Seinela A, Hamalainen P, Koivisto M, Ruutiainen J. Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2002; 198: 79-85.
96. Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martinez JM, Junqué C, Vendrell JM, et al. Multiple memory deficits in multiple sclerosis: exploring the working memory system. *Arch Neurol* 1988; 45: 607-610.
97. Grafman J, Rao SM, Litvan I. Disorder of memory In: Rao SM, ed. *Neurobehavioral Aspect of multiple sclerosis*. New York: Oxford University Press 1990:102-117.
98. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, et al. Executive function in multiple sclerosis: the role of frontal lobe pathology. *Brain* 1997; 120: 15-26.
99. Zarei M, Chandran S, Compston A, Hodges J, Cognitive presentation of multiple sclerosis: Evidence for acortical variant. *J Neurol* 2003; 74: 872-877.
100. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Bab JS, Kolson DL, McGowan JC. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remittig multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 470-475.
101. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, Minicucci L, Rocca MA, Martinelli V, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1601-1608.
102. van Buchem MA, Grossman RI, Armstrong C, Polansky M, Miki Y, Heyning FH, et al. Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 1998; 50: 1609-1617.

103. Edwards SG, Liu C, Blumhardt LD. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 214-223.
104. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 70: 773-780.
105. 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* 2004; 61: 226-230.
106. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C, et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003; 60: 1793-1798.
107. Jonsson A, Korfitzen EM, Heltberg A, Ravnborg MH, Byskov-Ottosen E. Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 394-400.
108. Paulesu E, Perani D, Fazio F, Comi G, Pozzilli C, Martinelli V, et al. Functional basis of memory impairment in multiple sclerosis: A[18F]FDG PET study. *Neuroimage* 1996; 4: 87-96.
109. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435-437.
110. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 934-939.
111. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst JM, et al. Depressed mood in multiple sclerosis: Relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999; 13: 434-446.
112. Savettieri G, Messina D, Andreoli V, Bonavita S, Caltagirone C, Cittadella R,

- et al. Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251: 1208-1214.
113. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, et al. Neuropsychological effects of interferon  $\beta$ -1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000; 48: 885-892.
  114. 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* 1999; 53: 1698-1704.
  115. Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, Bakker JI, Harris CJ, Patry DG, et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol* 2004; 75: 1045-1047.
  116. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, Towle VL, Reder AT, Noronha A, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon  $\beta$  -1b. *Neurology* 1996; 47: 1463-1468.
  117. Birnboim S, Miller A. Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10: 67-73.
  118. Oken BS, Zajdel D, Kishiyama S, Flegal K, Dehen C, Haas M, et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 2058-64.
  119. Leo GJ, Rao SM. Effects of intravenous physostigmine and lecithine on memory in multiple sclerosis: Report of a pilot study. *J Neurol Reh* 1988; 2: 123-129.
  120. Unverzagt FW, Rao SM, Antuono PG. Oral physostigmine in the treatment of memory loss in multiple sclerosis. *J Clin Neuropsych* 1991; 13: 74.
  121. Greene YM, Tariot PN, Wishart H. A 12-week, open trial of donepezil

- hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psych* 2000; 20: 350-356.
122. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004; 63: 1579-1585.
  123. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 216-220.
  124. Elliott R. The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 447-454.
  125. Pakenham K.I. Adjustment to multiple sclerosis: application of a stress and coping model. *Health Psychol* 1999; 18: 383-392.
  126. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *J Clin Neuropsych* 1999; 13: 434-446.
  127. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *J Clin Neuropsych* 1999; 13: 546-456.
  128. Landro NI, Celius HS. Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *J Neurol Sci* 2004; 217: 211-216.
  129. Demaree HA, Gaudino E, Deluca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *C Neuropsych* 2003; 8: 161-171.
  130. Demaree HA, Deluca J, Gaudino E. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 67: 661-663.
  131. Deluca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Acquisition and storage deficits in

- multiple sclerosis. *J Neurol* 1998; 20: 376-390.
132. McCabe MP, McKern S, McDonald E. Coping and psychological adjustment among people with multiple sclerosis. *J Psychosom Res*; 2004; 56: 355-361.
  133. Rao SM and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis Medical College of Wisconsin: Milwaukee WI 1990.
  134. Rao SM, Leo GJ, Benardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
  135. Achiron A, Polliack M, Rao SM, Barak Y, Lavie M, Appelboim N, et al. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol* 2005; 76: 744-749.
  136. Benedict RH, Duquin JA, Jurgensen S, Rudick RA, Feitcher J, Munschauer FE, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Mult Scler* 2008; 14: 940-946.
  137. Rao SM. A manual for the brief, repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. Cognitive Function Study Group, National Multiple Sclerosis Society 1991.
  138. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Ingle GT, Miller DH, Borrás C, et al. A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2891-2898.
  139. Benedict RHB, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 393-396.
  140. Benedict RHB, Darcy C, Laetitia LT, Fred F. Bianca Weinstock-Guttman and

- Frederick Munschauer Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: 675-678.
141. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
  142. Ron MA, Logsdail SJ. Psychiatric morbidity in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. *Psychol Med* 1989; 19: 887-895.
  143. Aikens JE, Reinecke MA, Pliskin NH, Fischer JS, Wiebe JS, McCracken LM, Taylor JL. Assessing depressive symptoms in multiple sclerosis: is it necessary to omit items from the original Beck Depression Inventory? *Behav Med* 1999; 22: 127-142.
  144. Soyuer F, Ünal D, Mirza M. MS'te Depresif Semptomlar Turk Norol Derg 2010; 16: 31-35.
  145. Whitlock FA, Siskind MM. Depression as a major symptom of multiple sclerosis. *J. Neurol* 1980; 43: 861-865.
  146. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Moreria MA, Baro-Cruz AM. Depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arq Neurop* 2003; 61: 591-595.
  147. Iwasaki Y, Iwamoto K, Igarashi O, Kiyozuka T, Aoyagi J, Hirano K, et al. Depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 209.
  148. Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, and Amato MP. A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuro* 2009; 23: 268-275.
  149. Ünal A. Hastalık sürelerine göre multipl skleroz hastalarında bilişsel etkilenme. Uzmanlık tezi İstanbul: Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Bölümü, 2000.
  150. Kajula P, Portin R, Ruutianen J. Memory deficits and early cognitive

deterioration in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 329-335.

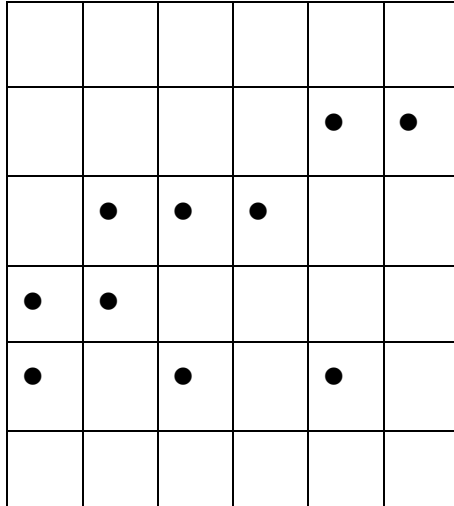
151. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: A cognitive, psychiatric and MRI follow up study. *J Neurol* 1992; 55: 869-876.
152. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602-1606.
153. Schultheis M, Gray E, DeLuca J. The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 1089-1094.
154. Charil A, Zijdenbos A, Taylor J. Statistical mapping analysis of lesion location and neuro disability in multiple sclerosis: application to 452 patient data sets. *NeuroImage* 2003; 19: 532-544.
155. Siepman TA, Janssens AC, de Koning I, Polman CH, Boringa JB, Hintzen RQ. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol* 2008; 255: 910-916
156. Jonsson A. Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 394-400.
157. Mattioli Flavia, Chiara Stampatori, Deborah Zanotti, Giovanni Parrinello, Ruggero Capra Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2010; 288: 101-105.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

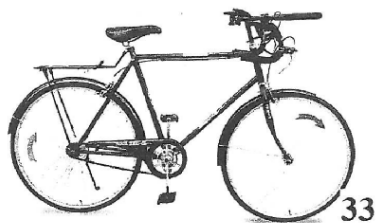
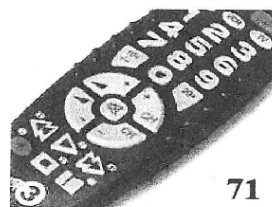
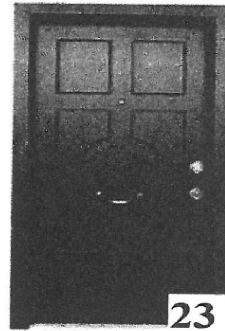
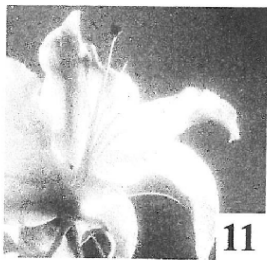
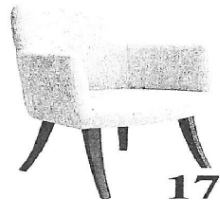
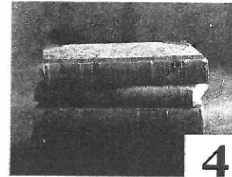
Dr. Emine Bilgi, 1977 yılında Ankara'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. 2003 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Nöroloji ABD'de uzmanlık eğitimine başladı.

**EKLER**

**Ek 1. 10/36 Spatial Recall Test**



Ek 2. Symbol Digit Modalities Test:



**Ek 3. Paced Auditory Serial Addition Test(PASAT):**

$1+3=$        $5+4=$        $8+9=$

**PASAT FORM - A**

**Name :**  
**Practice**  
**Rate # 1**  
 (3 sec.)

**Date:**

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

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

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

**Rate # 1**  
 (3 sec.)

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

Total Correct (raw): \_\_\_\_\_

Percent Correct: \_\_\_\_\_

## Ek 4. Beck Depresyon Testi (BDI):

3 Beck depresyon ölçeği

Yarı yapılandırılmış bir ölçektir kesme puanı genellikle 17 olarak belirtilmektedir

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

- 1.a) kendimi üzgün hissetmiyorum.  
b) kendimi üzgün hissediyorum.  
c) her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.  
d) öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
- 2.a) gelecekte umutsuz değilim.  
b) gelecek konusunda umutsuzum.  
c) gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
d) benim için gelecek olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek.
- 3.a) kendimi başarısız görmüyorum.  
b) herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.  
c) geriye dönüp baktığımda pek çok başarısızlığımın olduğunu görüyorum.  
d) kendimi bir insan olarak tümüyle başarısız görüyorum.
- 4.a) her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.  
b) her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.  
c) artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.  
d) beni doyduran hiçbir şey yok her şey çok can sıkıcı.
- 5.a) kendimi suçlu hissetmiyorum.  
b) arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.  
c) kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.  
d) kendimi her an için suçlu hissediyorum.
- 6.a) cezalandırılıyormuşum gibi duygular içinde değilim.  
b) sanki bazı şeyler için cezalandırılabilmişim gibi duygular içindeyim.  
c) cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.  
d) bazı şeyler için cezalandırılıyorum.
- 7.a) kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.  
b) kendimi hayal kırıklığına uğrattım.  
c) kendimden hiç hoşlanmıyorum.  
d) kendimden nefret ediyorum.
- 8.a) kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.  
b) kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştirmiyorum.  
c) kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.  
d) her kötü olayda kendimi suçluyorum.
- 9.a) kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.  
b) bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şey yapamam.  
c) kendimi öldürmeyi çok isterdim  
d) eğer fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.

- 10.a) herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.  
b) eskisine göre şimdileri daha çok ağlıyorum.  
c) şimdilerde her an ağlıyorum.  
d) eskilerde ağlayabilirdim. Şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11.a) eskisine göre daha sinirli ve tedirgin sayılmam.  
b) her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.  
c) çoğu zaman sinirli ve tedirginim.  
d) şimdilerde her an için sinirli ve tedirginim.
- 12.a) diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.  
b) eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.  
c) diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.  
d) diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
- 13.a) eskisi gibi kolay ve rahat kararlar verebiliyorum.  
b) eskisine kıyasla şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum.  
c) eskisine göre karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.  
d) artık hiç karar veremiyorum.
- 14.a) eskisinden daha kötü bir dış görünüşüm olduğumu sanmıyorum.  
b) sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmiş gibi düşünüyorum ve üzülüyorum.  
c) dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğumu hissediyorum.  
d) çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
- 15.a) eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.  
b) bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum.  
c) ne iş olursa olsun yapabilmek için kendimi çok fazla zorluyorum.  
d) hiç çalışmıyorum.
- 16.a) eskisi kadar rahat ve kolay uyuyabiliyorum.  
b) şimdilerde eskisi kadar kolay ve rahat uyuyamıyorum.  
c) eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta güçlük çekiyorum.  
d) eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17.a) eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.  
b) eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.  
c) şimdilerde nerdeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum  
d) artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum.
- 18.a) iştahım eskisinden pek farklı değil.  
b) iştahım eskisi kadar iyi değil.  
c) şimdilerde iştahım epey kötü.  
d) artık hiç iştahım yok.
- 19.a) son zamanlarda pek kilo kaybettiğimi sanmıyorum.  
b) son zamanlarda istemediğim halde iki buçuk kilo kaybettim.  
c) son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.  
d) son zamanlarda yedi buçuk kilodan fazla kaybettim.
- 20.a) sağlığım beni pek endişelendirmiyor.  
b) son zamanlarda ağrı sızı mide bozukluğu kabızlık gibi sıkıntılarım var.  
c) ağrı sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.  
d) bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki artık başka şeyleri düşünemiyorum.
- 21.a) son zamanlarda dikkatimi çeken bir şeyler yok.  
b) eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.  
c) şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim.

## Ek 5. Benedict Kognitif Özbildirim Testi (BKÖ)

	<u>Hiç/</u> <u>asla</u>	<u>Nadiren/</u> <u>bazen</u>	<u>Genellikle/</u> <u>oldukça</u>	<u>Sık sık/</u> <u>çoğunlukla</u>	<u>Hep/</u> <u>Her zaman</u>
1.Dikkatin kolay dağılması	0	1	2	3	4
2.Başkalarını dinlemede güçlük	0	1	2	3	4
3.Anlamada yavaşlama	0	1	2	3	4
4.Randevuları unutma	0	1	2	3	4
5.Okuduklarını unutma	0	1	2	3	4
6.Seyrettiklerini unutma	0	1	2	3	4
7.Kendisine söylenenleri unutma	0	1	2	3	4
8.Sık sık hatırlatılma ihtiyacı	0	1	2	3	4
9.Planlanan şeyleri karıştırma/yapamama	0	1	2	3	4
10.Soruları uygun şekilde cevaplayamama	0	1	2	3	4
11.İki şeyi birden takip edememe	0	1	2	3	4
12.Konuşulanları takip edememe	0	1	2	3	4
13.Kendisine hakim olamama (uygunsuz davranışlar)	0	1	2	3	4
14.Nedensiz gülüp ağlamalar	0	1	2	3	4
15.Kendisi ile ilgili çok konuşma	0	1	2	3	4