

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MULTİPLE SKLEROZU OLAN HASTALARDA BİLİŞSEL
İŞLEVLERİN NÖROLOJİK VE PSİKIYATRİK
DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSNA KARADAYI

**BOLU
2011**

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MULTİPLE SKLEROZU OLAN HASTALARDA BİLİŞSEL
İŞLEVLERİN NÖROLOJİK VE PSİKIYATRİK
DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSNA KARADAYI

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. ÖZDEN ARISOY

**BOLU
2011**

ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki gelişimimde önemli yerleri olan ve kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Sercan'a, Yrd. Doç. Dr. Özden Arısoy'a ve Yrd.Doç. Dr. M. Hamid Boztaş'a

Tez hazırlama sürecinde yardımlarını esirgemeyen danışmanım Yrd. Doç. Dr. Özden Arısoy'a,

MS hastalarına ulaşmamda büyük yardımlarını gördüğüm ve nöroloji rotasyonu eğitimimde emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Burcu Altunrende'ye ve nöroloji eğitimimde emeği geçen diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Nebil Yıldız ve Doç Dr. Serpil Yıldız'a;

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları rotasyonunda kendilerinden çok şey öğrendiğim Yrd. Doç. Dr. Ali Evren Tufan'a;

Keyifle çalıştığım tüm hemşire ve yardımcı personele;

Mesleğimi anlamlı kılan ve bana çok şey öğreten hastalarım;

Kendilerini tanımış olmaktan ve birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum sevgili dostlarım Dr. Çiğdem Çifci, Dr. Barış Kılıç ve Dr. Keriman Akyıldız'a;

Beni sevgiyle ve özveriyle yetiştiren, her zaman desteklerini hissettiğim kıymetli aileme, her koşulda yanımda olan, sınırsız sevgisi ve desteğini esirgemeyen sevgili eşime ve zor günlerimde bir gülüşü ile içimi ısıtan kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Hüsna Karadayı, Multiple Sklerozu Olan Hastalarda Bilişsel İşlevlerin Nörolojik ve Psikiyatrik Değişkenlerle İlişkisi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi. BOLU, 2011

Multipl Skleroz (MS)'da özürllüğün önemli bir bileşeni olan bilişsel bozulma hastaların yarısından fazlasını etkilemekte, hastalık seyrinin herhangi bir yerinde gelişebilmekte ve bazen hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir. Bilişsel bozuklukların derecesi spesifik nöronal doku hasarı ve kaybının düzeyi ile ilişkili görünse de hastalık seyri, süresi, eşlik eden yorgunluk ya da affektif bozukluk ve ilaç etkileri gibi klinik değişkenler bilişsel bozulmanın derecesi üzerinde etkili olabilmektedir.

Bu çalışma ile MS hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında bilişsel işlevler açısından bir farklılık olup olmadığı, fark varsa bu işlev bozukluğunun hangi değişkenlerle ilişkili olduğunun incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza AİBÜTF Nöroloji Polikliniğine başvuran ve Mc Donald tanı kriterlerine göre MS tanısı konulan hastalar (n=31) ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontroller (n=30) alınmıştır. Hasta grubunun nörolojik muayenesi ve Genişletilmiş Özürllük Durum Skalası (EDSS) değerlendirmesi nöroloji uzmanı tarafından yapıldıktan sonra araştırmacı tarafından hem hasta hem de kontrol grubuna Standardize Mini Mental Test uygulanmış, SCID-I ile psikiyatrik tanıları netleştirilmiştir. Daha sonra her iki gruba da Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete ölçeği (HAM-A); İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGD) ve Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği; Sayı Dizisi Öğrenme Testi, İşaretleme Testi, Stroop Testi ve Rey Sözel İşitsel Öğrenme Testi uygulanmıştır.

Çalışma sonucunda sosyodemografik özellikler açısından MS hastaları ve kontrol grubu arasında fark olmadığı sadece hasta grubunun çalışmama oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. MS hastalarında psikiyatrik

eş tanı sıklığının özellikle de anksiyete ve depresif bozukluk oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Hasta ve kontrol grubu uygulanan nörokognitif testler açısından karşılaştırıldığında ise hasta grubunda özellikle uzun süreli bellekten geri çağırma bozulma ve bilgi işleme hızında azalma olduğu gözlenmiştir. Nörokognitif testler hastalık başlangıç süresi, atak sayısı ve fiziksel yetmezlik düzeyi ile korelasyon gösterirken depresyon ve anksiyete şiddeti ile korelasyon göstermemiştir. Hastalık klinik özelliklerinden hastalık başlangıç süresinin tanıyarak hatırlama ve bilgi işleme süresindeki bozulmayı yordadığı görülürken, depresyon şiddetini yorgunluk ve fiziksel yetmezlik düzeyi yordamıştır.

Sonuç olarak araştırmamızda bilgi işleme, dikkat ve bellek bozukluklarının MS ile ilişkili bilişsel profilin temel bir özelliği olduğu ve bu bilişsel bozulmaların atak sayısı, yetmezlik düzeyi ve özellikle de hastalık süresi gibi hastalık klinik özellikleri ile yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Hastalık süresi ve yetmezlik şiddeti düşük bir hasta grubunda bilişsel bozulmanın görülmesi MS hastalığının erken aşamalarında ve nörolojik yetmezlik ilerlemeden de bilişsel etkilenmenin ortaya çıkabileceğinin bir kanıtıdır.

Bilişsel bozulmadaki kötüleşme fiziksel özrürlük durumunda artış olmadan da progresif hastalığa işaret edebilmektedir. Bu nedenle MS’de bilişsel işlevselliğin nesnel değerlendirilmesi hastalığın ilerlemesinin alternatif değerli bir göstergesi olabilmektedir. Ayrıca bilişsel bozulmanın hastaların yaşam kalitesi, aileleri ve bakım verenleri üzerinde olumsuz etkisi olabilmektedir. Bu nedenle maliyeti düşük, uygulaması kolay ancak etkinliği olan nörokognitif testlerin geliştirilmesine ve bilişsel değerlendirmenin rutin nörolojik değerlendirmenin bir parçası olmasına ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Hüsna Karadayı, “The relationship of cognitive impairment in Multiple Sclerosis patients with neurological and psychiatric variables”. Abant İzzet Baysal University Medical Faculty, Department of Psychiatry. Thesis for speciality. Bolu, 2011.

Cognitive impairment (CI) is an important feature of multiple sclerosis that affects upto 50% of patients. It can develop at any time during the course of the disease and it can even be the first symptom of the illness. Severity of cognitive dysfunction seems to be primarily associated with the degree of specific neuronal loss but factors like disease progression, duration of disease, fatigue, comorbid affective disorder or drug side effects may also affect cognitive function.

We aimed to assess cognitive function in MS patients and demographically matched healthy controls and to see if there is a difference between these two groups and if there was a difference to see which cognitive areas were affected more in the patient group.

We included 31 MS patients diagnosed according to McDonald criteria from the Department of Neurology in Abant İzzet Baysal University and compared them with 31 healthy controls matched for age, sex and education. The neurological evaluation and The Expanded Disability Status Scale (EDSS) scoring was first made by a neurologist and then the investigator performed the standardized psychiatric evaluation with SCID-I and applied Standardized Mini Mental Test to both patients and healthy controls. Then both groups were evaluated for depression and anxiety with Hamilton Depression Scale (HAM-D) and Anxiety Severity Scale (HAM-A), functioning was evaluated by Global Assessment of Functioning Scale, fatigue was assessed by self rating Fatigue Severity Scale and a set of cognitive functions were assessed by Serial Digit Learning Test, Verbal and Nonverbal Cancellation Test, Stroop Test and Rey Auditory Verbal Learning Test.

We found no difference in terms of sociodemographic variables between patients and healthy controls except for working status. The percentage of jobless

people were higher in the patient group compared to controls. Also, psychiatric comorbidity, especially depressive and anxiety disorders, were higher among MS patients. As for the cognitive tests, retrieval from long term memory and psychomotor speed were significantly worse in the MS group compared to healthy controls. Cognitive impairment showed a positive correlation with duration of disease, number of attacks and physical disability though there were no correlation between cognitive impairment and depression/anxiety severity. The duration of disease predicted disturbances in recall and psychomotor speed whereas severity of fatigue and disability predicted depression.

As a result, we found that psychomotor speed, attention and memory were primarily impaired in MS patients and these cognitive impairments were closely associated with clinical aspects of MS like number of attacks, level of disability and especially with duration of disease. This cognitive impairment seen in a patient population with mild degree of disability and a relatively short duration of disease indicates that cognitive impairment can be seen even in early stages of disease before advanced neurological dysfunction sets in.

Progression of cognitive impairment can predict progression of disease without an increase in physical disability. Because of that, objective evaluation of cognitive function in MS can be a precious alternative marker of disease progression. Also, cognitive impairment can decrease patients quality of life and increase their family's burden by negatively affecting them. So, cognitive evaluation should be a routine part of neurological examination and in order to do this short, sensitive, simple, easy to use, cost-effective cognitive tests should be developed.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Multipl Skleroz	4
2.1.1. Multipl Skleroz Tanımı	4
2.1.2. Multipl Skleroz Tarihçesi	4
2.1.3. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi	5
2.1.4. Multipl Skleroz Etiyolojisi	5
2.1.5. Multipl Skleroz Patolojisi	6
2.1.6. Multipl Skleroz Kliniği	8
2.1.6.1. Klinik bulgular	9
2.1.6.2. Klinik alt tipler	13
2.1.6.3. Klinik gidiş ve prognoz	14
2.1.7. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri	15
2.2. Multipl Skleroz ve Bilişsel Bozukluklar	17
2.2.1. Multipl Skleroz'daki Bilişsel Bozukluğun Mekanizmaları	18

2.2.2.	Bilişsel Bozulma ile İlişkili Beyin Görüntüleme Özellikleri	19
2.2.3.	Multipl Sklerozun Nöropsikolojik Profili	22
2.2.3.1.	Bellek	23
2.2.3.2.	Dikkat ve bilgi işleme hızı	26
2.2.3.3.	Yönetici işlevler	28
2.2.3.4.	Görsel-uzaysal ve görsel-yapısal beceriler	30
2.2.4.	Hastalık Özelliklerinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri	31
2.3.	Multipl Skleroz ve Psikiyatrik Hastalıklar	36
2.3.1.	Multipl Skleroz ve Duygudurum Bozuklukları	38
2.3.2.	Multipl Skleroz ve Anksiyete	43
2.3.3.	Multipl Skleroz ve Psikoz	44
2.3.4.	Multipl Skleroza Eşlik Eden Psikiyatrik Hastalıkların Bilişsel Performans Üzerine Etkisi	45
2.4.	Multipl Skleroz ve Yorgunluk	48
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1.	Hasta Seçimi	52
3.1.1.	Araştırmanın Yeri	52
3.1.2.	Araştırmanın Zamanı	52
3.1.3.	Araştırmanın Evreni	52
3.2.	Veri Toplama Araçları	53
3.2.1.	Sosyodemografik Bilgi Formu	53
3.2.2.	DSM-IV Eksen I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Klavuzu (SCID I)	54
3.2.3.	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)	54

3.2.4.	Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)	54
3.2.5.	İşlevselliğin Genel Değerlendirme Ölçeği (İGD)	55
3.2.6.	Standardize Mini Mental Test (Mental State Examination)-(SMMT)	55
3.2.7.	Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT)	56
3.2.8.	İşaretleme Testi (İT)	56
3.2.9.	Rey Sözel İşitsel Öğrenme Testi (AVLT)	57
3.2.10.	Stroop Testi (ST)	58
3.2.11.	Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS)	59
3.2.12.	Genişletilmiş Özürnlük Durum Skalası (EDSS)	59
3.3.	Yöntem	60
3.3.1.	Uygulayıcılar	60
3.3.2.	Uygulama	61
3.3.2.1.	Hasta grubu	61
3.3.2.2.	Kontrol grubu	61
3.3.3.	Analizler	62
4.	BULGULAR	64
4.1.	Örneklemin demografik özellikleri	64
4.1.1.	Multipl Skleroz Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	64
4.1.2.	Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Özgeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması	66
4.1.3.	Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması	66
4.1.4.	Hasta Grubunun Klinik Özellikleri	67

4.2.	Hasta ve Kontrol Grubunun Nörokognitif Test Puanları Açısından Karşılaştırılması	69
4.3.	Hasta ve Kontrol Grubunun Psikiyatrik Ölçek ve Yorgunluk Puanları Açısından Karşılaştırılması	72
4.4.	Korelasyon Analizleri	73
4.4.1.	Hastalık Klinik Özellikleri ile İlgili Korelasyonlar	73
4.4.2.	Yorgunluk ve Psikiyatrik Ölçek Puanlarının Korelasyonları	75
4.4.3.	Nöropsikolojik Test Puanlarının Korelasyonları	76
4.5.	Regresyon Analizleri	88
5.	TARTIŞMA	90
5.1	Kısıtlılıklar	107
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	109
7.	KAYNAKLAR	110
EKLER		
EK 1.	MS Hastalarına Yönelik Bilgilendirimli Olur Formu	
EK 2.	Sağlıklı Kontrollere Yönelik Bilgilendirimli Olur Formu	
EK 3.	Sosyodemografik Bilgi Formu	
EK 4.	Hamilton Depresyon Değerlendirme (HAM-D) Ölçeği	
EK 5.	Hamilton Anksiyete Değerlendirme (HAM-A) Ölçeği	
EK 6.	İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi (IGD) Ölçeği	
EK 7.	Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS)	
EK 8.	Standardize Mini Mental Test (SMMT)	
EK 9.	Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (EDSS)	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AİBÜ	Abant İzzet Baysal Üniversitesi
ALS	Amiyotrofik Lateral Skleroz
AVLT	Auditory Verbal Learning Test (Sözel İşitsel Öğrenme Testi)
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CGI	Clinical Global Impression (Klinik Global İzlenim)
CVLT II	California Verbal Learning Test (Kalifornia Sözel Öğrenme Testi)
ÇB	Çalışma Belleği
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozukluklar Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası)
FSS	Fatigue Severity Scale (Yorgunluk Şiddet Skalası)
HADS	Hastane Anksiyete Depresyon Skalası
HAM-A	Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği
HAM-D	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aks
Hst.	Hastalık
İGD	İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi
İNO	İnternükleer Oftalmopleji
İT	İşaretleme Testi
KBB	Kan Beyin Bariyeri
KSB	Kısa Süreli Bellek
MBP	Myelin Bazik Protein
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multipl Skleroz

MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NAA/Cr	N-asetil aspartat/kreatin
Ort.	Ortalama
P	Anlamlılık Derecesi
PASAT	Pasat Auditory Serial Additional Test (Pasat İşitsel Seri Ekleme Testi)
PPMS	Primer Progresif Multipl Skleroz
RRMS	Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SCID-I	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders (DSM-IV Eksen I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme)
SDMT	Symbol Digit Modalities Test Sembol Rakam Modalite Testi
SDÖT	Sayı Dizisi Öğrenme Testi
SLE	Sistemik Lupus Eritematosus
SMMT	Standardize Mini Mental Test
SPMS	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İstatistik Programı)
SSGİ	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
Ss	Standart Sapma
SSS	Santral Sinir Sistemi
ST	Stroop Testi
Top.	Toplam
UB	Uzun Süreli Bellek
VEP	Visuel Evoked Potentials (Görsel Uyarılmış Potansiyaller)
χ^2	Ki kare

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Prognostik Faktörler	15
Tablo 2.2. Mc Donald Tanı Kriterleri	16
Tablo 4.1a. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	65
Tablo 4.1b. Hasta ve Kontrol Gruplarının yaş ve öğrenim süresi açısından karşılaştırılması	65
Tablo 4.2. Hastaları ve Kontrol Gruplarının Özgeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması	66
Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Soygeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması	66
Tablo 4.4. Hasta Grubunun MS Tipine Göre Dağılımı	67
Tablo 4.5. MS Hastalarının Klinik Özellikleri	67
Tablo 4.6. Hasta Grubunun Tedavi Özellikleri	67
Tablo 4.7. Hasta Grubunun Psikiyatrik Hastalık Özgeçmişi	68
Tablo 4.8. Hasta ve Kontrol Gruplarının Geçmiş Psikiyatrik Hastalık Varlığı Açısından Karşılaştırılması	68
Tablo 4.9. Hasta ve Kontrol Gruplarının SMME, SDÖT, Stroop Toplam ve Alt Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması	69
Tablo 4.10. Hasta ve Kontrol Gruplarının İT Puanları Açısından Karşılaştırılması	70
Tablo 4.11. Hasta ve Kontrol Gruplarının AVLT Puanları Açısından Karşılaştırılması	71
Tablo 4.12. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yorgunluk ve Psikiyatrik Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması	72
Tablo 4.13. Hastalık Klinik Özellikleri, Yorgunluk ve Psikiyatrik Ölçek Puanlarının Korelasyonu	74

Tablo 4.14.	Stroop, SDÖT ve SMME Puanlarının Hastalık Klinik Özellikleri ve Yorgunlukla Korelasyonu	82
Tablo 4.15.	Stroop, SDÖT ve SMME Puanlarının Psikiyatrik Ölçek Puanları ile Korelasyonu	83
Tablo 4.16.	İT Puanlarının Psikiyatrik Ölçek Puanları ile Korelasyonu	84
Tablo 4.17.	İT Puanlarının Hastalık Klinik Özellikleri ve Yorgunlukla Korelasyonu	85
Tablo 4.18.	AVLT Puanlarının Psikiyatrik Ölçek Puanları ile Korelasyonu	86
Tablo 4.19.	AVLT Puanlarının Hastalık Klinik Özellikleri ve Yorgunlukla Korelasyonu	87
Tablo 4.20.	İT Düzenli Harf ve Düzenli Şekil Toplam Sürenin Regresyon Analizi	88
Tablo 4.21.	AVLT B Tanıyarak Hatırlama ve AB Tanıyarak Hatırlama Puanı Regresyon Analizleri	89
Tablo 4.22.	AVLT A7 Doğru Puanı ve A Doğru Ortalaması Regresyon Analizleri	89
Tablo 4.23.	HAM-D Toplam Puanının Regresyon Analizi	89

1. GİRİŞ

Multiple skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen Merkezi Sinir Sistemi (MSS) hastalıklarının en sık nedenlerinden birisidir. Beyin ve spinal kordda plakların varlığıyla karakterize, ilerleyici bir hastalıktır. Bu lezyonlar aksonal kayıp ve demiyelinizasyonla karakterizedir. Hastalığın erken döneminde inflamatuvar süreç yaygın görülürken ilerleyen dönemlerinde dejeneratif süreç baskın olur (1, 2).

Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sık görülmekte ve genellikle 20-40 yaşlarında tanı konmaktadır (3).

Kesin etyolojisi hala bilinmemesine rağmen, kabul edilenler arasında immünolojik ve genetik hipotezler ile çevresel faktörlerin etkisi vardır. MS’de farklı karakterde plakların yerleşim yerine bağlı olarak çeşitli motor, duysal, görsel, koordinasyon ve sfinkterle ilgili belirtiler yanında bilişsel belirtiler ve bulgular görülür. MS’de görülen bilişsel bozulmalar yakın zamandaki çalışmaların odağı olmuştur (2, 4).

30 yıl önce MS’de bilişsel bozulma ile ilgili kabul edilen görüş hastaların %3’de bilişsel bozulma olduğu, bu bozukluğun genel olarak heterojen bir doğası olduğu ve hastalığın son evrelerinde daha baskın olduğu şeklindeyken, yakın zamandaki çalışmalarda bilişsel etkilenemenin erken dönemde de görülebileceği, prevalansın %43-%72 arasında değiştiği gösterilmiş ayrıca görülen nöropsikolojik bozulmanın klinik ilerleme ve şiddetle ilişkili olabileceği de ispatlanmıştır (5, 6).

Derin beyaz cevher ve kortikal alanların her ikisindeki aksonal kaybın ve multifokal demiyelinizan plakların bilişsel bozulma da payı olduğuna inanılmaktadır. Patoloji sıklıkla subkortikal beyaz madde de bulunmaktadır ve MS’deki bilişsel bozulma bu nedenle genellikle işlem belleğinde yavaşlama; çalışma belleği ile epizodik bellek ve öğrenme de bozulma ile karakterizedir (7). Bunların dışında görsel-uzamsal beceriler ve yönetici işlevleri de içeren birçok bilişsel alanda bozulma vardır ve bilişsel bozulma özüllülüğün en önemli nedenlerinden birisidir (6).

Relaps ve remisyonlarla seyreden tipi (Relapsing-Relmitting MS) en yaygın görülen tipidir ve bu formda progressif formlara göre daha az bilişsel bozulma görülmektedir (6).

Kronik seyirli ve epizodlarla giden ve MSS'de plaklar oluşturan bir hastalık olması nedeniyle MS'de psikiyatrik belirtilerde sık görülmektedir. Bunlar hem hastalığın doğrudan MSS üzerindeki etkilerine bağlı olarak, hem de sürecin getirdiği stres ve yeti yitimine reaktif olarak oluşabilmektedir. Ayrıca atak tedavisinde ve korumada uzun süreli kullanılan ilaçların da pek çok psikiyatrik yan etkileri bulunmaktadır (3).

MS hastalarında genel popülasyona göre daha yüksek oranda depresyon ve anksiyete görülmekte ve görülen bu psikiyatrik bozuklukların bilişsel işlevleri nasıl etkilediğine dair çok az şey bilinmektedir (8).

MS hastalarındaki psikiyatrik belirtilerin bilişsel işlevlerle ilişkisini inceleyen çalışmalarda, depresyonda olan MS hastalarının depresyonda olmayan MS hastalarına göre nörolojik yeti yitiminden bağımsız olarak daha fazla nöropsikolojik işlev bozukluğu (öğrenme ve bilgi işleme hızında düşüklük) gösterdikleri saptanmıştır (9,10).

MS'de tanının ve prognozun net olmayışı, gidişin epizodik ve öngörülemez oluşu, iş ve aile hayatının etkilenmesi, çok sayıda semptomun ve diğer kronik hastalıklarla birlikteliğin yüksek oluşu, tam bir düzelme şansının bulunmayışı gibi faktörler nedeniyle hastaların günlük psikolojik durumu etkilenmekte ve işlevselliği bozulmaktadır (11).

MS hastalarının işlevselliğini en çok etkileyen belirtilerden birisi de yorgunluktur. Yorgunluk MS hastalarında özellikle hastalığın erken evrelerinde en sık görülen ve işlevselliği en çok düşüren belirtidir. Hastaların 1/3'ünden %80'ine kadar değişen oranlarda görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca MS hastalarında işsizliğin temel bir nedenidir (3).

Tüm bu bilgiler ışığında bilişsel bozulmanın MS’de özörlölölölön önemli bir bileşeni olduğu ve hastaların yarısından fazlasını etkilediği görölmektedir. Ancak bu işlev bozukluğunun MS hastalığının şiddetinden mi, hastalık başlangıç yaşından mı, atak sayısından mı, yoksa eşlik eden yorgunluk veya psikiyatrik belirtilerden mi kaynaklandığı veya bu klinik değişkenlerin hangileriyle ilişkili olduğu henüz tam olarak netleşmemiştir. Bu çalışma ile MS hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında bilişsel işlevler açısından bir farklılık olup olmadığı, fark varsa bu işlev bozukluğunun hangi değişkenlerle ilişkili olduğunun incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

2.1.1. Multipl Skleroz Tanımı

Multipl Skleroz (MS) Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (12).

Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun MS’de ortaya çıkan geri dönüşümsüz nörolojik bozukluğun temel nedeni olduğu artık bilinmektedir. Bu yönüyle MS; inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (13).

2.1.2. Multipl Skleroz Tarihçesi

Multipl skleroz ilk olarak 19. yüzyıl ortalarında vaka bildirimleri olarak tarif edilmeye başlanmış, 20. yüzyıl başlarında sık görülen bir klinik nörolojik tablo haline gelmiştir. MS ile ilgili ilk bilgiler ise Charles Prosper Ollivier d’Angers’in 1824 yılında yaptığı bildiriye dayanmaktadır (14).

İlk histolojik çalışmalar 1863 yılında Eduard Rindfleisch tarafından yayınlanmıştır. Bundan kısa bir süre sonra, 1868 de Charcot, topladığı 33 vaka üzerinden, bu hastalık tablosunu klinik ve nöropatolojik olarak ayrıntılı şekilde tarif etmiştir (15).

Bu dönemde (19. yüzyıl sonlarında) sık görülmeye başlanan tablo için Avrupa’nın çeşitli ülkelerinde farklı isimler kullanılmıştır. Charcot’nun tablodan bahsederken kullandığı Fransızca isim “la sclerose generalisee”dir. İngiltere de “disseminated cerebrospinal sclerosis” olarak, Avustralya ve Amerika’da “diffuse sclerosis” olarak, Almanya’da, İtalya’da sinir sisteminin yaygın sklerozu anlamına gelen isimlerle tablo tarif edilmiştir. Dünyanın her yerinde kullanılan “multiple skleroz” isminin kaynağı, Douglas Mc Alpine, Nigel Compston ve Charles Lumsden tarafından 1955’de yayımlanan “Multiple Sclerosis” isimli kitaptır (16)

2.1.3. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi

MS genç erişkinlerde ki MSS hastalıklarının en sık nedenlerinden birisidir (1). Hastaların 2/3'de semptomlar 20-40 yaş arasında başlar. Semptomların 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra görülmesi oldukça nadirdir.

Kadınlarda görülme olasılığı erkeklerden 2-3 kat fazladır. Bu durum genellikle immün ve inflamatuvar durumların kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (18).

MS coğrafik değişkenlik gösteren bir hastalıktır. Dünyanın her yöresinde eşit sıklıkta görülmez. Kurtzke çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma sonuçlarını toplayarak yüksek, orta, düşük prevalans oranları gösteren coğrafi bölgeleri tarif etmiştir (17). Bütün Avrupa, ABD'nin kuzeyi, Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda yüksek prevalans; Asya, Karayipler, Meksika, Güney Amerika'nın kuzeyi, Venezuela ve Kolombiya düşük prevalans bölgeleri olarak kategorize edilmiştir (17, 19). Enlemin artması ile birlikte MS gelişme riskinin artması Barlow ve Kurtzke ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır (18).

Göç verileri çoğunlukla çevresel bir faktörün MS'in patogenezinde rol aldığını desteklemek amaçlı kullanılmıştır. Bu verilere göre, puberte yaşından sonra yüksek risk taşıyan bir alandan düşük riskli alana göç eden kimselerde önceki risk devam etmektedir. Çocukluk çağında göç edenlerde ise risk yeni yaşam bölgesini andırmaktadır (19).

2.1.4. Multipl Skleroz Etyolojisi

MS'in kesin nedeni henüz belirlenmemişse de epidemiyolojik çalışmalar MS'in etiyolojisinde genetik ve bazı çevresel etmenlerin rol aldığını düşündürmektedir. MS etiyolojisinde sorumlu tutulan çevresel faktörler arasında viral, bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, kuyu suyu kullanımı, evcil hayvan besleme, travma, kaza veya ameliyat, aşılar, gebelik, kimyasal ajanlar, metaller, organik çözücüler, iklim koşulları bulunmaktadır (17). Genetik faktörlerin rolüne ilişkin veriler arasında ise MS'de ailesel kümelenmenin olması, ikizlerde konkordansın yüksek olması, bazı ırklarda MS'in daha fazla görülmesi yer

almaktadır. MS’de genetik yatkınlığı destekleyen bir diğer kanıt da bazı histokompatibilite antijenlerinin (HLA) kontrollere oranla MS’lilerde daha sık görülmesidir (18).

2.1.5. Multipl Skleroz Patolojisi

MS patolojisi, beyin ve spinal kordda fokal primer demyelinizan plaklar ve inflamatuvar bir süreç şeklinde tanımlanmaktadır. İnflamasyon T hücreleri, aktive makrofaj veya mikroglia hücreleri tarafından oluşturulur. Aktif lezyonlarda bu inflamatuvar süreç kan beyin bariyeri (KBB) yıkımı, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin lokal ekspresyonu ile birliktedir. Demyelinizasyona değişik derecelerde akut aksonal kayıp eşlik eder (12).

Demyelinizasyon alanlarını içeren serebral ve spinal plaklar MS’deki en belirgin patolojik bulgudur. Plaklar sıklıkla periventriküler beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord gibi yerlerde perivenüler yerleşimli gelişirler (19).

KBB’nin MS’de bozulduğu 1960’lı yıllardan beri bilinmektedir. Hastalığın akut inflamatuvar lezyonlar ve KBB yıkımı ile başladığı şeklinde genel bir inanış vardır. MS lezyonlarının merkezinde kan damarlarının gözlenmeside bu inanışı desteklemektedir (20).

MS’in progressif döneminde patolojik tablo değişir, plakların giderek sınırlarını genişlettikleri gözlenir. Plaklar dışındaki normal görünen ak madde büyük oranda anormal bulgular gösterir. Diffüz inflamatuvar süreç, jeneralize mikrogliyal aktivasyon, diffüz aksonal hasar ve sekonder demyelinizasyon tabloyu oluşturur. Ak madde tutulumunun yanısıra korteks de açık bir şekilde hasarlanmıştır (12).

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar birçok farklı immün mekanizmanın demyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açabildiğini göstermiştir (21). MS’deki immün aracılıklı hasarın özel hedefi henüz tanımlanmamıştır. Orantılı oligodendroglia ve miyelin kaybı primer atağın oligodendroglialara veya üstünde bulunan antijene ve miyeline karşı olduğunu destekler (19).

Myelin kılıfını içeren güçlü inflamatuvar reaksiyon ayrıca aksonal hasarlanmaya yol açar. Bu durum MS'de geri dönüşümsüz nörolojik tutulumun patolojik karşılığıdır (22).

MS'in primer olarak T hücrelerince yönetilen bir hastalık olduğu düşünülmektedir (23). MS lezyonlarında hem CD4+, hem de CD8+ T hücreleri bulunmaktadır. CD4+ T hücreleri çoğunlukla perivasküler alanda, CD8+ T hücreleri de çoğunlukla lezyonların merkezinde ve sınırına yakın bölgelerde (24). Ancak MS hastalarının kanlarında ve beyin omurilik sıvısında tespit edilen myelin proteinlerine spesifik CD4+ T hücrelerinin, sağlıklı kontrollerde de bulunmuş olması, varlıklarının doğrudan hastalıkla ilişkilendirilebilmesini zorlaştırmaktadır (25). Birçok çalışma yapılmasına rağmen, bu hücrelerin MS patogenezindeki rolleri kesin olarak netleştirilememiştir (23).

BOS'ta oligoklonal bant varlığının incelenmesi MS tanısında kullanılan tek laboratuvar gösterge olmasına karşın, B hücrelerinin MS'teki yeri uzun yıllardır göz ardı edilmiştir (26). Beyin omurilik sıvısında belirli myelin proteinlerine karşı B lenfositler tarafından üretilen antikorlar saptanmıştır. Bu antikorlar, hastalık şiddeti arttıkça myelin bazik protein (MBP) ve diğer myelin proteolipidlerine karşı reaktif olan T hücreleri ile birlikte artış göstermektedir (18).

Özetle MS'de, otoantijenin tanınmasıyla ona karşı hücrel ve humoral immün mekanizmalar gelişmekte, cevaplar oluşmaktadır. İmmün cevaplar arasında oligodendrosit düzeyi ve myelin proteinlerine karşı proinflamatuvar sitokin salınımı, B hücre aktivasyonu, antikor sentezi ve kompleman aktivasyonu bulunmaktadır. Bu aktivasyon oligodendroglial hücre ve miyelin yıkımına neden olarak hedef dokuda hasar oluşturur (27).

MS patogenezi ve patolojisi konusunda göz ardı edilemeyecek tek gerçek kalıcı doku hasarının erken dönemde ortaya çıkmasıdır. Kalıcı yeti yitiminin ileri sürülen en güçlü nedeni aksonal hasarlanmadır. Erken hastalık dönemlerinde çok belirgin olan remiyelinizasyon ileri evrelerde giderek azalmaktadır. Bu nedenle MS patogenezinin daha iyi anlaşılması, erken ve etkin yeni tedavilerin geliştirilmesi açısından önemlidir.

2.1.6. Multipl Skleroz Kliniği

MS klasik olarak genellikle genç erişkin yaşta başlayan, MSS’de multipl ak madde yollarını etkileyen relaps-remisyonla giden bir hastalık olarak tanımlansa da hastalık belirgin klinik heterojenite gösterir. Bu farklılık başlangıç yaşında, başlangıç şeklinde, sıklıkta, relapsların şiddet ve sekellerinde, progresyonun yaygınlığında ve zaman içindeki kümülatif defisitte olabilir (19).

MS inflamasyonu beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Dolayısıyla MS merkezi sinir sistemi ile ilişkili her türlü belirtiyeye yol açabilir (28). MS’de demiyelinizasyon, epizodlar/ataklar halinde oluşur ve bu epizodlar sırasında hasarlanan bölgeler plak olarak adlandırılır. Plak bölgelerinde lenfosit ve astrosit infiltrasyonu olmakla birlikte aksonlar ve hücre gövdeleri göreceli olarak sağlam kalır. Ancak, buralarda aksiyon potansiyelinin iletimi bozulur. Bu da klinik olarak bulanık görme, çift görme, optik nörit, vertigo, güçsüzlük, paresteziler, dengesizlik, serebellar bulgular gibi lezyonun yerine göre değişebilen pek çok nörolojik belirti ile kendini gösterir (3).

Hastalığın kendisine bağlı demiyelinizasyon ile ilişkili semptomlara “*primer semptom*” denir. Beyinde motor liflerle ilgili bir alanda demiyelinizasyon var ise kuvvetsizlik, koordinasyon ile ilgili bir alan etkilenmiş ise koordinasyon bozukluğu, duyu ile ilgili bir alan etkilenmiş ise uyuşma, yanma, karıncalanma hissi gibi semptomlar görülür. “*Sekonder semptom*” ise primer patolojiye direkt bağlı olmayan semptomlardır. Örneğin bazı hastalarda hareketsizlik, osteoporoz ve kontraktürlere bağlı güçsüzlük ve sertlik gelişebilir. Kronik bir hastalık olarak MS, kişinin hayata bakışı ve mücadelesi ile ilgili değişikliklere, dolayısı ile depresyon, öfke ve evlilik sorunlarına yol açabilir. Bunlara da “*tersiyer semptom*” denir (28).

Çoğu hastada belirtiler saatler günler içinde artar, tipik olarak 2-6 hafta sürer ve sonra düzelir. Düzelme bazen tamdır. Ancak bu atakların % 40 kadarında kalıcı sekeller ortaya çıkar (29). Bazı hastalarda öyküde nörolojik bulgular ortaya çıkmadan birkaç hafta ile birkaç ay öncesinde aşırı yorgunluk, enerji kaybı, kilo kaybı ve müphem kas ve eklem ağrıları bulunabilir (18).

2.1.6.1. Klinik bulgular:

Yorgunluk:

Yorgunluk MS’de karakteristik bir bulgudur ve hastaların %84’ünde görülen önemli bir yakınma sebebidir. Genellikle yapılan aktivite şiddeti ile orantısız bedensel tükenme şeklinde tarif edilir. Birçok hastada diğer belirtilerden daha az önemsenmektedir. Yorgunluğun derecesi hastalığın şiddeti ve diğer belirtileri ile zayıf korelasyon gösterir. Bazen tek başına atak belirtisi olabilir. Değişik tipte yorgunluk paternleri görülebilir. Hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibi depresyon ya da nokturi ve spazmlara bağlı uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağlı gelişebilir. Aktivite ile ilişkilidir ve dinlenmekle azalır ancak bazı hastalarda yorgunluk her zaman vardır, dinlenme ve uyku ile azalmaz (19, 28, 30).

Kognitif Bozukluklar:

MS hastalarının yaklaşık %60’da değişik düzeylerde kognitif bozulmalar görülür. İleri evre hastalarda demans görülebilir. Yeni çalışmalar erken dönem hafif MS hastalarının %50 kadarında hastalar tarafından dikkate alınmayan ve sakatlık durumunu etkilemeyen kognitif bozulmalar olduğunu göstermektedir. Bu süreç dikkatte azalma, işleme hızında yavaşlama, yürütücü işlevlerde bozulma ve bellek bozuklukları ile karakterizedir, buna karşın dil işlevleri ve diğer entellektüel işlevler korunmuştur. Bu özellikler “subkortikal demans” başlığı altında toplanmaktadır. Kognitif işlevlerdeki gerileme, ölçülebilir magnetik rezonans görüntüleme (MRG) parametreleri ile, özellikle de ak madde hacmindeki kayıpla, korpus kallosumdaki incelmeyle ve beyin atrofi ile ilişki göstermektedir (18, 19, 30, 31).

Psikiyatrik Bozukluklar:

Kesitsel çalışmalarda MS’li hastaların çoğunda değişik oranlarda duygudurum bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Depresyon en sık gözlenen bulgudur ve çoğunlukla hastalığın kısıtlayıcı yanlarına tepki olarak gelişir. Buna rağmen MS’de diğer kronik hastalıklardan daha fazla oranda görülmektedir ve bu durum hastalığın kendi yapısal etkisinin de depresyonun ortaya çıkmasında rol oynadığını düşündürmektedir. Depresyon sıklığı 2-3 kat fazladır ve yaşam boyu prevalansı %50

civarındadır. Ayrıca intihar oranı 7 kat daha fazladır, bazı araştırmalarda ölümlerin %15'nin nedeni olarak gösterilmektedir. Bazı veriler MS ve bipolar hastalık arasında tahminen genetik olduğu düşünülen komorbid ilişki göstermiştir. MS hastalarında psikotik epizod görülebilir, nadir olmakla birlikte hastalığın başlangıç belirtisi olabilir (18, 19, 28, 30).

Duysal Belirtiler:

MS'in en sık görülen başlangıç belirtilerindendir ve hastalık sürecinde belli zamanlarda hastaların çoğunda (%90) görülür. MS hem pozitif duysal belirtilere (dizestezi, allodini) hem de negatif duysal belirtilere (hipoestezi) neden olur. En sık gözlenen duysal bozukluklar değişik derecelerde vibrasyon ve eklem pozisyon hissinde bozukluk, dört ekstremitenin distal kesimlerinde ağrı ve hafif dokunma hissinin kaybı, ekstremiteler ve gövdede yamalı alanlar tarzında ağrıdır.

MS hastalarında görülen karakteristik bir duysal bulgu "kullanışsız el" sendromudur. Bu sendromda, hastalarda üst ekstremitelerde seçici olarak proprioseptif duyu kaybı vardır ama dokunma duyası, motor ve serebellar muayene normaldir. MS hastalarının üçte birinde görülen bir diğer duysal bulgu "Lhermitte" belirtisidir. Baş fleksiyonda iken boyundan aşağı ekstremitelere doğru yayılan elektriklenme hissine denir.

Duysal belirtiler başlangıçta hastalar ve doktorlar tarafından ihmal edilmekte hatta bu belirtiler nedeniyle hastalar sıklıkla psikiyatrik değerlendirmeye yönlendirilmektedir. Hastalar da daha sonra kuvvetsizlik, görme kaybı ve diğer semptomlar geliştiği zaman geriye dönük olarak bu belirtiler öğrenilmektedir. (18, 19, 28, 30).

Motor Belirtiler:

En sık görülen motor belirtiler ekstremitelerde kuvvet kaybıdır. Bacaklarda kuvvetsizlik üst ekstremitelere oranla daha sıktır. Motor belirtiler ve yeti yitimi; kortikospinal, kortikobulber traktların tutulumu, serebellar ve duysal yollardaki patolojilerin de birlikteliği ile ortaya çıkar. Ayrıca var olan kuvvetsizlik; mizaç, yorgunluk ve ısı değişikliklerinden etkilenebilir.

Muayenede kuvvet kaybı saptanamayabilir. Ancak hastaların çoğunda refleks canlılığı, Babinski pozitifliği ve klonus gibi patolojik bulgular saptanabilir.

Hastalığın başlarında spastisite saptanamayabilir ama ilerleyen yıllarda hastaların %70 kadarında saptanır. Spastisite epizodik ya da devamlı olabilir. Spastisite sonucu fleksiyon kontraktürleri gelişebilir, bu da oturma ve hareket yeteneğini bozar. Kalça adduktor kaslarındaki spastisite sfinkter sorunlarına ve cinsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Bazen ağrılara yol açar. Günlük yaşamı ve uyku düzenini etkileyebilir. Kas atrofisi MS hastalarında beklenen bir bulgu değildir. Ancak ileri dönem yatalak hastalarda el ve kalça kaslarında atrofi gözlemlenebilir (18, 19, 30, 31).

Görme Yolları ile İlgili Belirtiler:

Görme yolları ile ilgili belirtiler optik nörit, diplopi, nistagmus, oküler dismetri ve internükleer oftalmopleji şeklinde özetlenebilir.

Optik nöropati, ağrı ve tek taraflı baş ağrısı ile karakterize MS'in sık görülen belirtilerinden birisidir. Hastalar genelde tek taraflı görme kaybı ile fotofobi ve göz hareketleri ile artan ağrı tanımlarlar. Hastaların çoğunda (% 95) tek taraflı başlar ve günler içinde artarak maksimum şiddete ulaşır. Bu durum tam görme kaybına kadar ilerleyebilir. Şiddetli görme kayıplarında bile tam veya tama yakın düzelme olur. Optik nöritten iyileşmenin ne zaman olacağını tahmin etmek mümkün değildir. Ancak hastaların çoğunda 6 hafta içinde iyileşme olur, bazı hastalarda iyileşme süreci 12 ay devam eder.

MS'e bağlı optik nöropatide " Uhthoff fenomeni " görülebilir ancak optik sinir demiyelinizasyonuna spesifik değildir. Tipik olarak, hastalar egzersiz ve sıcağa maruz kaldıklarında görme azalması hatta tam görme kaybından yakınırırlar, soğuma ile yakınmalar düzelir. Bu fenomen demiyelinize sinirde iletimin sıcakta kesintiğe uğraması ile ilişkilendirilmektedir.

Optik sinir demiyelinizasyonunda görülen diğer fenomen de " Pulfrich " etkisidir. Düz çizgide ilerleyen cisimler eliptik olarak hareket ediyormuş gibi algılanır. Bu da bir optik sinirde diğerine göre yavaş iletim olmasına bağlanmaktadır.

Bütün optik nöritler MS olmamakla birlikte MRG’de lezyon olan hastaların yaklaşık %70’i, olmayanlarında %40’ı beş yıl içerisinde MS’e dönüşürler.

Nistagmus en sık görülen göz hareket bozukluğudur. En sık bakışla uyarılan, horizontal jerk nistagmusu saptanır. Görme yolları ile ilgili diğer bir belirtide çift görmedir ve beyin sapında III., VI. ve nadiren IV. kranial sinirin etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. İnternükleer oftalmopleji (İNO), özellikle genç yaşlarda görülürse MS’in kuvvetli bir belirtisidir. MS hastalarında bilateral İNO genelde sıktır. MS hastalarında, nadiren de gözlerde vertikal bakıştaki bozulma ile giden skew deviasyon görülebilir (18, 19, 30, 31).

Diğer Kranial Sinir Bulguları:

Trigeminal nevralji, fasial miyokimi, hemifasial spazm MS hastalarında görülebilir. Tek taraflı fasial paralizi MS hastalarında %1-4 oranında bildirilmiştir. Ancak klasik yüz felcinden farklı olarak tat duyusu hiç etkilenmez ve tam iyileşme tipiktir. Fasial miyokimi, bazen fasial paraliziye takip eder, bazen de tek başına bir belirti olabilir (18, 19, 30).

MS hastalarında baş dönmesi sıktır. Hastaların %15 kadarında ilk belirtidir. Hastalık gidişi boyunca görülme sıklığı %50’ye kadar çıkar. Tat duyusu azalması ve işitme kaybı çok nadiren görülür. Yutma zorluğu atak belirtisi olarak ya da hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür (30).

Serebellar Belirtiler:

Serebellar bozukluklar MS hastalarının yaşam kalitesini en çok bozan belirtilerdendir. İntansiyonel tremor, ataksi, nistagmus, dizatri, dismetri, disdiadokinezi en sık görülen serebellar belirtilerdendir (18, 19, 30).

Mesane, Bağırsak, Cinsel İşlev Bozukluklar:

Sfinkter ve cinsel işlev bozukluğunun yaygınlığı alt ekstremitelerdeki motor bozukluk ile paralel seyreder. Miksiyon bozukluğu MS hastalarının %5’inde başlangıç belirtisidir. Hastalık süresi içinde hastaların %80’inde görülebilir. Yetişememe şeklinde idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma

şeklinde olabilir. Detrusor hiperrefleksisi, detrusor sfinkter dissinerjisi, detrusor hipokontraktilitesi görülebilir.

Konstipasyon gaita inkontinansından daha sık bir bulgudur ve hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Bu durum otonomik disfonksiyon ve hareketlerde yavaşlamaya bağlı olarak gelişmektedir. Bir diğer neden de sık idrara çıkış nedeni ile az sıvı alımıdır.

Cinsel işlev bozuklukları da MS hastalarında yaygın bir şekilde görülmektedir. Erkeklerde en sık erektil disfonksiyon ve libido azalması görülürken, kadınlarda kuruluk ve libido azalması önemli bir problemdir (18, 19, 30).

2.1.6.2. Klinik alt tipler

MS'in doğal gidişi oldukça geniş bir yelpazededir. Asemptomatik patolojik süreçten (otopside fark edilen), hafif belirtiler ve ağır yeti yitimine neden olan hastalığa kadar geniş bir spektrum gösterir. Klinik olarak iki form gözlenir. Relapsing remitting form atak ve yatışma dönemleriyle ilgili MS olgularını kapsar. Progresif formda ise yavaş bir şekilde nörolojik defisitlerde artış görülür. MS olgularının %85'i relapsing remitting seyir ile karakterizedir, geri kalan %15'lik kısım progresif başlar.

İlk kez McAlpine tarafından önerilmiş ve halen yaygın olarak kullanılan fenomenolojik sınıflandırmaya göre üç ana form sözkonusudur (19, 32):

Relapsing Remitting MS (RRMS): En sık rastlanan MS formudur. Ataklardan kalan sekellerin birikimi ile özürlülük ilerleyebilir ancak ataklar haricinde özürlülükte süreğen bir ilerleme olmaz. Ataklar ateşin olmadığı bir dönemde 24 saati aşan, sıklıkla günler, haftalar süren ve tam ya da kısmi iyileşme ile sonuçlanan akut ya da subakut başlangıçlı bir ya da birden fazla nörolojik işlev kaybının görüldüğü epizodlardır. Atakların arası çok uzun olan ve yıllar sonra minimal nörolojik bulgularla seyreden formu olabilir. 10 yıl içinde %50, 25 yıl içinde %90 sekonder progresif MS'e gidiş olur. Ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 30 olarak bildirilir, pik yaptığı yaşlar ise 23-24'tür (19, 32, 33).

Sekonder Progresif MS (SPMS): Başlangıçta relaps-remisyonla giden hastalık seyrinin ardından relapslar, minör remisyonlar ve platolar gösteren seyir takip eder. RRMS olgularının çoğunun geçiş gösterdiği bu fazda özürlülük ataklardan bağımsız bir biçimde de ilerleme gösterir. Sekonder progresif faza geçiş aşamasındaki hastalar için transizyonel MS terimi kullanılabilir. En çok otuzlu yaşların sonunda gelişir (19, 32, 33).

Primer Progresif MS (PPMS): Başlangıçtan itibaren özürlülüğün ilerleyici seyir gösterdiği MS olgularını kapsar. Bazen platolar ya da geçici hafif iyileşme dönemleri görülebilir. Başlangıç yaşı daha ileridir. (40 yaşın üzerindedir) İlerleme hızı farklıdır. Klinik bulgular daha çok miyelopati şeklindedir.

Sekonder progresif MS zemininde ya da başlangıçtan itibaren progresif seyir gösteren olguların az bir kısmında, süperimpoze ataklar gözlenebilir, bu olgular “relapsing progresif” MS olarak isimlendirilebilmekle birlikte, bu tür gidiş aslında son iki temel profilin deviasyonu olarak da değerlendirilebilmektedir. ABD Ulusal Multiple Skleroz Derneği bunu da ayrı bir form olarak kabul etmiştir (19, 32, 33, 34).

2.1.6.3. Klinik gidiş ve prognoz:

Klinik belirtilerin aralıklı olarak gelmesi MS’in en önemli klinik özelliklerinden biridir, hastalık ataklar halinde ilerler ve her bir ataktan sonra giderek daha az remisyon gerçekleşir. Bazı hastalarda ilk ataktan sonra tam bir klinik remisyon görülebilir, bazılarında her biri tam remisyonla sonlanan birçok atak görülebilir. Ortalama atak sıklığı yılda 0.3 ile 0.4 arasında değişmektedir. Klinik olarak saptanan atakların geri dönüşümsüz özürlülüğün birikimine katkısı oldukça sınırlıdır. Özürlülüğün ilerleyişi atak sıklığı ve formlarında olduğu gibi olgu bazında çok geniş yelpazeye dağılır. Ancak genel olarak 10 yılda yürümenin etkilendiği, 15-20 yıl içinde desteksiz yürüyemedikleri, 30 yıl içerisinde ise ancak bir-iki adım atabildikleri belirtilmektedir. Tekerlekli sandalyeye bağlanma RRMS hastalarında hastalığın başlangıcından ortalama 18-30 yıl, PPMS hastalarında ise 20 yıl sonradır. Yaşam süresi beklentisi hastalıktan çok az etkilenir (18, 32).

Prognostik faktörler şu şekilde özetlenebilir;

Tablo 2.1. Prognostik Faktörler

Faktörler	İyi prognoz kriterleri	Kötü prognoz kriterleri
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Başlangıç yaşı	Genç(<25y)	Geç(>40y)
Başlangıç belirtisi	Duysal	Motor
Klinik gidiş	Relapslarla	Kronik progresif
EDDS 3 olmasına kadar geçen süre	Uzun	Kısa
İlk iki yılda relaps oranı	Düşük	Yüksek

Ayrıca bazı az sayıda makalede ailede MS öyküsü, düşük sosyoekonomik seviye, ısı hassasiyeti ve polisemptomatik başlangıç da olumsuz prognostik faktörler olarak gösterilmiştir (18, 19, 32)

2.1.7. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri

MS’de kesin tanı büyük önem taşır. Çünkü doğru tanı hem hastalığın seyrine etkili olabilen tedavilerin uygulanmasına hem de hastanın hastalığın doğası ve yapılabilecekler konusunda bilgilendirilmesine olanak sağlar (19).

Bu gün MS ile ilgilenen tüm araştırmacılar ve klinisyenler Charcot’un klinikopatolojik tanımının hala altın standart olduğunu düşünmektedir. “MS santral sinir sisteminin multifokal özellik gösteren, tekrarlayan ataklar veya progresif gidiş ile seyreden inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığıdır”(35). MS esas itibariyle klinik bir tanıdır. Tanı, belirti ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak konmaktadır. MR, nörofizyolojik testler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlar. Ancak kesin tanı koyduracak bir laboratuvar bulgusu yoktur (19).

Hastalığın kesin spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığından ve klinik tablonun çeşitliliği nedeni ile tanıyı kolaylaştırmak ve standardize etmek amacı ile birçok tanı kriterleri önerilmiştir. Schumacher (1965), Rose (1976) ve Poser (1983) uzun süreden beri kullanılan kriterlerdir. Öykü ve muayene bulgularına dayandırılan Schumacher kriterlerinde lezyonların zaman ve alan içinde dağılımı dikkate alınarak hastalar “klinik kesin (clinical determined) MS” ve “olası (possible) MS” olarak

sınıflandırılmıştır. Poser kriterlerinde MS hastalığı, klinik kesin MS, klinik olası MS, laboratuvar destekli kesin MS ve laboratuvar destekli olası MS olarak sınıflandırılmaktadır (36). Mc Donald's kriterleri ise en yeni olanıdır (2001). Bu kriterlere göre tanısallık değerlendirme, MS, olası MS veya MS olmayan gruplar şeklinde yapılmaktadır (37).

Tanı Schumacher kriterlerine benzer şekilde 3 önemli özelliğe dayandırılmaktadır:

1. Zaman içerisinde dağılım (Ataklar veya progresif klinik seyir)
2. Alan içerisinde dağılım (Multifokal olma)
3. Klinik ve paraklinik bulgular için MS den daha iyi bir açıklamanın olmaması

Öyküde hastalık belirtilerinin varlığı tanı koymada yeterli değildir. Lezyonların zaman ve alan içinde dağılımını gösteren objektif kanıtlar gerekmektedir. MRG, BOS analizi ve VEP incelemesi klinik veriler yetersiz ise tanıya katkı sağlar. Duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek olan MRG'dır. (35).

Tablo 2.2. Mc Donald Tanı Kriterleri

Bulgu	Gerekli Ek Bulgular
İki veya daha fazla atak öyküsü, iki veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu	Ek bulguya ihtiyaç yok
İki veya daha fazla atak öyküsü, bir lezyonun objektif klinik bulgusu	MRG'de alan içinde dağılım kriterleri <i>veya</i> MRG'de 2veya daha fazla lezyon+anormal BOS <i>veya</i> farklı lokalizasyonu gösteren bir atak beklemek
Bir atak öyküsü, iki veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu	MRG'de zaman içinde dağılım kriterleri <i>veya</i> ikinci atak beklemek
Bir atak öyküsü, bir lezyonun objektif klinik bulgusu (monosemptomatik klinik tablo yani klinik izole sendrom)	MRG'de alan içinde dağılım kriterleri <i>veya</i> MRG'de 2veya daha fazla lezyon+anormal BOS <i>ve</i> MRG'de zaman içinde dağılım kriterleri <i>veya</i> ikinci atak beklemek
MS telkin eden progresif seyir	Anormal BOS <i>ve</i> MRG'de alan içinde dağılım kriterleri: 1)Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu <i>veya</i> 2)Spinal iki veya daha fazla lezyon <i>veya</i> 3)4-8 beyin lezyonu + 1spinal lezyon <i>veya</i> Anormal VEP ile birlikte MRG'de alan içinde dağılım kriterleri: 4-8 beyin lezyonu <i>veya</i> 4'den az beyin lezyonu+ 1spinal lezyon <i>ve</i> MRG'de zaman içinde dağılım kriterleri <i>veya</i> bir yıldan beri sürekli progresyon

2.2. Multipl Skleroz ve Bilişsel Bozukluklar

Duysal ve motor işlev bozukluğuna ek olarak, bilişsel bozulma da MS’de sık görülen bulgular arasındadır. Bilişsel bozulma farklı klinik türdeki MS olgularının %40-70’inde görülebilmekte, hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkabilmekte ve bazen hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir (38).

Zarei ve ark. (2003) unutkanlık yakınması ile başvuran, objektif bellek etkilenimi saptanan ve yapılan ileri tetkiklerde MS tanısı alan 6 hasta tanımlayarak nöropsikiyatrik bulgular ve bilişsel yeti kaybının tek ve ilk belirti olabileceğini vurgulamışlardır. Olguların kranial görüntülerinde belirgin kortikal atrofi ve ak madde lezyonları saptanmıştır (39).

Klinik olarak izole sendromu olan hastaların 1 yıllığına izlendiği başka bir çalışmada ise 1 yıl sonra MS’e dönüşen grubun başlangıçta en az 3 bilişsel testte bozulma gösteren hastalar olduğu ve başlangıçtaki bilişsel bozulmanın MS dönüşümünü predikte ettiği bildirilmiştir (40).

Her ne kadar MS hastalarında tam gelişmiş bir demans nadir görülsede, görece hafif bilişsel bozukluklar bile işlevsel özre neden olabilmektedir. MS hastalarında bilişsel bozulması olan bireyler de, bilişsel bozulması olmayan bireylere kıyasla daha az iş bulma, daha az sosyal etkinlikte bulunma, ev işlerini yürütmede daha fazla zorluk bildirme, rehabilitasyon terapilerinden daha az yararlanma görülmektedir (41, 42),

Bilişsel bozulmanın olası olumsuz etkisi erken tanıyı önemli hale getirmektedir. Ancak hastalığın yarattığı fiziksel özür lülüğün hasta, hasta yakını ve hekim tarafından daha fazla önemsenmesi ve standart değerlendirmede kullanılan klasik ölçeklerin (Genişletilmiş Özür lülük Durum Skalası (EDSS), Standardize Mental Durum Muayenesi (SMMT)) bu alandaki yetersizliği nedeniyle göz ardı edilmekte, çoğu zaman yeterince tanımlanamamaktadır (43).

2.2.1. Multipl Skleroz'daki bilişsel bozukluğun mekanizmaları:

MS'de bilişsel bozulma en sık görülen belirtilerden biri olmasına rağmen altta yatan mekanizmalar halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir (44). Bugüne kadar bilişsel bozulmanın muhtemel sebepleri olarak depresyon ve yorgunluk gibi psikososyal faktörler, inflamasyon, nörodejenerasyon, nöroendokrin disregülasyon gibi çeşitli faktörler ileri sürülmüş olmakla birlikte bu farklı sistemlerin etkisi paralel olarak çalışılmamış ve MS'de görülen bilişsel bozulmaya katkıları ayrı ayrı değerlendirilmemiştir.

Ancak, Heesen ve ark. (2010) MS'deki yorgunluğun dikkatteki bozulmalarla, MS'de görülen depresyonun ise bellekteki bozulmalarla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Ayrıca inflamatuvar göstergelerin de işlem hızı ve çalışma belleğindeki bozulmalarla orta derecede bir korelasyonu olduğunu fakat HPA eksen aktivitesinin ya da MRG'deki global atrofinin bilişsel bozulmayla herhangi bir korelasyonunun olmadığını belirtmişlerdir (44).

Nörogörüntüleme alanında yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, hastalığın ana patolojisi olan periventriküler ak madde de demiyelinizan plakların ve son yıllarda üzerinde önemle durulan ve geri dönüşümsüz nörolojik hasarla birebir ilişkilendirilen aksonal kaybın bilişsel etkilenimin fizyopatogenezinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (45).

Yaygın ak madde hasarının bir sonucu olarak büyük ölçekli nöronal ağlarda işlevsellik yaygın bir şekilde yavaşlamakta ve bozulmaktadır. Enflamasyona ve demiyelinizasyona ek olarak, hem beyaz hem gri maddedeki nöronal kayıp, hastalığın başlangıcında ya da erken dönemlerinde ortaya çıkan kognitif bozulmanın patofizyolojisinin bir bileşeni olarak tanınmaktadır. Temporal ve frontal korteksteki gri madde MS'te nöronal kayıba özellikle yatkın görünmektedir ve bölgesel atrofinin derecesi MS'teki bilişsel bozulmanın bir bileşeni olarak tanınmaktadır (38).

Bilişsel bozukluğu olan MS olgularının postmortem doku örneklerinde MRG'de tespit edilemeyen kortikal ve derin gri madde lezyonları gösterilmiştir (46, 47).

Calabrese ve ark. (2009) RRMS hastaları ve sağlıklı gönüllüleri karşılaştırdıkları çalışmalarında hastaların %34.3'ünde bilişsel bozulma saptamışlardır ve bu bozulmanın ak madde lezyon yükünden ziyade kortikal lezyon sayısı ve hacmiyle, azalmış beyin hacmi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (48).

Bagnato ve ark. (2010) neokortikal lezyonu olanların California Sözel Öğrenme testinin gecikmiş hatırlama kısmından daha kötü puan aldıklarını ancak ak madde hacmi açısından düzeltme yapılırken bu farkın ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Yani, neokortikal lezyonların etkisi ak madde hastalığından bağımsız bulunamamıştır (49).

Sonuç olarak MS'de kognitif etkilenim ile ilişkilendirilen nöropatolojik değişiklikler; demiyelinizasyon, aksonal kayıp, gri cevher plakları ve neokortikal atrofidir.

2.2.2. Bilişsel Bozulma ile İlişkili Beyin Görüntüleme Özellikleri

Son yıllarda MRG MS'de beyin lezyonlarını değerlendirmek için altın standart araç haline gelmiştir ve tanı kriterleri içinde yerini almıştır. Beyin görüntülemesi bilişsel bozulma riski olan ya da olmayan hastaları belirlemeye yardımcı olmaktadır (50).

Bilişsel bozulma ile T1 lezyon yükü, T2 lezyon yükü, yaygın beyin hasarı ve beyin atrofi dahil olmak üzere MRG ölçümleri arasında tutarlı ancak orta dereceli korelasyonlar bildirilmiştir (51, 52, 53). Geleneksel MRG teknikleri genellikle MS'deki bilişsel bozulmanın lezyon yükü ile ilişkili olduğunu göstermektedir, ancak ilişki zayıf bulunmaktadır.

Sperling ve arkadaşlarının (2001) yaptığı 4 yıllık bir çalışmada frontal ve parietal bölgelerdeki MRG T2 lezyon yükünün, karmaşık dikkat ve çalışma belleği görevlerindeki performanslar ile anlamlı bir negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. İlginç olarak bu bulgu başlangıçta, 1 yıllık ve 4 yıllık izlem değerlendirmelerinde elde edilmiştir (54).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 2 yıldaki T2 hiperintens lezyonlardaki değişimlerin 13 yıl sonraki bilişsel performans ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55).

Brass ve ark. (2006) ise subkortikal gri maddedeki T2 hipointens lezyonların nöropsikolojik işlev bozukluğu ile ilişkisi olduğunu bildirmiştir (56).

Son zamanlarda serebral atrofinin bilişsel gerilemenin olası bir göstergesi olduğunu vurgulayan veriler lezyon yükü üzerindeki odağın yerini almıştır. Beyindeki atrofinin göstergesi olan ventriküler genişleme ile çeşitli bilişsel testlerdeki anormallikler ilişkili bulunmuştur (57).

Bermel ve ark. (2002) tüm beyin atrofisinin sağlıklı kontrollere kıyasla MS hastalarında artmış olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada T2 lezyon yükü, T1 hipointens lezyon yükü ve kaudat hacminin MRG ölçümleri karşılaştırıldığında, tüm beyin atrofisinin bilişsel işlev bozukluğu ile daha güçlü bir ilişki gösterdiği bulunmuştur (58).

Calabrese ve ark. (2010) hafif ve ciddi kognitif bozulması olan RRMS hastalarında, normal bilişsel fonksiyonu olan RRMS hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre yaygın bir kortikal incelme saptamışlardır. Normal bilişsel fonksiyonu olan MS hastalarında ise özellikle frontal ve temporal bölgelerde bir kortikal incelme saptanmıştır. Ayrıca, T2 ak madde lezyon yükü, kortikal incelme ile korele bulunmuştur (59).

Yakın zamanda Edwards ve ark. (2001) ise ak madde hacminin ve korpus kallosum boyutunun genel bilişsel işlev bozukluğu ile anlamlı bir ilişki içinde olduğunu göstermişlerdir. Buna karşın gri madde hacimleri bilişsel performans ile ilişki göstermemiştir (60).

Her ne kadar atrofi ölçümleri bilişsel işlev bozukluğunun patofizyolojisini anlamada yararlı olsa da, belirli bilişsel defisitlerin gri ya da ak madde hacimlerine farklı şekilde lokalize olup olmadıklarının belirlenmesi gerekmektedir (57). Beyin patolojisine yönelik genel MRG ölçümleri kullanılan çalışmalar dışında belirli bilişsel işlevler ile bölgesel MRG patolojisini inceleyen çalışmalarda vardır.

MS'deki patoloji daha çok subkortikal ak maddede olup, MS'de görülen bilişsel bozulma da bununla bağlantılı olarak daha ziyade yavaşlamış bilgi işleme, çalışma belleğinde bozukluk, öğrenmede ve epizodik bellekte bozuklukla karakterizedir (61). Bunu destekleyen bir çalışmayı Bomboi ve ark. 2010 yılında yapmış ve ak madde lezyon yükünün sembol dijital modalite testi ile CVLT II (California Verbal Learning Test) gecikmiş hatırlama test puanlarıyla korele olduğunu saptamışlar ve ak madde hastalığının işlem hızını ve kelime hatırlama becerisini bozduğunu belirtmişlerdir (62).

Valentino ve ark. serebellar lezyonu olan RRMS hastalarının olmayanlara göre özellikle dikkat ve sözel akıcılık testlerinde bozulma gösterdiklerini saptamışlardır (63).

Benedict ve ark. (2002) nöropsikolojik ölçümler ile T2 lezyon yükü ve üçüncü ventrikül açıklığı arasında anlamlı ilişkiler bulmuşlardır. Kortikal bilateral frontal atrofi; sözel ve uzaysal öğrenme, dikkat ve kavramsal düşünme testlerindeki bilişsel performansın anlamlı bir orandaki varyansını açıklamıştır. Toplam lezyon yükünün ve üçüncü ventrikül açıklığının etkileri kontrol edildikten sonra bile frontal atrofisinin bu ölçümü anlamlı kalmayı sürdürmüştür (64). Buna karşın Nocentini ve ark. (2003) dikkat, bellek, planlama, sorun çözme ve kavramsal düşünme ölçümlerindeki performansların frontal ve frontal olmayan bölgelerdeki MRG lezyon yükü ile benzer şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (65).

Penny ve ark. (2010) ise başlangıçtaki MRG patolojilerinin 5 yıl sonraki bilişsel bozulmayı predikte edip etmediğini değerlendirdikleri çalışmalarında başlangıçtaki T2 lezyon yükünün PPMS hastalarında 5 yıl sonraki sözel bellek, dikkat, işlem hızını predikte ettiğini bulmuşlardır. Düşük gri ve ak madde hacimleri ise yürütücü işlevlerin en iyi prediktörü olarak tespit edilmiştir. Yazarlar, sonuç olarak ak madde demetlerine zarar veren fokal lezyonların daha sonraki bilişsel bozulmanın ana sebebi olmasına rağmen gri madde değişikliklerinin de bilişsel bozulmaya katkısı olduğunu belirtmişlerdir (66).

Ventriküllerin genişlemesi ve korpus kallosumun atrofisi de genellikle çeşitli çalışmalarda bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur. Atrofi ve aksonal

bütünlük ölçümleri, semantik akıcılık, sürdürülen dikkat ve bilgi işleme hızı ile ilişkilidir. Korpus kallosumdaki lezyonlar bilgi işlemenin yavaşlaması, sözel akıcılığın bozulması, görsel-uzaysal güçlükler ve hemisferler arası bağlantının bozukluğuna yönelik bulgular ile ilişkili görünmektedir (67).

Tiemann ve ark. (2009) total lezyon yükü ve global atrofinin kognitif bozulmayla ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında 3. ventrikül genişliğinin total lezyon yüküne göre kognitif disfonksiyonla daha fazla ilişkili olduğunu saptamışlar ve özellikle periventriküler lezyonların azalmış psikomotor hızla ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (68).

Klasik MRG modellerine ek olarak MS araştırmalarında kullanılan en yeni görüntüleme tekniklerinden biri fonksiyonel MRG'dır. Staffen ve ark'nın (2002) FMRG ile bilişsel işlevleri inceledikleri çalışmada MS hastaları sağ frontal ve sol bölgelerde kontrollere kıyasla daha fazla aktivasyon göstermişlerdir (69).

Bu teknikten iki temel prensip çıkarılabilmektedir. İlk olarak bilişsel aktivasyon görevleri sırasında MS'i olan hastalar ek beyin bölgeleri kullanmaktadır ya da sağlıklı kontroller tarafından kullanılan aynı bölgelerde daha fazla aktivasyon göstermektedir (57).

Literatürdeki çelişkili sonuçlar hasta örneklemeleri, nöropsikolojik testler ve görüntüleme tekniklerindeki farklılıklar ile açıklanabilmektedir.

2.2.3. Multipl Sklerozun Nöropsikolojik Profili

MS olgularında en çok etkilenen kognitif alanlar yakın bellek, dikkat, bilgi işlem süreci ve hızı, görsel-mekansal algı ve yönetici işlevler olup, entellektüel yetiler ve dil görece korunmuştur. İlk çalışmalardan itibaren serbest hatırlama (geri çağırma) sorununun en önemli kayıp parametresi olduğu bilinmektedir. Uzun süreli bellek ve çalışma belleği ön planda olmak üzere kısa süreli bellek etkilenimi belirgindir. Serbest hatırlama süreci bozulmuş ancak tanıma süreci korunmuştur (65).

MS'deki bilişsel bozuklukların örüntüsü genellikle subkortikal demanslarla ilişkili klinik profile benzemektedir. Subkortikal demansların, Alzheimer

hastalarında görülen semantik bellek bozukluğu, dil ve görsel-mekansal algının ön planda bozulduğu kortikal demanslardan farkı, dikkatte bozulma, bilgi işleme sürecinin yavaşlaması, frontal lob bulguları ve kayıt belleğinin korunduğu ancak geri çağırma güçlüğüne yaşıdığı klinik özelliklerin görülmesidir (70).

2.2.3.1. Bellek

MS’i olan bireylerin %40-60’da bellek bozukluğu bildirilmekte ve bellek MS’de en çok etkilenen bilişsel alan olarak görünmektedir (38, 71).

Bellek sınıflamasında çeşitli sistemler olmasına rağmen MS’de en çok araştırılan bellek süreçleri; uzun ve kısa süreli çalışma belleği ve işlem belleğidir (6).

Çoğu durumda, kısa süreli bellekten (KSB) önce çalışma belleği (ÇB) etkilenmektedir. KSB/ÇB’nin işlevleri arasında bilgiyi depolamak ve depolanmış bilgilerin üzerinde işlemler yapmak bulunmaktadır. KSB/ÇB’de bilgiler yeniden kodlanır. Bilgilerin KSB/ÇB’de kalım süresi 2 saniye ile dakikalar arasındadır. Bu süre içerisinde uzun süreli belleğe (USB) aktarılmamış olan bilgiler pasif olarak veya aktif süreçler sonucu ortadan kalkar yani unutulur. Bilginin bellekte kalımı ise KSB’de yürütülen temrin işlemleri yoluyla sağlanır (72).

MS’de en sık görülen bellek bozukluğu uzun süreli bellekten geri çağırmadaki bozulmalar ile karakterizedir (38). Uzun süreli belleğin işlevi bilgileri uzun-süreli depolanmaya uygun olacak şekilde özümseyerek kodlamadır. Özümseyerek kodlama, yeni bilginin, bireyin daha önceki bilgilerine özümsemesini sağlayan bir kodlama çeşididir. MS’de tanıma görevleriyle ölçülen uzun süreli bellek normaldir veya serbest hatırlama ile ölçülene oranla daha az bozulmuştur. Bu alandaki bazı otoritelere göre bu tür bir bellek kaybı, bilgi kodlanmasından çok, depolanan bilginin hatırlanmasında sorun olduğunu göstermektedir. Hastalığın en belirgin özelliği olan bilgiyi geri çağırmadaki bozukluk MS olgularının %53’de görülmektedir (72).

Thornton ve ark. (2002) MS’de belleğin kodlama ve geri çağırma yönlerini sistematik olarak incelemişlerdir. Sonuçlar hastaların önceden var olan semantik ağ ile bağlantılı kelimeleri hatırlayabildiğini ancak kodlamada yeni bağlantılar

gerektiren kelimeleri daha zor hatırladığını göstermiştir. Yazarlar MS'deki bellek bozukluklarının öğrenmenin kodlama aşamasında bilginin birbirine bağlanmasındaki bozukluklar ile ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (73).

MS hastalarının dahil edildiği bir vaka kontrol çalışmasında global bellek bozuklukları araştırılmıştır. Depresyonun büyüklüğü ve yaşla ilgili karıştırıcı faktörlerin etkileri çıkarıldığında yeni bilgileri öğrendikten sonra eski bilgileri akılda tutmada zorlanma meydana geldiği, benzer şekilde düzenleme etkisinde azalma ve geç hafızada bozulma olduğu sonucuna varılmıştır (74).

MS'de uzak bellek bozukluklarının ortaya çıkışı halen tartışma konusudur. Beatty ve ark. (1990a) ünlü bir yüz tanıma testi kullanarak bir grup hastada retrograd bellek bozuklukları bulurken, Rao ve ark. (1987) benzer bir yöntemle bu sonuçları doğrulayamamıştır. Bu iki çalışmadaki hastalar tüm değişkenler açısından karşılaştırılabilir olmadığından, ileri araştırmalar gerekli görünmektedir (71).

Sözel ve görsel-uzaysal materyalin hatırlanması da MS'de bozulmuştur (38). MS'le ilgili birçok çalışmada sözel ve uzaysal materyal için kısa süreli bellekte ve gecikmeli geri çağırma bozulmaları olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalar farklı hasta gruplarını, yani farklı hastalık seyri olan hastaları içerdiğinden, bellekteki işlev bozuklukları MS'de temel bir bozukluk olarak görünmektedir (71). Scherer ve ark.(2007) MS'in herhangi bir klinik formunda belirlenen sözel ve uzaysal bellek ile ilgili güçlükleri yüz tanıma testi ile göstermişlerdir (75). Andrade ve ark. (1999) da yaptıkları vaka kontrol çalışmasında benzer sonuçlara değinmiştir (76). Sözel bellek bozuklukları daha şiddetli olabilmekte ve hastalığın erken aşamalarında ortaya çıkabilmektedir (38).

Schulz ve arkadaşlarının (2006) yaptığı; hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyinin kontrollerle karşılaştırıldığı, MS'in tüm klinik formlarını içeren ve EDSS'nin 1'den 7'ye değiştiği bir çalışmada RR klinik formundaki hastalarda, entellektüel yetersizlikleri olmamasına rağmen sözel olmayan bellek, geç bellek ve çalışma belleğinde bozulma gösterilmiştir. Bu bozukluklar, EDSS ile değerlendirilen yetersizliğin artmasıyla ve progresif karakterli klinik formlarda kötüleşirken

depresyonun şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Yazarlar işlem hızı ve bellek bozukluklarının hastalığın erken dönemlerinde de görülebileceğini belirtmişlerdir (5).

Bu bulgular Schulz ve arkadaşları ile benzer yöntemdeki çalışmaları ile Barco ve ark. (2008) tarafından da desteklenmiştir. Fakat bu çalışma sadece RR klinik formundaki hastaları içermektedir. Bozulmanın işlem hızı kadar görsel-uzaysal bellek ve sözel bellekte de olduğunu göstermişlerdir (6).

Hastalık seyrinin bellek işlevleri üzerindeki etkisini inceleyen Gaudino ve arkadaşları (2001) ilerleyici bir seyri olan MS hastalarının, relapsing-remitting hastalar ve kontrol grubu katılımcıları ile karşılaştırıldığında yeni sözel bilginin edinilmesinde anlamlı olarak daha kötü performans gösterdiklerini bulmuşlardır. Gruplar arasında tanıma ölçümlerinde performans farklılık göstermese de, primer progresif grupta geri çağırma/hatırlama performansı anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur. Ayrıca MS hasta grubu görsel-uzaysal bilgiyi daha yavaş öğrenmişlerdir, ancak gruplar arasında bu modeldeki geri çağırma ve tanıma farklılık göstermemiştir (65).

Potagas ve ark. (2008) kognitif bozuklukların, hastalığın süresinden çok hastalığın kötüleşmesi ile daha çok ilişkili görüldüğü konusunda uyarılmışlardır. Ayrıca SP klinik formundaki hastalarda, PP ya da RR klinik formundaki hastalara kıyasla daha yoğun bozuklukların olduğunu belirtmişlerdir (77).

Bellek üzerine işlem hızı, depresyon ve yorgunluğun etkilerinin analiz edildiği bir çalışmada, depresyonun geç belleği etkileyerek işlem hızının yavaşlamasında payı olduğu bunun MS'de beyinde perfüzyonun azalması ile ilişkili olabileceği, yorgunluğun ise bilgiyi koruma çabasını azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır (78).

Bellek nöropsikolojisindeki yaygın bir ayrım açık ve örtülü öğrenme ve bellek alanlarına yönelik ayrımdır. Standart geri çağırma ve tanıma bellek görevleri; gerçeklerin açık ve bilinçli olarak hatırlanmasını gerektirirken, örtülü öğrenme farkındalık olmadan oluşabilmektedir (71).

MS'deki bellek işlevlerini değerlendiren birçok çalışma açık, bilinçli öğrenme görevleri kullanmıştır. Kelime kökü tamamlama görevi ile açık ve örtülü öğrenmeyi hasta alt grupları (bilişsel bozulması olan ve olmayan) ve sağlıklı kontrol katılımcılarında karşılaştıran bir çalışmada bilişsel bozulması olan MS hastalarında bilinçli ya da açık öğrenmede bozulmalar bulunurken, aynı grupta normal bilinç dışı, örtülü öğrenme olduğu görülmüştür. Bu bulgu, bilişsel bozulması olan MS hastalarında bile, bilinçli olmayan ya da örtülü öğrenmenin bozulmadığını göstermektedir (79).

MS hastalarında otobiyografik bellek de incelenmiştir. Kenealy ve ark. (2002) tarafından yapılan yakın zamandaki bir çalışma da ilerlemiş hastalığı olan örneklerin yaklaşık olarak %60'ında otobiyografik bellekte bozulma olduğu gösterilmiştir. Otobiyografik olaylar için bellek semantik bilgiye kıyasla bozulmaya daha yatkın bulunmuştur (65).

Sonuç olarak MS'de çeşitli tipik bellek bozulmaları tanımlanmıştır. Ancak bu süreçlerin aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.3.2. Dikkat ve bilgi işleme hızı

MS hastalarında dikkat ve bilgi işleme hızı görevlerindeki performans da yaygın olarak bozulmuş durumdadır (65). Dikkatte bozulma ve bilgi işlemede ki yavaşlama subkortikal demansın temel noktalarıdır (81).

Hem klinik ortamlarda hem de araştırmalarda MS hastalarında bu işlevleri incelemek için en yaygın olarak kullanılan ölçüm aralıklı işitsel seri ekleme görevidir (PASAT). Ek yöntemler Stenberg bellek tarama paradigması ve Stroop testi gibi görevleri içermektedir (65).

Bilgi işleme, kısa zaman periyodları süresince beyinde bilginin değiştirilmesi ve korunabilmesiyle ilişkilidir (81). MS'i olan bireyler anlamlı olarak uzamış basit ve karmaşık tepki süreleri ve bellek taraması hızında yavaşlama göstermektedirler (39). Olgulardaki yavaşlamış bilgi işlem süreci duysal-motor bilginin işlenme hızından bağımsız olarak hemisferler arasında bilginin aktarılmasının yavaşlaması ile ilişkilidir ve günlük yaşam ve iş performansını etkilemektedir (43).

Chiaravallotti ve De Luca (2007), bilgi işleme hasarının MS hastaları arasında çok sık olduğu ve bu hasarın dikkat ve bellekle ilişkili hasarı gizliyor olabileceğine dikkat çekmişlerdir (81). 2002 yılında yapılan, MS hastaları ve sağlıklı kontrol katılımcılarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastaların basit ve seçenekli tepki zamanı görevlerinde ve Sternberg görevi ile değerlendirilen görsel bilgi işlemede anlamlı olarak daha yavaş oldukları bulunmuştur (82).

Bodling ve ark'nın (2009) yaptıkları bir çalışmada ise MS hastalarında görülen işlem hızındaki yavaşlamanın yaşlı sağlıklı kişilerde görülene benzer olmasından hareketle 18-70 yaş arasında 5 farklı yaş kohortuna bölünen MS hastaları ve sağlıklı gönüllüler işlem hızı açısından karşılaştırılmış (Stroop kelime ve renk okuma süreleri) hasta ve kontroller ile yaşlı ve genç kohortlar arasında fark bulunmuştur ancak yaşa bağlı yavaşlama hem sağlıklı hem hasta grubunda paralel olarak saptanmış olup, MS'deki hastalık sürecinin genel kognitif yaşlanmaya ek bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (83).

Ancak Genova ve ark'nın (2009) yaptıkları başka bir çalışmada MS hastaları sağlıklılarla işlem hızı açısından karşılaştırılmış ve MS hastalarının aynı oranda doğru cevap vermelerine rağmen daha yavaş olduğu görülmüş ve hızla ilgili testler esnasında sağlıklılara kıyasla MS hastalarında yaşlılara benzer şekilde daha az bilateral frontal ve parietal aktivasyon olduğu fark edilmiştir (84).

MS'i olan bireyler üzerine yapılan araştırmalar karmaşık dikkat görevlerinde tekrarlayıcı biçimde bozulma göstermişlerdir. Sıklıkla çalışma belleğinin ya da yönetici dikkatin işlevleri olarak kavramsallaştırılan süreçler olan zihinde bilgiyi tutma ve değiştirme kapasitesinin azaldığı bildirilmektedir. Bu bilgi işleme bozukluklarının hastalığın çok erken dönemlerinde oluşabileceği ve MS'de gözlenen bellek ve soyut düşünme bozukluklarının temel bir yönü olduğu öne sürülmüştür (38).

Dikkat tek bir bilişsel işlev değildir, yoğunlaşma ve seçicilik gibi birçok süreçle ilgilidir. Dikkatin yoğunlaşması istem dışı tepkilerin hazır olması ve elverişsiz ortamlarda ya da değişiklik altında bile uzun periyodlar süresince dikkati koruyabilmeyi içerir. Seçicilik ise odaklanmış dikkat ve bölünmüş dikkat olmak üzere iki komponentle birleşiktir.

Odaklanmış dikkat, ilgili uyarıcıları cevaplayabilme ve çeldiricileri göz ardı etmeyi temsil eder. Bölünmüş dikkat ise sınırlı mental kapasiteyi farklı bilgi kaynaklarına dağıtabilmektir (85).

De Sonneville ve ark. (2002) tarafından yapılan kontrollü bir çalışmada MS hastaları ve kontrol katılımcıları odaklanmış, bölünmüş, sürdürülen dikkat ve yönetici işlevleri değerlendirmek üzere tasarlanmış bir batarya kullanılarak bilgi işleme özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlar MS hastalarında değerlendirilen tüm alanlarda anlamlı bozukluklar olduğunu göstermiştir. Özellikle daha karmaşık görevlerde, sekonder progresif hastalara kıyasla primer progresif hastaların performansları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Genel olarak hastalar kontrol katılımcılarına göre %40 daha yavaş çalışmışlardır. Ayrıca bu çalışma da bilgi işleme hızı, hastalık süresi ve yetmezliğin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki ortaya konmuştur (86).

Nebel ve arkadaşları (2007) da çalışmalarında odaklanmış ve bölünmüş dikkatle ilişkili bir test bataryası uygulayarak beyin doku kaybının dikkatle ilişkisi konusunda bir uzlaşa sağlamayı amaçlamışlar ancak böyle bir ilişkiyi ispatlayamamalarına rağmen, dikkat eksikliklerini tespit etmişlerdir (85).

Dikkat değerlendirmesine özgü testlerden oluşan bir batarya kullanarak MS hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada RR klinik formundaki hastaların dikkatinde orta derecede, progresif klinik formlardaki hastaların dikkatinde daha şiddetli bir azalma tespit edilmiştir. Yazarlar MRG ile tespit edilen lezyon büyüklüğü ya da hastalık süresinden bağımsız olarak tüm MS hastalarının rutininde bu değerlendirmelerin önemini vurgulamışlardır (5).

Sonuç olarak bilgi işleme ve dikkat bozuklukları, MS ile ilişkili bilişsel profilin temel bir özelliği olarak görünmektedir.

2.2.3.3. Yönetici işlevler

Yönetici işlevler çevresel ihtiyaçlar ve değişikliklere uyum ve hedefe yönelik davranışlar için gereklidir. Bu işlev plan yapma, sonuçları önceden görme ve amaca uygun kaynakların yönetilmesini içerir (2).

MS hastalarında kavram oluşturma, soyut dūřünme ve sōzel akıcılıktaki eksiklikleri iēeren yōnetici işlev bozukluğu sıklıkla gōr÷lmektedir (87).

Sōzel bellek ve soyut dūřünme ile ilgili sorunlar MS'in erken ařamalarında ortaya ēıkıyor gibi gōr÷nmekte, ancak birēoęu birkaç yıl sonrasında sabit kalabilmektedir. Bu belirtiler tek bařına bile g÷nl÷k yařamda belirgin bozulmaya neden olabilmektedir. Meslekleri y÷ksek entellekt÷el bilgi gerektiren hastalar iēin soyut dūř÷nmedeki ve yōnetici iřlevdeki bozukluklar ۆzellikle engel yaratıcı olabilmektedir (67).

Vowels ve Gates'e (1984) gōre, MS hastalarının ۆēte birinde planlama, sorun ēōzme, kavram oluşturma ve geri bildirim kullanma gerektiren testlerde eksikler bildirilmekte ayrıca bu hastalarda yaygın olarak gōzlemlenen bellek sorunlarının yanı sıra kavramsal dūř÷nme de MS'te sık gōr÷len bir bozukluk olmaktadır (71).

Wisconsin kart eşleme testi gibi kavram oluşturma gōrevleri normal kontroller ve MS hastaları arasında anlamlı farklılıklar ya da beyin hasarı olan hastalar ile aynı aralıkta puanlar ortaya koymuştur. MS grubu, ۆzellikle de kronik progresif hastalar daha kōt÷ performans gōstermiřler ve daha fazla perseverasyon hatası yapmışlardır (71).

Jonsson ve ark. (2006) 4 yıl boyunca takip ettikleri MS hastalarını iēeren kohort ēalıřmasında, MS klinik formlarının hepsinden oluşan grupları, hastalar ile yaş-cinsiyet-egitim aēısından eş sağlıklı katılımcılar ile karşılaştırmışlar ve her 14-15 ayda bir ardı ardına 4 değerlendirme yapmışlardır. Analizler sonucunda yōnetici işlevler, işlem hızı ve gōrsel uzamsal bellek alanlarında etkilenme olduğunu gōstermiřlerdir (88).

Rao ve arkadaşları (1984) hipotez oluşturma ya da hipotezi bırakmak ya da devam ettirmek iēin geri bildirim kullanma becerilerini değerlendirmek amacıyla iki seēenekli bir gōrsel ayırım (diskriminasyon) testi kullanmışlardır. Sonuēlar MS hastalarının nōrolojik hastalığı olmayanlardan daha kōt÷ performans sergilediğini ortaya koymuştur. MS grubu ilgisiz hipotezleri elemek konusunda daha başarısız olmuşlardır ve olumsuz geri bildirime rağmen perseverasyonu s÷rd÷rmüşlerdir (71).

Sonuç olarak kavramsal düşünmedeki bozulmalar MS'in genel bir özelliği gibi görünmektedir. Hastaların çevresel geri bildirime yanıt vermede, kavram oluşturmada ve setler arasında geçiş yapmada zorlukları olabilmektedir (38).

2.2.3.4. Görsel-uzaysal ve görsel-yapısal beceriler

Görsel algı işlevleri (görsel-uzaysal ve görsel-yapısal) sadece görsel uyarının tanınmasını değil, uyarın özelliklerini ayrıntıları ile belirleyebilmeyi de içerir. Winkelmann ve ark'nın (2007) belirttiği gibi MS hastalarında görsel yapısal ve görsel uzaysal beceriler çok az çalışılmıştır (1). Görsel uzaysal algıda bozuklukların ortaya çıkması hekimler tarafından bir şekilde görmezden gelinmektedir; ancak yine de MS'de yaygın durumdadır. Bu bozuklukların primer görsel ve motor bozukluklar mı olduğu, ya da görsel-uzaysal işlemeyle ilgili daha karmaşık bir bozukluk olup olmadığını kesin olarak tanımlamak her zaman mümkün olmamaktadır (67).

Motor olmayan görsel-uzaysal/ görsel-yapısal testlerin kullanımı farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Jennekens-Schinkel ve ark. (1990) sözel olmayan, görsel-uzaysal entelektüel becerileri ölçmek amacıyla Raven Standart Progresif Matrisleri kullanmış ve MS hastaları ile kontroller arasında bir fark bulmamıştır (71). Diğer bir yandan Schulz ve ark. (2006) Rey–Osterrieth kompleks figür testi ile MS hastalarını değerlendirmişler ve MS hastalarının kontrollere kıyasla daha düşük puan aldıklarını belirlemişlerdir (5).

Barco ve ark. (2008) ise görsel algı işlevlerindeki eksikliği, periferik görsel problemlerle ilişkili olabileceği varsayımıyla açıklamışlar ve olası görsel yanlılığı dışlamak için normal görsel işlevi olan hastaları içeren bir çalışma yapmışlardır. Hastalar işitsel ve görsel işlevlerin korunduğunu gösteren çizgi yönü belirleme testinde normal bir performans göstermişlerdir. Bunun yanında MS hastaları ve kontrolleri yüz tanıma ve küp yapma testleri ile karşılaştırdıklarında MS hastaları kontrollere kıyasla daha düşük puan almışlardır. Yazarlar görsel uzaysal ve görsel yapısal değişikliklerin motor yavaşlama ile ilişkili olmadığı, eğer motor yavaşlama ile ilişkili olsaydı, hastalar ile kontroller arasında test performansı açısından fark olmaması gerektiği, bu değişikliklerin görsel algı hasarıyla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (6).

Hastalık süresi 1 yıldan az olan hastaların alındığı bir çalışmada, hastaların %34.7'sinde görsel düzenleme, %17.9'unda görsel-uzamsal bellekte bozulma olduğu gösterilmiştir. 4 yıl takip sonrasında yazarlar araştırma sürecindeki test tekrarlarına bağlı görsel-uzamsal hafızada düzelme ve görsel düzenlemede anlamlı bir bozulma olduğunu bildirmişlerdir (88).

MS'de görsel obje tanıma süreçlerine yönelik bir incelemede ise bilişsel bozulması olan hastaların hem görsel şekil tanıma (görsel işlemlenin erken dönemi) hem de semantik-sözcüksel işlemlerde zorlukları olduğu görülmüştür (89).

Görsel-algisal testlerdeki bu tür bir bozulmanın diğer normal olmayan görsel ve bilişsel nörolojik bozulmalardan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Bu da görsel-algisal görevlerdeki bozulmaların belirli hastalarda görece fokal ve bağımsız bir eksiklik olarak görülebileceğini düşündürmektedir. Ancak yazarlar hasta gruplarının test performanslarındaki değişkenliği vurgulamaktadır.

2.2.4. Hastalık özelliklerinin bilişsel işlevler üzerine etkileri

MS'de hastalık süresi, fiziksel yetmezlik derecesi, lezyon yükü ve klinik seyir gibi hastalık özelliklerinin bilişsel süreçler üzerindeki etkisi bir tartışma konusudur. Küçük örneklem boyutları, uygulama etkilerinin yeterince kontrol edilmemesi, yüksek çalışmadan ayrılma oranları ve uygulanan testlerin kısa süre içinde tekrar edilmesinin doğal seyir araştırmaları üzerindeki karıştırıcı etkisi nedeniyle hastalık süresinin MS'de bilişsel işlevsellik üzerindeki etkisi henüz netleşmemiştir (88, 90).

Her ne kadar bazı çalışmalar hastalık süresi ve biliş arasında bir ilişki bildirmese de McIntosh-Michaelis ve ark. (1991) tarafından daha uzun bir hastalık süresi olan hastalarda bir bellek testinde daha fazla kötü puan almaya yönelik bir eğilim olduğu bildirilmiştir (71).

Ortalama 34.5 yıldır hasta olan MS'lilerde bilişsel işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmada ise hastaların % 48'inde işlem hızı, dikkat ve bellekle ilgili alanlarda bilişsel bozulma saptanmış olup, bilişsel bozulma erken hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur (91).

25 PPMS ve 30 SPMS hastasının 2 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada her iki MS alt türünün de karmaşık dikkat ve bilgi işleme ölçümlerinde kontrollere kıyasla iyileşme göstermedikleri bulunmuştur. Uygulama ile performansın artmaması bilişsel bozulmanın kanıtı olarak yorumlanmıştır (92).

Bernardin ve ark'nın (1993) yaptığı bir çalışmada MS'i olan 77 bireyin 16'sında sözel zeka, bellek ve görsel-uzaysal algı ölçümlerinde 3 yıllık bir dönemde anlamlı bozulma tespit edilmiştir (38). Piras ve ark. (2003) ise 12 RRMS hastasından oluşan bir grupta 8.5 yıllık bir sürede uzun süreli sözel belleğin ve bilgi işleme hızının anlamlı şekilde bozulduğunu bildirmişlerdir (93).

Uzun süreli ve kontrollü bir doğal seyir çalışmasında ise Amato ve ark. (2001) 4 ve 10 yıllık aralıklar ile RRMS tanısı almış 45 bireyin işlevselliğini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmışlar ve başlangıçta tespit edilen sözel bellek ve soyut düşünme eksikliklerinin 4 yıl sonraki değerlendirmede hemen hemen aynı kaldığını bulmuşlardır. Ayrıca sözel akıcılıkta ve kavramada bozulmalar ortaya çıkmıştır. 10 yıllık izlemde önceki değerlendirmelerde belirlenen sözel bellekteki, soyut düşünmedeki ve dil ile ilgili süreçlerdeki bozulmanın derecesinin genellikle sabit kalmasına rağmen, kısa süreli sözel bellek ve görsel-uzaysal bellekte bozulmalar ortaya çıktığı ve 10 yıllık süreçte bilişsel işlev bozukluğunun yaygınlığının %26'dan %56'ya yükseldiği görülmüştür (94).

Ancak MS'deki progresif bilişsel gerilemenin başlangıçta bozulma gösteren bireyler ile kısıtlı olabileceği de ileri sürülmüştür. Kujala ve ark. (1997) MS'i olan 45 birey üzerinde yaptıkları çalışmada başlangıçta bozulması olan 22 bireyin 17'sinin 2.8 yıllık izlemde bellek, öğrenme, dikkat ve görsel-motor performans testlerinde bilişsel gerileme gösterdiğini bulmuşlardır. Başlangıçta bilişsel işlev bozukluğu olmayan bireyler genellikle sabit kalmıştır ya da yeniden değerlendirme de performansları iyileşmiştir (95). Portaccio ve ark'nın (2009) yaptıkları bir çalışmada ise iyi huylu seyreden MS hastaları 5 yıl boyunca izlenmiş ve 5 yıl sonra durumu kötüleşenlerin en başta bilişsel bozukluğu ve T1 ağırlıklı lezyonları olanlar olduğu bildirilmiştir (96).

Bazı çalışmalar da MS’de zaman içinde bilişsel bozulmanın ilerlemesine yönelik güvenilir bir örüntü ortaya koyamamışlardır. Passafiume ve ark. (1993) MS’i olan 14 bireyde 3.5 yıllık bir dönemde nöropsikolojik test performansında anlamlı bir gerilemeye rastlamamışlardır. Jennekens-Schinkel ve ark. (1990) MS’i olan bireyleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırmışlar ve nöropsikolojik test performansında iyileşme, sabit kalma ve bozulmanın bir karışımını gözlemleyerek, 4 yıllık bir izlem döneminde güvenilir bir bilişsel gerileme örüntüsü belirleyememişlerdir. Özellikle 33 MS hastasının 25’inde bilişsel işlevsellik bozulmamıştır (38). Benzer bir sonuç örüntüsü Jonsson ve ark.’nın (2006) MS’i olan 64 birey ile yaptığı 4.3 yıllık bir izlem çalışmasında da bildirilmiştir (88). Son olarak, Sperling ve ark. (2001) MS’i olan 28 bireyi ve eşleştirilmiş kontrolleri 1 ve 4 yıllık aralıklarda karşılaştırmışlardır. 4 yıllık sürede MS ile ilgili sürdürülmüş dikkat, bilgi işleme hızı ve sözel bellekteki eksikliklerin başlangıçtaki derecesinde bir ilerleme bulamamışlardır (54).

Çelişkili sonuçlar fiziksel yetmezliğin rolü ile ilgili olarak da bildirilmiştir. Bazı çalışmalar fiziksel yetmezlik ve bilişsel işlevsellik arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bildirirken bazı çalışmalar ise negatif korelasyonlar bulmuştur.

Lynch ve ark.’nın (2005) 253 yatan hasta ile yaptıkları büyük örneklemli bir çalışmada, bilişsel bozulma ile engel durumunun ilerleme oranı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışma büyük örneklemli birkaç çalışmadan biridir ve yazarlar bilişsel bozulmanın fiziksel yetmezlik ile önceki çalışmaların bildirdiğinden daha yakından ilişkili olduğunu bildirmektedir (97).

Deloire ve ark. (2010) ise erken dönemdeki MS hastalarının %47.8’inde özellikle bellek ve işlem hızı alanlarında bilişsel bozulma saptamışlar ve işlem hızındaki bozulmanın baştaki EDSS skorları ile korele olduğunu belirlemişlerdir ve erken dönemde bu bozulmaların saptandığı hastaları 5-7 yıl sonra tekrar değerlendirdiklerinde başlangıçtaki sözel bellek ve işlem hızındaki bozulmanın 5-7 yıl sonraki EDSS’deki bozulmayı öngördüğünü belirtmişlerdir (98).

Yakın zamanda bir çalışma benign MS’de (hastaların uzun süredir hasta olduğu ancak fiziksel özrün olmadığı MS tipi) bilişi incelemiştir. Bu hastaların % 44’ünde bilişsel bozulmaya rastlanmıştır (57).

MS’de bilişsel bozulma erken ortaya çıkabilmektedir. Klonoff ve ark. (1991) ile Grant ve ark. (1989b) erken ve hafif düzeyli MS’de öğrenme ve bellek bozuklukları bildirmişlerdir. Calabrese ve ark. (1993) ise hastalığın ilk ortaya çıkışında MS hastalarında kontrol katılımcılarına kıyasla hiçbir bozukluk olmadığını bulmuşlardır (71).

Birçok yazar hastalık seyri ve bilişsel gerileme arasında ilişki bildirmiştir. MS alt türleri karşılaştırılırken, genel olarak primer progresif seyri olan hastaların sekonder progresif seyri olan hastalara kıyasla daha şiddetli bilişsel bozulma gösterdiği, relapsing remitting MS hastalarının ise kronik progresif hastalığı olanlara kıyasla bilişsel beceriler açısından daha iyi olduğu gösterilmiştir (71, 92, 99).

Ayrıca MS’in farklı alt türleri de farklı bilişsel profiller ile ilişkilidir. RRMS hastaları sağlıklı kontrollere kıyasla bellek bozukluklarından daha fazla yakınma eğiliminde olsa da, PPMS ve SPMS hastaları RRMS hastalarına kıyasla dikkat, bilgi işleme hızı, yönetici işlevler ve soyutlama bozukluklarından daha fazla yakınma eğiliminde olmaktadır (38).

Cerezo Garcia ve ark’nın (2009) yaptıkları çalışmada ortalama 7 yıldır hasta olan ve EDSS skoru ortalama 2 olan RRMS hastalarının %89’unda bilişsel bozulma saptanmış; hastaların %85’inde bellek sorunları, %80’inde ise prefrontal disfonksiyonu düşündürecek şekilde dikkat ve yürütücü işlev sorunları olduğu bildirilmiştir (100).

Primer progresif MS hastalarında ise bilişsel bozukluk oranı % 50 olarak saptanmış olup, anlık bellekte %60, sözel akıcılıkta %40, işlem hızında %40’lık bir bozulma saptanmıştır ve PPMS hastalarında kontrollere göre daha fazla depresyon saptanmış olmasına rağmen bu bozulmaların hiçbiri depresyonla ilişkili bulunmamıştır (96).

Patti ve ark. (2009) yaptığı bir çalışmada hafif şiddette RRMS’i olan hastalardaki kognitif bozulma (en az 3 kognitif testte bozulma) oranının %20 olduğunu ve kognitif bozukluğu olan hastaların EDSS skorlarının, T1 hipointens ve T2 hiperintens lezyon hacimlerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (101).

Potagas ve ark. (2008) ise bilişsel gerilemenin, hastalığın süresinden çok hastalığın kötüleşmesi ile ilişkili olduğu konusunda uyarılmışlar, ayrıca sekonder progresif formdaki hastalar PPMS ya da RRMS hastaları ile karşılaştırıldığında daha yoğun bozulmanın olduğunu belirtmişlerdir (77).

Bazı çalışmalar lezyon yükü ve bilişsel işlevler arasında bir korelasyon bulamamıştır. Bazı çalışmalar ise lezyon yükü ile yüksek korelasyonlar bildirirken topografik spesifikite ile korelasyon bulamamıştır. Foong ve ark. (1997) tüm MS klinik formundaki hastaların uzaysal işlem belleğini yaşla eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerle karşılaştırdığı ve bunun frontal lobdaki lezyon volümü ile korelasyonunu araştırdıkları çalışmalarında, uzaysal işlem belleğindeki gerilemenin frontal lobdaki tüm lezyon hacmi ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (102).

EDSS skoru 3'ten düşük olan ve hastalık düzenleyici ilaçları kullanmayan RRMS hastalarının dahil edildiği, sözel hafıza ve işlem belleği ile beyin lezyon hacmi ilişkisinin araştırıldığı vaka kontrol çalışmasında, MS hastalarının sözel hafıza ve işlem hızındaki azalmanın EDSS'den bağımsız olarak lezyon hacmi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (103).

Bellek ve işlem belleği gibi bilişsel alanlardaki bozulmaların gri maddede görülebilen nöronal, aksonal kayıp ve normal görünümlü ak maddede kanlanmanın azalmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Inglese ve ark. (2008) EDSS 0-7 arasında olan RR ve PP formdaki MS hastalarında yaptıkları çalışmada işlem belleği, sözel bellek ve görsel-uzaysal belleği araştırmışlardır. Bellek bozuklukları ile derin gri madde ve ak maddede hipoperfüzyonun korelasyonunu göstererek bilişsel işlevlerin kortikal alanla sınırlı olmadığına, beyin kan akımındaki azalmayla da ilişkili olduğuna dikkati çekmişlerdir (104).

On dokuz MS hastasını cinsiyet ve yaşça uygun kontrollerle karşılaştırarak bilişsel performans ve MRG ile değerlendirilen beyin hacmi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, kortikal atrofi ile bilişsel gerilemenin pozitif korele olduğunu göstermişler, bilişsel gerileme ve fiziksel yetersizlik arasında anlamlı bir ilişki olmadığına dikkat çekmişlerdir (105).

Mathiesen ve ark. (2006) MS hastalarını kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmalarında, bellekte anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir. Ek olarak bilişsel işlevlerdeki azalma 1,55'den düşük NAA/Cr (N-asetil aspartat/kreatin) oranı ile ilişkili bulunmuştur. Bu da metabolik beyin değişiklikleri ile bilişsel zayıflamanın ilişkili olduğunu göstermektedir (106).

En az 15 yıllık hastalığı olan ve EDSS'nin 3'ün altında olduğu MS hastaları ile yapılan bir çalışmada ise bilişsel performansta azalma ve korpus kallozum lezyon süresi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (6).

Sonuç olarak mikroskopik ve makroskopik patolojinin toplam miktarı, dağılımı ve moleküler doğasında bireyler arasında büyük çeşitlilik olduğundan, nörolojik, psikolojik bozulmaların klinik örüntüleri hastalar arasında büyük oranda değişebilmektedir.

Her ne kadar daha etkin ve şiddetli hastalığı olan hastalarda daha yüksek sıklıkta ve şiddette bilişsel hastalık görülme eğiliminde olsa da yetmezliğin nörolojik bileşenleri (görsel, motor, koordinasyon, duysal ya da otonom) bilişsel bozuklukların derecesi ve doğası ile her zaman ilişki içinde olmayabilmektedir. Genel olarak MS'deki bilişsel bozulma hastalığın herhangi bir aşamasında gelişebilmekte ve hafif ya da şiddetli nörolojik yetmezlik ile ilişkili olabilmektedir.

MS'in progresif biçimine sahip hastalar relapsing remitting seyri olanlara kıyasla daha sıklıkla bilişsel bozulmaya sahip olma eğiliminde olsalar da, hastalık süresi ve hastalık seyri hastalarda bilişsel performansı mutlak şekilde yordamamaktadır. Ayrıca bilişsel bozulma nörolojik yetmezliğin nöksler sırasında gözlemlenen diğer bileşenlerine benzer şekilde dalgalanma gösterebilmektedir.

2.3. Multipl Skleroz ve Psikiyatrik Hastalıklar

Demyelinizan hastalıklar santral sinir sistemini tutan diğer hastalıklar gibi hemen hemen her türlü psikiyatrik bozukluk tablosu oluşturabilir (3).

MS'de en sık görülen psikiyatrik bozukluklar başta depresyon olmak üzere, bipolar bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, öfori, intihar düşünceleri, yas,

antisosyal davranış, psikoz ve duygusal labilitedir. Bu belirtiler günlük etkinlikleri engellemektedir ve bilişsel bozuklukların algısının ve etkisinin artması da dahil olmak üzere yaşam kalitesini birçok farklı şekilde olumsuz etkilemektedir (67).

Figved ve ark. (2005) MS hastalarında özellikle irritabilite ve apatinin ön planda olduğunu belirlemişlerdir (7).

Fishman ve ark. (2004) ise faktör analizi yaptıkları çalışmalarında öfori ve disinhibisyon ile apati ve depresyonla karakterize iki ana belirti kümesi saptamışlardır (107).

Psikiyatrik belirtiler, ataklarla birlikte ortaya çıkıp, yeni bir demyelinizasyon epizodunun temel göstergesi olabilir. Yani bir MS hastası ilk olarak psikiyatrik tablo ile başvurabilir. MS'in başlangıç belirtilerinin çeşitliliği nedeni ile primer bir psikiyatrik tabloyla karışması riski olduğu gibi ilk atak sırasında eşlik eden psikiyatrik belirtiler, bulgular ve davranış değişiklikleri de gözden kaçabilmektedir. Psikiyatrik belirtilerin başlangıçta tek başına ya da hafif nörolojik belirtilerle birlikte ortaya çıktığına dair çok sayıda vaka bildirimi de bulunmakla birlikte bu alandaki kapsamlı çalışma sayısı azdır (108, 109).

Bir çalışmada, erken evredeki davranışsal değişikliklerin öncelikle o sıradaki bilişsel bozulma düzeyiyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Yine MS tanısı konduktan sonraki 2 ay içinde yapılmış bir erken evre değerlendirme çalışmasında taranan hastalarda %40 major depresyon, %22 depresif uyum bozukluğu olduğu belirlenmiştir. Bir diğer çalışmada, psikiyatri kliniğinde primer psikiyatrik bozukluk nedeniyle yatan ve MS tanısı olmayan 2783 hasta MRG ile taranmış, %1.9'unda MS ile uyumlu lezyonlar bulunmuş, bu hastaların yarısının da MS tanısını karşıladığı belirlenmiştir, bu oran MS prevalansının 15 katıdır (3).

MS'de antisosyal davranış ve psikoz nadiren oluşmaktadır. Daha çok psikotik bozukluk tablosu ile başlangıç ve alevlenme rapor edilmiştir (110, 111., 112). Duygudurum bozukluğu ile başlayan vaka bildirimlerinin de psikotik özellikte olduğu dikkat çekmektedir (108, 113).

2.3.1. Multipl Skleroz ve Duygudurum Bozuklukları:

Duygudurum bozuklukları MS hastalarında yaygın görülmektedir. Bunlar majör depresyon, bipolar duygudurum bozukluğu, öfori ve pseudo bulber duygulanımın dahil olduğu dört geniş kategoride ele alınabilir (114).

MS öncesinde, depresyonun yaşam boyu yaygınlığı, genel popülasyondakine benzer şekilde yüzde 15 civarında tahmin edilmektedir. Ancak bu oran MS'in başlangıcının ardından yüzde 50'ye kadar yükselmektedir. Klinik başvurusu olan MS hastalarında depresyonun o anda ölçülen yaygınlığı %2'lik orana kıyasla %14 olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca MS hastalarında depresyon, kronik hastalıkları ya da benzer şekilde engel yaratıcı nörolojik durumları olan diğer hastalardan çok daha yaygın görülmektedir (67).

MS'deki depresyonun temel fenomenolojisi primer depresyonunki ile örtüşmektedir. İrritabilite, hayal kırıklığı ve isteksizlik gibi belirtiler, suçluluk duyguları ve düşük benlik saygısına kıyasla MS hastalarındaki depresyon için daha tipik olmaktadır. Ayrıca insomni, iştah bozukluğu ve yorgunluk gibi depresyonun klasik nörovejetatif semptomları MS'e de eşit derecede atfedilebilir durumdadır (57).

Çökkün duygudurum anlamlı bir morbidite ve mortalite sebebi olduğundan klinisyenlerin hastalarında depresyon tanısını kaçırmamaları zorunludur. Tipik depresyon belirtileri MS hastalarının belirtileriyle de pek çok çakışma gösterdiğinden (örneğin uykusuzluk, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü) mevcut depresyonu tanımakta zorluk yaşanabilir. Bu hastalarda özellikle yaygın ve diurnal duygudurum değişikliği, intihar düşünceleri, fiziksel yeti yitimiyle açıklanamayan ya da orantısız işlevsel bozulma ve olumsuz düşünceler gibi belirtilerin depresyon varlığını desteklediği söylenmiştir (115).

2002 yılında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada MS hastalarında klinik olarak anlamlı depresif belirtilerin sıklığı %41, orta ve ciddi düzeyde depresyon sıklığı ise %29 bulunmuştur. Bu oranlar hastalığın ciddiyeti ve progresyon hızı ile korele görünmektedir (116).

MS'deki intihar oranları genel popölasyona ve diğör birçok nörolojik bozukluğa kıyasla daha yüksek olmaktadır. Buna ek olarak MS hastalarındaki intihar eğilimi majör depresyonun varlığı ve depresif belirtilerin şiddeti ile yakından ilişkilidir (114).

Hastalarda yüksek depresyon yaygınlığının altında yatan çeşitli mekanizmalar olabilir. İlk olarak tanı, prognoz ve gelecek hakkındaki belirsizlikler, strese tepki olarak depresyon gelişmesine neden olmakta, eğer hastanın bu kısırdöngüyü kırmak için gerekli psikolojik kaynakları yoksa zaman içinde kronik klinik depresyon gelişebilmektedir (117). Bilindiğı gibi kronik fiziksel hastalık süreçleri kişinin umutsuz ve çaresiz hissetmesine, bedensel belirtilerine yoğunlaşmasına yol açan ciddi psikolojik stresörlerdir. Böylece; kronik somatik hastalıklar daha fazla zihinsel gerginliğe neden olarak sonuçta yine altta yatan hastalığı daha ciddi, daha hayatı tehdit edici ve daha fazla işlevsel kayba yol açan bir hale getirirler (118).

İkinci olarak MS'de nöroenflamatuar hastalık süreci depresyonun gelişmesine ya da şiddetlenmesine katkı sağlayabilmektedir. Pro-enflamatuar sitokinlerin salınması depresyon için altta yatan bir yatkınlığı pekiştirebilecek iştah kaybı, uyku bozuklukları, asteni ve kilo kaybı gibi vejetatif semptomlar ortaya çıkarabilmektedir.

Ayrıca biyolojik ve psikolojik etkenlerin etkileşimi depresif belirtileri alevlendirebilmektedir. Örneğın stres hipotalamo-pitüiter-adrenal eksenin ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna neden olmakta ve bunlarda belirli koşullar altında pro-enflamatuar sitokinlerin salıverilmesi için immün sistemi uyarabilmektedir (117, 119).

Bu bağlamda, MS'de depresyonun çözölmesinin pro-enflamatuar sitokinlerin üretimindeki azalmaya eşlik ettiğı gözlemi nöroenflamasyon ve depresyon arasındaki dinamik ilişki ile tutarlıdır. RRMS ve majör depresyon tanıları olan hastaların bilişsel davranışçı terapi ya da sertralin ile tedavi edildiğı bir çalışmada tedavinin başlamasının ardından BDI ile ölçölen depresif belirtilerde çözölme görölmüştür. Buna paralel olarak myelin oligodendrosit glikoproteine yanıt olarak periferik mononökleer lenfositlerden interferon gama'nın salıverilmesinde azalma olmuştur (120).

Son olarak, nörodejenerasyona bağlı olarak beyinde ortaya çıkan yapısal değişiklikler depresyonun gelişmesine katkı sağlayabilmektedir. Serebrovasküler hastalıklarda depresyonun lezyonun yerine bağlı olarak ortaya çıkması gibi; MS hastalarında da depresyon ile MSS'deki plak ve lezyonların doğrudan biyolojik bağlantısı olduğu gösterilmiştir (118). Depresif MS hastalarında özellikle ak madde de arkuat fasikülü tuta demyelinizan plaklar olduğu bildirilmiştir (114).

95 MS hastasında anksiyete, depresyon belirtileri ve MRG görüntüleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada Hamilton Depresyon ve Anksiyete Derecelendirme lği ile llen depresif belirti şiddeti ve bir DSM -IV majör depresyon tanısının varlığı sağ frontal bölgedeki lezyon yükü ve sağ temporal bölgedeki atrofinin derecesi ile zayıf korelasyon göstermiştir. Depresyon şiddeti toplam temporal lob hacmi ve sağ hemisfer beyin hacmi ile de anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (121).

Başka bir çalışmada DSM-IV majör depresyon tanısı olan MS hastalarında, timik MS hastalarına kıyasla sol medial inferior prefrontal kortekste daha yüksek T2 lezyon yükü ve beyin atrofisinin bir göstergesi olan sol anterior temporal bölgede daha fazla BOS hacmi olduğu grlmştir. Bu iki değişkenin depresyon puanındaki varyansın %42'sini açıkladığı sonucuna varılmıştır (122).

Depresyon hastalığın seyri sırasında ya da başlangıç belirtisi olarak ortaya çıkabileceği gibi, uygulanan tedavilerin yan etkisi olarak da gelişebilmektedir. MS tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin sistemik yan etkileriyle birlikte pek çok psikiyatrik yan etkisi de bulunmaktadır. Kortikosteroidler ve interferon-beta bu hastalardaki depresyonun en önemli nedenlerinden birini oluşturur. Uykusuzluk ve anksiyete artışı bu ilaçların en sık görülen yan etkilerindendir. MS hastalarında görülen hastalığa sekonder mani tablolarının da hastalığın kendisinden daha sık kortikosteroid kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Steroid kullanımıyla ortaya çıkan psikiyatrik bozukluklar; bir vaka serisinde %40 depresyon, %28 hipomani, %8 mixt manik ve depresif belirtiler, %14 psikoz, %10 deliryum tablosu olarak belirlenmiştir (3).

1990'ların başlarında MS tedavisinde hastalığı modifiye edici ilaçlar kullanılmaya başlanmış ancak hemen sonrasında yan etki olarak depresyon hakkında endişeler oluşmaya başlamıştır. 1996 yılında yapılan bir çalışma da, interferon-beta tedavisinin MS hastalarında %40 oranında depresyon ve yorgunluğa neden olduğu belirtilmiştir (124). Ancak tedavi edilmemiş MS hastalarında da depresyon sıklığı yüksektir ve interferon-beta tedavisiyle aslında artmadığı, hatta hastalığın tedavisi nedeniyle azaldığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (124,125).

Bunun yanında interferon beta kullanan hastalarda intihar riskinin arttığından da söz edilmektedir. Yüksek doz interferon alarak intihar girişiminde bulunan bir vaka bildirilmiş ve bir başka vakada da yüksek doz interferon beta-1a başlanmasıyla ciddi intihar düşüncelerinin eşlik ettiği bir depresyon tablosunun olduğu, ilacın kesilmesiyle bu tablonun hızlıca düzeldiği rapor edilmiştir. (126, 127).

2006 yılında yapılan bir gözden geçirme çalışmasında interferon-beta tedavisinin özellikle depresyon ve intihar riski gibi yan etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve hastaların %2-12,5'da çoğunlukla tedavinin erken evrelerinde (özellikle tedaviye başladıktan sonraki 2 ay) ortaya çıktığı ve ilaç kesimiyle düzeldiği belirtilmiştir. Bu gözden geçirmeye alınan 16 çalışmadan 14'ünde interferon beta tedavisinin depresyon ve intihar riskiyle doğrudan ilişkili olmadığı düşünülmüştür. Fakat özellikle önceden depresyon öyküsü olan hastalarda riskin söz konusu olduğu ve interferon beta ile bildirilen ciddi intihar düşünce ve girişimlerinin olduğu unutulmamalıdır (128). En iyi yaklaşım hastalığı modifiye edici ilaçlarla tedavisi devam eden hastaların duygudurum değişiklikleri açısından yakından izlenmesidir.

MS bipolar bozuklukla komorbiditesi en iyi tanımlanmış nörolojik hastalıklardan biridir (3). Depresif belirtilere ek olarak, MS'li hastalarda iki uçlu duygulanım bozukluğunun da gelişebileceği gözlenmiştir. Bu durum MS'e ikincil olarak gelişen, depresyon ve sonrasında emosyonel kontrol bozukluğu veya irritabilite gibi periyodik değişkenlik gösteren bir fenomen olabilir (129).

MS'de bipolar duygudurum bozukluğunun yaşam boyu risk oranları da genel popülasyona kıyasla iki kat artmış durumdadır ancak bunun sebebini açıklayan

yeterli çalışma bulunmamaktadır (57). Hızlı döngüyle seyreden iki uçlu hastalarda, MS ihtimali ciddi bir şekilde düşünülmelidir (129).

Nörolojik hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkan sekonder mani tablosunun klinisyen tarafından primer mani tablosundan ayrılması önemlidir (130). Aile öyküsü ve kullandığı ilaçlar dikkatlice sorgulanmalıdır. Literatürde MS'le ilişkili sekonder mani vakaları bildirilmiştir (131, 132).

Öfori, anlamlı nörolojik yetmezliğin varlığında, fazlasıyla iyimser, ruhsal ve fiziksel iyilik halidir. Genellikle daha şiddetli bir hastalığı olan hastalarda görülmektedir ve böylece %25'lik bir yaygınlık orta noktası bildirilmiştir (114). Öforiyi mani, hipomani, patolojik ağlama ve gülmeden ayırmak önemlidir.

Hastalarda emosyonel durumlarının dışı vurumunu kontrol edemedikleri zaman hiperaktivite, aşırı neşe, rahatlık, basınçlı konuşma izlenebilmektedir. MS'deki öforide emosyonel durumda dalgalanma olmaz. Genellikle orta ya da şiddetli mental bozulma ile ilişkilidir. Hastalarda izlenen öforik durum mani ve hipomaniden farklı olarak bir kişilik olarak ortaya çıkar. Hastaların tavırları dikkat çekicidir. Hasta içinde bulunduğu fiziksel duruma uygun olmayan aşırı bir iyimserlik içinde ya da kayıtsız bir halde olabilmektedir. Hastanın iç ve dış duygulanımında sanki bir dissosiasyon vardır (133).

Nöroanatomik değişikliklerin, bilateral yaygın subfrontal demiyelinizasyon, izole limbik sistem ve prefrontal korteksle ilişki halinde olan diensefalik merkezlerde olabileceği varsayılmaktadır (133). Yakın zamandaki bir çalışma da azalmış genel gri madde hacmi ile öfori arasında bir ilişki bildirilmiştir (134).

Öfori gibi patolojik gülme ve ağlama olarak bilinen psödobulber duygulanım da, nörolojik bozukluklarda ortaya çıkabilir. Hastalarda önemsiz bir provakasyonla hastanın duygudurumundan bağımsız olarak ortaya çıkan gülme ve ağlamadır (114, 133).

MS hastalarındaki demiyelinizasyon odakları, net bir duygudurum bozukluğu oluşturmada da emosyonel labilite ile uygunsuz gülme-ağlama gibi frontal lob patolojisi ile ilişkili olduğu düşünülen belirtilere yol açabilir. “ İstemsiz emosyonel

dışavurum bozukluğu” olarak tanımlanan bu sendrom; inme, MS, Parkinson, ALS ve Alzheimer hastalarında kontrolsüz gülme ve/veya ağlama atakları ile seyrederek. Duygu dışavurumuyla ilgili yolların hasarı sonucu oluştuğu düşünülmektedir ve akılda tutulmazsa maniye ya da depresyonla karışabilmektedir (3).

MS’in başlangıcından itibaren hastaların %22’de çok kolay gülme, %29’da kolay ağlama, %7-10’da da abartılı emosyonel dışa vurumun olduğu belirtilmektedir (133). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada frontal, parietal ve beyin sapı bölgelerini içine alan geniş şekilde dağılmış sinir ağını içeren lezyonların rolü olduğu bildirilmiştir (57).

Emosyonel labilite özellikle frontal periventriküler plaklarla birliktelik gösterirken, öfori ve ötoni (bedensel iyilik hali) MS hastalarında ventriküllerde genişleme, periventriküler plaklar ve entellektüel yıkımla seyreden bir tablonun parçası olabilir (3).

2.3.2. Multipl Skleroz ve Anksiyete

Duygudurum bozuklukları ile anksiyetenin yüksek oranda birlikteliği MS’li hastalarda anksiyete bozukluklarının sık görülebileceğini akla getirmektedir.

Anksiyetenin genel olarak nedenleri arasında, iç görüşü olan hastaların kendilerindeki bilişsel, mental ve fonksiyonel kayıpları fark etmeleri (katastrofik anksiyete), çevreden gelen uyaranların yeterli değerlendirilememesi, olayların üstesinden gelememe, sosyal kayıplar, yalnız kalma, depresyon ya da demansa eşlik eden fiziksel hastalıklara bağlı sıkıntılar yer alabilir (133).

Yakın zamanda MS’li kişilerde emosyonel problemlerin değerlendirildiği araştırmaları içeren bir gözden geçirme yazısında 15 çalışmanın sadece 5’i standardize anksiyete ölçümünü içermektedir (135). Buna rağmen bu çalışmalarda yüksek oranda anksiyete bildirilmiştir. Örneğin Smith ve Young’ın (2000) yaptığı bir çalışmada MS kliniğinde tedavi edilen 88 MS hastasının, Beck Depresyon Envanteri ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) kullanılarak anksiyete ve depresyon prevalansı değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda hastaların %34’de

HADS ile anksiyete tespit edilmiş ve bu hastaların %25'nin tedaviye ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (136).

Zorzon ve ark.'nın (2001) MS'li 95 hastada yaptıkları bir çalışmada, anksiyete ile MRI görüntülerindeki total lezyon volümleri, lokalizasyonları, beyin volümü ve herhangi bir klinik değişiklikle ilişki bulunamamıştır. Buradan yola çıkarak anksiyetenin psikososyal baskılara hastaların takındıkları reaktif bir yanıt olabileceği belirtilmiştir (121).

Staneger ve ark.'nın (1994) bir çalışmasında anksiyete ile fiziksel kayıp arasında önemli ilişki olduğu rapor edilmiştir (137).

Özetle yakın zamandaki birkaç çalışma MS'li kişilerde yüksek düzeyde anksiyete bildirmektedir. Ancak bu çalışmalardaki örneklemelerin hemen hepsi MS kliniklerinde takip edilmekte olan ve toplum temelli çalışmalardaki kişilerden daha şiddetli semptomları olan hastalardan oluşmaktadır. Ayrıca hastaların, gösterilen anksiyete bozukluklarının, spesifik alt tiplerine ilişkin ayrıntılı bilgi yoktur (139).

2.3.3. Multipl Skleroz ve Psikoz:

Psikiyatrik tabloyla başlayan MS vaka bildirimleri en sıklıkla psikotik tablolardan bahsetmektedir. Hastalık başlangıcında temporal lobu etkileyen plaklar varsa, psikotik belirtiler erken dönemde de görülebilir (3).

Bir çalışma da genel popülasyondaki % 0,5-1 psikoz oranına kıyasla MS'de %2-3'lük bir oran olduğu bildirilmiştir (57).

MS'de demiyelinizan plakların optik sinir, optik trakt, orta beyin, genikülokalkarin yol boyunca lokalizasyonuna bağlı olarak vizüel halüsinasyonlar görülebilir (133).

Psikotik bozukluk görülen 10 MS hastasının MRG'de, psikoza olmayan diğer MS hastalarına göre daha yüksek yerleşimli, özellikle temporal periventriküler alanda lezyonları olduğu belirtilmiştir. Bu hastalardaki en sık psikotik belirtiler zarar görme sanrıları olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışma da stratejik yerleşimdeki MS

lezyonlarının psikoza yol açabileceği ve psikozun nörolojik belirtiler başladıktan yaklaşık 8,5 yıl sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir (139).

Psikozun başlangıç yaşı MS hastalarında daha geç olmaktadır. Bu nedenle MS ile psikoz arasında etyolojik bir bağlantı olduğu, muhtemelen şizofreni ya da maniye yol açabileceği söylenebilir. Ayrıca psikotik bulgular da mani gibi yüksek doz kortikosteroid tedavisinin tetiklenmesiyle de görülebilir. Steroidler ve bazı immün supresif ajanlar, altta yatan psikoz tablosunu aşık hale getirir. Bunların dışında psikotik belirtiler MS hastalarında deliryum tablosunun bir parçası olarak da ortaya çıkabilir (3).

Literatürde, katatoni ve psikotik depresyonla MS ilişkisine ait vaka bildirimleri mevcuttur (140).

Psikoz tablosuyla ortaya çıkan ya da alevlenen MS hastalarında tedavi stratejisi olarak ise hem antipsikotikler hem de akut atak ve progresyonu önlemeye yönelik ilaçlar birarada düşünülmelidir (3).

2.3.4. Multipl Skleroza Eşlik Eden Psikiyatrik Hastalıkların Bilişsel Performans Üzerine Etkisi:

MS birçok alanda işlev kaybıyla karakterize MSS'nin kronik demyelinizan hastalığıdır. Bu hastalık genç ve orta yaş erişkinlerde nörolojik yetersizliğe ek olarak psikiyatrik belirtiler ve bilişsel bozulmaya da neden olur.

MS'de depresyon ve bilişsel bozulma arasındaki ilişkiyi ele alan erken dönemdeki birçok çalışma bunlar arasında zayıf ilişki olduğunu ya da hiç ilişki olmadığını göstermektedir (67). Ancak yakın zamanda yapılmış, MS'de saptanmış olan psikiyatrik belirtilerin bilişsel işlevlerle ilişkisini inceleyen çalışmalarda, depresyonda olan MS hastalarının depresyonda olmayan MS hastalarına göre nörolojik yetmezlikten bağımsız olarak daha fazla nöropsikolojik işlevlerde bozulma (öğrenme ve bilgi işleme hızı) gösterdikleri saptanmıştır (9,10).

İlginç olarak bir başka araştırmada, MS hastalarının kendilerinin bildirdikleri bellek sorunlarının objektif nöropsikolojik değerlendirme ile korele olmadığı ancak

bu hastaların daha fazla depresyon, anksiyete ve nörotisizmlerinin olduğu bildirilmiştir (141).

Yine Thornton ve Naftail (1997) tarafından yapılan bir meta-analizde depresyon ve çalışma belleği arasında güçlü bir korelasyon olduğu ancak depresyon ve kısa süreli ya da uzun süreli bellek arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (67).

Arnett ve ark. (1999a, 1999b, 2001) majör depresyonun bilişsel kapasitede bir düşüşe neden olabileceği ve böylece kapasite gerektiren görevler üzerinde çalışan hastaların dikkat kaynaklarının azalacağı hipotezini araştırmıştır.

İlk çalışmalarında, üç katılımcı grubu yani depresyonu olan MS hastaları, depresyonu olmayan MS hastaları ve bir grup sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Sonuçlar depresyondaki MS grubunun diğer iki gruba kıyasla PASAT, SDMT ve Görsel asansör görevinde anlamlı olarak daha kötü performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak üç grup diğer iki testte yani Kalifornia Sözel Öğrenme Testi ve 7/24 Uzamsal Geri Çağırma Testinde ve kapasite gerektirmeyen görevlerin tümünde farklılık göstermemiştir (142).

Bu bulguların üç olası açıklaması bulunmaktadır: a) bilişsel kapasite depresyondaki MS hastalarında genel olarak azalmış değildir; b) depresyon sözel çalışma belleği kapasitesi ya da alternatif olarak, sözel çalışma belleğine erişen yönetici stratejilerdeki bozulma gibi daha sınırlı bilişsel işlevlerdeki bir düşüş ile ilgili olabilir ve c) bulgular psikomotor yavaşlamaya bağlı olarak ortaya çıkmıştır.

Bu nedenle çökkün duygudurum ve bilişteki bozulma arasındaki olası bir ilişkiyi netleştirmek amacıyla ikinci bir çalışma yapılmıştır. Yine depresyonu olan MS hastaları, depresyonu olmayan MS hastaları ve sağlıklı kontrollerden oluşan üç hasta grubu seçilmiştir. Tamamlanan testler çalışma belleğini değerlendiren okuma dizisi ve çalışma belleği kapasitesi gerektirmeyen kelime dizisi olmuştur. Çalışmanın sonucunda depresyondaki MS grubunun diğer iki gruba kıyasla okuma dizisinde daha kötü performans gösterdiği, ancak kelime dizisinde fark olmadığı bulunmuştur. Ayrıca okuma dizisindeki performans depresyondaki MS hastalarında etkilendiği gösterilen kapasite kullanan üç bilişsel test olan PASAT, SDMT ve Görsel Asansör

Görevleri'nden gelen sonuçlar ile güçlü korelasyon göstermiştir. Bu nedenle ikinci çalışmanın sonuçları depresyonun bilişsel kapasitenin yalnızca sınırlı bir yönünü, yani çalışma belleğini etkilediğini ileri sürmektedir (143).

2001 yılında yaptıkları çalışmalarında ise depresyondaki MS hastalarında, depresyonda olmayanlara kıyasla bilgi işleme hızının ve yönetici becerilerin daha yavaş olduğuna yönelik kanıtlar bildirmişlerdir. Depresyondaki hastalarda yavaşlamış bilgi işleme hızının bilişsel eksikliklerin altında yatan temel bozukluk olabileceğini ileri sürmüşlerdir (144).

Başka bir çalışmada yukarıda belirtilen bilişsel bozuklukların depresyonun şiddeti ile ilişkisi araştırılmıştır. Şiddetli depresyonu olan MS hastaları, daha hafif dereceli depresyonu olan MS hastaları ve bir sağlıklı kontrol grubu PASAT ve seçici hatırlama testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar anlamlı şekilde depresyonda olan MS hastalarında, daha hafif düzeyde depresyonda olanlara kıyasla her iki testte de daha fazla bozulma görüldüğünü ortaya koymuştur. Daha hafif depresyonda olan MS hastaları ise sağlıklı kontrol grubuna göre daha kötü performans göstermiştir. Ulaşılan sonuçlar depresyonun öğrenmedeki eksiklikler ve bilgi işleme hızındaki bozulma ile ilişkili olabileceği ve her ikisinin de depresyon şiddetinin bir işlevi olduğudur (9).

2008 yılında yapılan, 78 MS hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubunda psikiyatrik belirtiler, sözel bellek, çalışma belleği ve bilişsel hız arasındaki ilişkinin lineer regresyon analizleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada MS grubunda tüm bilişsel test performanslarında bozulma gösterilmiştir. Apati, Buschke Selective Reminding testindeki intrüzyonlar ile, depresyon ise bellek ve işlem hızında bozulmayla ilişkili bulunmuştur. Yazarlar, apati ve intrüzyonlar arasındaki ilişkinin, frontal bağlantılar ve frontal alanlardaki lezyonların MS'li hastalarda spesifik nöropsikiyatrik sendrom gelişimine katkıda bulunduğu hipotezini desteklediğini bildirmişlerdir (145).

Çok az çalışma, depresyon dışındaki psikiyatrik belirtiler ile kognitif bozulma arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bir çalışmada, yürütücü işlevler frontal lob disfoksiyonuna işaret eden kişilik özellikleri ile ilişkili bulunmuştur (107).

2.4. Multipl Skleroz ve Yorgunluk

Yorgunluk MS'in her döneminde ve tipinde sık görülür, % 50-90 olguda ana yakınmadır. Olguların yaklaşık 1/3'ünde en sık özürülük nedeni ve ilk belirtidir (146,147). 62 hasta katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların %63'ü yorgunluğu majör problem olarak bildirmiştir (148).

Yazarlar yorgunluğun tanımını yaparken “fiziksel ve mental enerji eksikliği” ya da “halsizlik hissi” ifadelerini kullanmışlardır (149). Hastalar tarafından ise bu semptom, hastalık ortaya çıkmadan öncekinden farklı, anormal ve aşırı bir yorgunluk hissi olarak algılanmaktadır (149).

Genellikle tanı konulduğu dönemde mevcut olan hastalık sürecinin tamamlayıcı bir parçasıdır ve birçok hasta için en rahatsız edici belirti olması nedeniyle bazı vakalarda hastaların ilk doktora başvurma sebeplerinden biridir (122). En sık ve rahatsızlık verici belirti olmasının dışında hastaların yaşam aktiviteleri, iş kapasitesi, aile ve sosyal yaşamı üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır (151).

Bazı hastalarda tek başına atak belirtisi olabilir. Spesifik olmaması ve öznel niteliği nedeniyle genellikle tanımlanması zordur. Bu nedenle gözden kaçan ve hekimlerce ihmal edilen bir belirtidir. Sıklıkla güçsüzlük ve depresif duygudurumla karışabilir ancak her iki durumdan bağımsız olarak bulunabilir (152,153).

Yorgunluğun tedavisi zor ve karmaşıktır; çünkü MS'li olgularda gözlenen yorgunluğun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (154). Etyolojide birçok faktörün rol oynadığı düşünülür. Cinsiyet, psikosomatik mekanizmalar, uyku bozuklukları, fiziksel özürülük ve depresyon ile yorgunluk arasındaki ilişki farklı çalışmalarda incelenmiş, ileri sürülen periferik ve santral mekanizmalar ile fizyopatoloji tam olarak açıklanamamıştır (154,155).

Depresif düşüncelerin mi yorgunluğu tetiklediği yoksa bunların yorgunluğun bir sonucumu olduğu açık değildir. Çelişkideki olası en önemli neden iki klinik tablonun iç içe bulunmasıdır. Depresif duygudurumu olan bir olguda yaklaşık bir buçuk yıl kadar sonra yorgunluk benzeri semptomlar gelişirken, yorgunluk nedeniyle ortaya çıkan iş ve sosyal yaşamdaki kayıplar zamanla depresif düşünceleri

oluşturabilir. Bir diğer yaklaşımla yorgunluk veya enerji yokluğu depresyonun bir semptomu olarak düşünülür ise de, yorgunluk depresyon tanısı için ne sensitif ne de spesifiktir (156).

Depresyon ve yorgunluğun MS’de sık birliktelik göstermesi etyopatogeneizde ortak mekanizmaların rolü olabileceğini düşündürmektedir. Hastalıkta oluşan immün değişiklikler, hipotalamo-pitüiter-adrenal aks bozuklukları ve bunlar arasındaki ilişki depresyon ve yorgunluk patolojisinden sorumlu tutulmaktadır (157,158). Dolayısıyla birinin oluşmasına neden olan mekanizmalar diğlerinin de oluşumunu tetikleyebilir.

Depresyon tedavisinde kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) sitokinlerin salınımını, direkt ve HPA eksen inhibisyonu ile indirekt inhibe ettikleri hipotezi ileri sürülmektedir. Yorgunluk patogenezinden bu mekanizmalar sorumlu ise SSGİ’nin yorgunluk tedavisinde de etkili olabileceği düşünülmektedir (159). Bunu destekleyen başka bir bulguda MS hastalarındaki depresyonun tedavisinin, hastaların kendi bildirimleri olan yorgunluğun düzelmesine neden olmasıdır. Bilişsel davranışçı tedavi, destekleyici grup terapisi ya da sertralin ile tedavi edilen hastalarla yapılan kontrollü olmayan çalışmalardan elde edilen veriler bunun kanıtıdır (160). Ancak depresyon belirtilerinin olmadığı hastalarda bu tedaviler etkili olmamaktadır.

Kuş ve ark’nın (2006) yaptığı çalışmada depresyon ve yorgunluğu olan MS hastalarında antidepresan tedavi başlanmış; 3. ve 6. aylardaki değerlendirmelerde depresyon ve yorgunluk puanlarındaki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavinin depresyon ve yorgunluk üzerine etkisinin korele olmadığı ve antidepresan tedavi ile yorgunlukta kısmi düzelme sağlanabileceği bildirilmiştir (155).

Hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan tedavi seçeneklerinin varlığı nedeniyle yorgunluğun tanınması önem taşımaktadır (151). Bu nedenle yorgunluğun niteliği, şiddeti, hastalığın klinik seyri boyunca değişkenliği ve diğer MS semptomlarıyla ilişkisi çok sayıda çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmaların bazılarında yorgunluk, depresyon ve özürlülük ile değişen derecelerde ilişkili bulunmuştur Ancak bu ilişkinin doğrulanamadığı çalışmalar da vardır (149).

Otuz iki MS hastasının yaş ve cinsiyet açısından eş sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada MS hastalarının %47'sinde klinik depresyon tespit edilmiş ve bu depresyonun yorgunluk ya da EDSS ile ölçülen nörolojik yetmezlikle ilişkili olmadığı bildirilmiştir (161). Bu grupta yapılan daha sonraki çalışmalarda MS hastalarında da, sistemik lupus eritematosus (SLE) hastalarında da yorgunluk ve depresyon arasında bir ilişki bildirilmemiştir (162). Benzer şekilde Vercoulen ve ark.'nın (1996) yaptığı bir çalışmada yorgunluk MS hastaları tarafından en sık bildirilen ve en fazla sıkıntıya sebep olan belirti olarak gösterilmiş ancak depresyon ya da yetmezlikle ilişkili bulunmamıştır (163).

Koch ve ark.'nın (2008) yaptığı, MS'de progresif hastalık sürecinde depresyon ve yorgunluğun etkilerini ve bu belirtilerin uzun dönem prognozunun araştırıldığı bir çalışmada; yetmezlik skorları anlamlı bir şekilde artarken başlangıçtaki ve 10 yıl sonraki yorgunluk ve depresyon şiddet skorları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (165). Başka bir çalışmada da her ne kadar hasta nüks yaşadığında artıyor gibi görünse de, yorgunluğun yetmezliğin fiziksel bulguları ya da hastalık aktivitesinin MRG göstergeleri ile yakından ilişkili olmadığı bildirilmiştir (151).

Erken dönemdeki çalışmalara kıyasla yakın zamandaki çalışmalar depresyon ve yorgunluk arasında bir ilişki olduğunu daha fazla bildirme eğilimindedir. Bakshi ve ark.'nın (2000) çalışmasında, MS'de yorgunluğun depresyon ve nörolojik yetmezlikle ilişkisi araştırılmış, yorgunluğu olan MS hastalarının EDSS skorları, depresyon ve yorgunluk şiddet skorları (FSS) ile korele bulunmuştur. EDSS kontrol edildikten sonra bile depresyon şiddet skorlarının FSS skorları ile korelasyonunun sürdüğü ancak depresyon kontrol edildikten sonra FSS skorlarının EDSS skorları ile korele olmadığı gösterilmiştir. Yani MS'de yorgunluk ve depresyon ilişkisinde, hem psikososyal faktörler hem de spesifik nöroanatomik yollardaki beyin lezyonları rol oynamaktadır (154).

Schwartz ve ark.'nın (1996) 139 MS hastasında yorgunlukla ilişkili psikososyal faktörleri araştırdıkları çalışmasında depresyon ve yorgunluk arasında küçük de olsa istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bildirilmiştir. Ford ve ark.'nın (1998) yaptığı çalışmada ise duygudurum düzeyi ve yorgunluk arasında daha güçlü

bir ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmanın göze çarpan özelliği yorgunluk skorlarını mental, fiziksel ve total yorgunluk şeklinde ayırarak yorgunluğu çok boyutlu bir şekilde kavramsallaştırmasıdır. Depresyon düzeyi fiziksel yorgunluktan çok mental yorgunluk ile ilişkili bulunmuştur (138).

MS hastalığında en yaygın ve engel yaratıcı yakınmalardan biri olan yorgunluğun bilişi olumsuz etkileyebileceği de bilinmektedir. Yorgunluk bilişsel işlevselliğin belli bir alanını etkilememektedir. Aksine MS'i olan bireylerin genel zihinsel etkinliğini sürdürme kapasitesini kısıtlamaktadır. MS'de yorgunluğun sebebinin bilinmemesine rağmen, bu türdeki yorgunluk için erken tedavi güçlü şekilde önerilmektedir (38).

Bu araştırmada remisyonadaki hastalık şiddeti düşük MS hastaları (EDSS skoru ≤ 4) ile sağlıklı gönüllülerin bilişsel işlevler, psikiyatrik hastalık varlığı, psikiyatrik hastalık şiddeti ve yorgunluk düzeyi açısından karşılaştırılması, iki grup arasında bilişsel işlevlerde fark varsa farkın hangi alanlarda olduğunun gösterilmesi ve bilişsel işlevlerdeki bozulmanın hastalık şiddeti, hastalık başlangıç yaşı, atak sayısı, yorgunluk düzeyi, depresyon-kaygı şiddeti ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Multiple sklerozu olan hastalarda kognitif işlevlerin nörolojik ve psikiyatrik değişkenlerle ilişkisi” adlı araştırma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Kurul Komisyonu Başkanlığı’ndan 13.04.2011 tarih ve 2011/ 23 sayılı yazısı ile onay alınmıştır.

3.1.Hasta Seçimi

3.1.1 Araştırmanın Yeri

Araştırma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi (AİBÜ-TF) Psikiyatri ve Nöroloji polikliniğinde yapılmıştır.

3.1.2 Araştırmanın Zamanı

Araştırma verileri **20.12.2010- 26.07.2011** tarihleri arasında toplanmıştır.

3.1.3 Araştırmanın Evreni

Hasta Grubu

AİBÜ-TF Nöroloji polikliniğine başvuran ve Mc Donald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı olan tüm hastalar içinde, araştırmaya alınma ölçütlerini karşılayanlar araştırmaya alınmıştır.

Araştırmaya alınma ölçütleri:

a.18-65 yaş aralığında olmak

b.Kendi bildirimli çizelge ve ölçekleri anlayıp yanıtlayabilecek ölçüde okur yazar olmak

c. Ölçek doldurmaya engel fizik ya da mental özrü bulunmamak (mental retardasyon, sağırılık, körlük, vb)

d. Mini mental test ile saptanmış demansı bulunmamak (≥ 23)

e. Şizofreni, diğer psikotik bozukluklar, bipolar bozukluk, alkol-madde kullanımı gibi bilişsel yetersizliğe neden olabilecek psikiyatrik rahatsızlığı olmamak

f. Bilişsel işlevleri etkileyebilecek serebrovasküler hastalık, epilepsi, serebral tümör, ciddi kafa travması gibi ek nörolojik hastalığı olmamak

g. EDSS skoru ≤ 4 olmak

Araştırma süresince AİBÜ-TF Nöroloji polikliniğine başvuran 33 hastaya Mc Donald tanı kriterlerine göre MS tanısı konmuştur. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalara çalışma ayrıntılarıyla anlatılmış ve çalışmaya katılmayı kabul eden 33 hastanın “bilgilendirimli olurları” alınmıştır. Hastalardan biri bilişsel yetersizliği (SMMT puanı 16) nedeniyle başka biride EDSS skoru 7 olduğu için çalışma dışı bırakılmış, araştırmaya 31 hasta alınmıştır.

Kontrol grubu (sağlıklı kontrol grubu)

Çalışmaya alınan MS hastaları ile yaş, cinsiyet ve eğitim yönünden eş 30 sağlıklı gönüllüye çalışmaya katılmaları teklif edilmiş, çalışmaya katılmayı kabul edenlerin “bilgilendirimli olurları” alınmıştır. Sağlıklı gönüllü seçimi üniversite personeli arasından yapılmıştır. Sağlıklı gönüllülerin herhangi bir kognitif şikayetinin, psikiyatrik bozukluğunun ya da kognitif işlevleri etkileyebilecek sistemik ya da nörolojik hastalığının olmaması seçim kriterleri olmuştur.

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu

Hastalığın klinik özelliklerini ve hastaların sosyodemografik özelliklerini saptamak üzere araştırmacılar tarafından hazırlanmış bir form kullanılmıştır. Bu formda cinsiyet, yaş, doğum yeri, medeni durum, kardeş sayısı, çocuk sayısı, eğitim, çalışma durumu, sosyal güvence, kiminle yaşadığı, MS hastalığının başlangıcı, kaç atak geçirdiği, MS tedavisinde kullanılan ilaçlar, diğer bedensel hastalıkları ve kullandığı ilaçlar, şu an psikiyatrik şikayetinin olup olmadığı, psikiyatrik tedavi altında olup olmadığı, stresör varlığı, geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü, alkol, sigara, uyuşturucu madde kullanım öyküsü, ailede alkol-madde kullanımı, ailede psikiyatrik hastalık ve intihar öyküsü değerlendirilmiştir. Aile ile ilgili bilgiler çalışmaya katılan kişilerden elde edilmiştir.

3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Kılavuzu (SCID-I) :

DSM VI'e göre major birinci eksen tanılarının konması için geliştirilmiş, klinisyen tarafından uygulanan bir klinik görüşme klavuzudur. İlk olarak DSM-III'e göre (1987), daha sonra DSM-III-R'ye göre (1990) ve en son hali DSM-IV'e göre hazırlanmıştır (166). Türkiye için uyarlama ve güvenilirliği yapılmıştır (166).

3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D):

Hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan, değerlendiricinin derecelemesine dayanan, 17 soruluk bir ölçektir. 1960 yılında Max Hamilton tarafından yayınlanmıştır (167). Depresyonun derecesini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve iç görü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Her maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığının ve "hafif", "orta", "ağır" gibi şiddet derecesinin, o madde için var olan soruların yöneltilmesi ve yanıtlarının esas alınmasıyla uzman tarafından belirlenmesi suretiyle kullanılmaktadır. Yapılan derecelendirmenin toplanmasıyla 0 ile 53 arasında değişen ölçek toplan puanı elde edilmektedir ve puandaki artış depresyonun şiddetindeki artışa işaret etmektedir. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (168). Türkiye için geçerlilik-güvenirlilik çalışması Akdemir ve ark. (1996) tarafından yapılmıştır (169).

3.2.4. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A):

Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilmiş olup, bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Anksiyetenin psişik ve fiziksel belirtilerini sorgulayan 14 maddeden oluşmuştur. Ölçekte belirtinin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Anksiyetenin psişik alt itemleri 1,2,3,5 ve 6. maddelerden, somatik alt itemleri ise

4,7,8,9,10,11,12,13,14. maddelerden oluşur. Her bir soru maddesi 0-4 şeklinde kodlanır. Alınabilecek en yüksek puan 56'dır. 0-4 puan arası anksiyete yok, 4-17 puan arası hafif derecede, 18-24 orta derecede, 25'in üstü şiddetli ve ağır derecede anksiyete şeklinde sınıflandırılır (170). Türkiye için geçerlilik-güvenirlilik çalışması Yazıcı ve ark. (1998) tarafından yapılmıştır (171).

3.2.5. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGD):

DSM-IV beş eksenli tanı koyma sisteminin işlevsellik değerlendirmesi için hazırlanmış klinisyen tarafından uygulanan bir değerlendirme ölçeğidir. Tek bir ölçü kullanarak, genel çerçevesiyle kişilerin klinik gidişini izlemeye yarar. İGD ölçeğiyle sadece psikolojik, sosyal ve mesleki işlevsellik değerlendirilirken, fiziksel ve çevresel kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmaları ayrı ayrı değerlendirilememektedir. Ölçekle yapılan değerlendirme, o sıradaki ve geçmişteki bir dönem için klinisyen tarafından 1-100 arasında bir puan verilerek kişinin işlevselliğinin değerlendirilmesi için yapılır (172).

3.2.6. Standardize Mini Mental Test (Standardized Mini Mental State Examination)-(SMMT):

Standardize Mini Mental Test (SMMT) ilk kez Folstein ve ark. (1975) tarafından yayınlanmıştır (173). Test, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek, kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur.

Mini Mental Test, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilen, yaşlıların, özellikle de deliryumda olan ve/veya demanslı yaşlıların muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak üretilmiştir. Klinik pratikte, bilişsel bozuklukların saptanması, demansiyel sendromların seyri ve tedaviye alınan yanıtların izlenmesinde; araştırma sahasında da, epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış onbir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir (174).

Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Güngen ve ark. (2002) tarafından yapılmıştır. Geçerlik ve güvenirlik çalışmasında 23/24 eşik değerinin Türk yaşlılarında hafif demansın tanısında oldukça yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. Uygulayıcılar arası güvenirlik incelemesinde $r:0,99$, Kappa değeri ise $0,92$ olarak elde edilmiştir (174).

3.2.7. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT)

Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT) Zangwill tarafından 1943'te geliştirilmiştir. SDÖT'de belirli bir sayı dizisinin doğru olarak tekrarlanması için gerekli tekrar sayısı ölçülmektedir. Bellek ve öğrenme yeteneğini ölçen bir testtir ve mezial temporal alan, hippocampus ve diğer limbik sistem yapılarının hasarına duyarlıdır.

8 sayılı diziden oluşan SDÖT-8 formu, 65 yaş üstünde veya en fazla lise eğitimi görmüş olan deneklere; 9 sayılı diziden oluşan SDÖT-9 formu ise 65 yaşın altında olan ve liseden sonrada eğitim görmüş deneklere uygulanmaktadır. Her iki dizide de 3'er adet sayı dizisi yer almaktadır. Diziler 1'den 9'a kadar olan sayılardan oluşmakta, bir sayı belli dizide sadece bir kere geçmektedir. Sayıların dizideki yeri seçkisiz olarak belirlenmiştir. Uygulamada hastanın yaşına ve aldığı eğitime uygun olan formdan bir sayı dizisi seçilerek okunur ve hastadan bu sayıları aynı sırayla tekrarlaması istenir. Dizideki tüm sayıları üst üste 2 defa doğru olarak söyleyinceye kadar toplam 12 deneme yaptırılır. Dizideki tüm sayıların doğru olarak tekrarlandığı denemeler için deneğe 2 puan verilir. Alınabilecek en yüksek puan 24 ve yaklaşık uygulama süresi 15 dakikadır (175).

3.2.8. İşaretleme Testi (İT)

İşaretleme Testi (İT; Verbal and Nonverbal Cancellation Test) Weintraub ve Mesulam tarafından 1985'te geliştirilmiştir. İT görsel ve mekansal algılama ve taramayı, dikkati, tepki hızı ve ataklığı ölçmektedir. Görsel alanla ilgili ihmal sendromunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan İT, sağ serebral hemisfer ve özellikle parietal lob hasarına duyarlıdır.

Düzenli harfler, düzenli şekiller, düzensiz harfler ve düzensiz şekillerden oluşan 4 adet test formu ve her bir İT formunda 60 tane hedef uyarıcı bulunmaktadır. Harf işaretleme ile ilgili formlarda 60'ar tane hedef harf, şekil işaretleme ile ilgili formlarda 60'ar tane hedef şekil bulunmaktadır.

Uygulamada formlardaki hedefleri işaretlemesi için deneğe farklı renkte kalemler verilir ve hedef uyarıcı hızlı ve hatasız bir şekilde işaretlemesi istenir. Her 10 işaretlemeden sonra kalemler değiştirilir, işaretleme sırasında kronometre ile testi tamamlama süresi kaydedilir.

Puanlamada her bir form için tamamlama süresi, doğru ve yanlış işaretlenen harf ve şekil sayısı hesaplanır. Alınabilecek en yüksek puan 60 ve yaklaşık uygulama süresi 20 dakikadır (175).

3.2.9. Rey Sözel İşitsel Öğrenme Testi (AVLT)

İşitsel sözel öğrenme testinin (Auditory Verbal Learning Test: AVLT) orijinal formu Rey tarafından 1940 'da geliştirilmiş, daha sonra testte Taylor (1959) tarafından bazı düzenlemeler yapılmıştır. Testin Türk toplumuna uyarlama çalışmaları Genç Açıkgoz tarafından 1995 yılında ve Genç Açıkgoz ve Karakaş tarafından 1996 yıllarında yapılmıştır.

AVLT'de 15'er kelimededen oluşan iki ayrı (A ve B) kelime listesi bulunmaktadır. Uygulamada önce A listesi okunur ve denekten aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir. Bu uygulama 5 defa tekrarlanır. (A1, A2, A3, A4, A5 uygulamaları) Daha sonra B listesi okunur ve denekten aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir. A6 uygulamasında A listesi okunmadan denekten ilk listeden aklında kalanları söylemesi istenir. A7 uygulaması ise A6 uygulamasından 20 dakika sonra uygulanır. Bu süre içinde deneğin kelime listesini tekrarlaması önlenmelidir. Bu nedenle denek ilişkisiz bir faaliyetle meşgul tutulur. 20 dakikanın sonunda denekten ilk listeden (A listesinden) aklında kalanları söylemesi istenir.

Her uygulamadan sonra doğru kelime sayısı, hatalı kelime sayısı, tekrar durumunu sorma, tekrarlanan kelime sayısı, tekrarlanıp düzeltilen kelime sayısı kaydedilir. Daha sonra deneğe 50 adet kelimededen oluşan bir tanıma listesi verilerek

İlk listede olduğunu düşündüğü kelimelerin yanına A, ikinci listede olduğunu düşündüğü kelimelerin yanına B yazması, okunduğunu hatırladığı ancak hangi listede olduğunu hatırlamadığı kelimelerin yanına (+) , hiç okunmayan, hiç hatırlamadığı kelimelerin yanına (-) koyması istenir. AVLT tanıma listesi kayıt formunda A ve B listelerinde bulunan kelimelerin dışında çeldirici nitelikte kelimelerde bulunmaktadır. Bunlardan bir kısmı semantik, bir kısmı fonetik, bir kısmıda hem semantik hem fonetik çeldirici niteliğini aynı zamanda taşımaktadır.

Testin puanlamasında ilk bölümde AVLT kayıt formu kullanılır. Öğrenme ve serbest hatırlama türü anlık belleğin ölçüldüğü A1, A2, A3, A4, A5 tekrarlarının her biri için, B listesi için, ileriye doğru bozucu etkinin ölçüldüğü A6 uygulaması ve gecikmeli serbest hatırlamanın ölçüldüğü A7 uygulaması için doğru toplamı hesaplanır.

AVLT puanlamasının ikinci bölümünde AVLT tanıma listesi kayıt formu kullanılır. Deneğin A ve B listesinde olduğunu doğru olarak hatırladığı kelimelerin sayısı doğru puanı olarak hesaplanır. Sonrada çeldiricilere tepki durumu değerlendirilir kaydedilir (176).

3.2.10. Stroop Testi (ST)

Stroop Testi ilk olarak Stroop (1935) tarafından geliştirilmiş, daha sonra testin çeşitli formları düzenlenmiştir. Çalışmada kullandığımız Stroop testinin BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan formu, orijinal Stroop testi ve Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur. (Stroop formu TBAG formu). Stroop testi algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir “ bozucu etki altında” değiştirebilme becerisini, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ve ayrıca odaklanmış dikkati ölçmektedir. Test daha çok sol frontal lob ve özellikle orbitofrontal korteks hasarına duyarlıdır.

Stroop testi dört adet beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin “uyarıcı” maddelerini içermektedir. Birinci kartın üzerinde siyah olarak basılmış

renk isimleri (mavi, yeşil, kırmızı ve sarı) bulunmaktadır. İkinci kartta mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Bu kartta her kelimenin basımında kullanılan renk, kelimenin ifade ettiği renkten farklıdır. Üçüncü kartta mavi, yeşil, kırmızı, sarı olarak basılmış 0.4 cm çapında daireler bulunmaktadır. Dördüncü kartta ise mavi, yeşil, kırmızı, sarı olarak basılmış renk ismi olmayan nötr kelimeler bulunmaktadır. (kadar, zayıf, ise, orta)

Toplam 5 uygulama yapılır. Birinci uygulamada birinci karttaki kelimeleri, ikinci uygulamada ikinci karttaki kelimeleri, üçüncü uygulamada üçüncü karttaki dairelerin renklerini, dördüncü uygulamada dördüncü karttaki kelimelerin hangi renkte yazılmış olduklarını, beşinci uygulamada ise ikinci karttaki renk isimlerinin hangi renkte yazılmış olduğunu soldan sağa doğru, mümkün olduğunca hızlı ve hatasız bir şekilde söylemesi, hata yaptığını farkettiğinde düzeltmesi istenir. Her uygulamada süre, toplam hata sayısı ve toplam düzeltme sayısı ayrı ayrı kaydedilir (175).

3.2.11. Yorgunluk Şiddet Skalası (FSS)

Krupp ve ark. (1989) tarafından geliştirilen bu likert ölçek günlük aktiviteler üzerine yorgunluğun genel etkisini değerlendiren dokuz bölümlü bir skaladır. Her bölüm, 1 (hiç katılmıyorum) ve 7 (tamamıyla katılıyorum) arasında puanlanmaktadır. FSS skoru dokuz bölümün ortalama değeridir. Toplam skor 63'dür ve yüksek skor şiddetli yorgunluğu gösterir. Sağlıklı yetişkinlerde, ortalama skoru 2.3 ± 0.7 bildiren çalışmalar vardır. MS'de 5.1, lupus'da 4.6, Lyme hastalığında 4.8, Kronik yorgunluk sendromunda ise 6.1 ortalama FSS skorları bildirilmiştir (162).

3.2.12. EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası):

MS'de gözlenen klinik progresyon oranı hastalar arasında değişkenlik gösterir. Klinik dizabileyi değerlendirmek için kullanılan araçlar arasında en sık Kurtzke Özürlülük Durum Skalası (DSS) yada genişletilmiş formu (EDSS) kullanılmaktadır (177). İlk kez 1955 yılında Kurtzke tarafından Disability Status Scale (DSS) olarak sunulmuş, daha sonra 1983 yılında tekrar düzenlenerek EDSS olarak kullanıma geçmiştir (177,178).

EDSS puanı klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakı temel alınarak elde edilir. Bu skalada MS'te görülen nörolojik bozukluklarla özürllük birlikte değerlendirilebilmektedir.

EDSS ordinal (sıralı) bir skaladır. 0.5 aralıklı 20 basamaktan oluşan bu ölçekte basamaklardan 0 normal nörolojik bakıyı; 10 MS'e bağı ölümü ifade eder. EDSS'de puanlar MS'te kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar. 0'dan sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0.5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir (179,180).

EDSS skorlaması, sekiz adet fonksiyonel sistemin (FS) nörolojik muayenesine ve hastanın ambulasyon durumuna göre yapılmaktadır. FS'ler piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, mesane ve bağırsak, görsel, serebral ve diğerleri olarak sıralanmıştır. Bu skala ile özellikle 4 puanın üzerinde değerlendirilen durumlarda hastanın ambulasyon kapasitesi hakkında değerli bilgiler verir. Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa dayanır. 6.0 puandan itibaren hastanın destek gereksinimi kaydedilmektedir. 6.0 tek taraflı desteğe; 6.5 ise iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu ifade etmektedir. 7.0'dan itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur. Bu bilgilerin ışığında, MS hastalarının takibinde, hastalığın klinik gidişi ve progresyonun değerlendirilmesinde EDSS kullanımı hekime kolaylık sağlamakta ve çok kıymetli bilgiler sunmaktadır (19, 177, 181, 182).

3.3.Yöntem

3.3.1. Uygulayıcılar

AİBÜ–TF Nöroloji polikliniğine başvuran MS hastalarının Mc Donald tanı kriterlerine göre MS tanı değerlendirmesi ve EDSS puanlaması Yrd. Doç. Dr. Burcu Altunrende tarafından yapılmıştır. Nöroloji polikliniğinden MS tanısı konarak yönlendirilen hastaların psikiyatrik değerlendirmeleri ve nörokognitif test uygulamaları, bu testlerin eğitimini almış olan araştırmacı tarafından yapılmıştır.

3.3.2. Uygulama

3.3.2.1. Hasta Grubu

Araştırma süresince AİBÜ-TF Nöroloji polikliniğine başvuran ve Mc Donald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı konan, çalışma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara araştırma ayrıntılarıyla anlatılmış ve “Bilgilendirimli Olur” ları alınmıştır. Hastaların tanı değerlendirmesi ve EDSS puanlaması nöroloji uzmanı tarafından yapıldıktan sonra araştırmacıya yönlendirilmiştir.

Araştırmaya alınan tüm hastalara araştırmacı tarafından SMMT uygulanmış ve testten 23 ve üzeri puan alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Yine araştırmacı tarafından sosyodemografik bilgi formu doldurulmuş ve hastalara SCID-I uygulanarak psikiyatrik tanı değerlendirmesi yapılmıştır. Sonra sırasıyla Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A), İşlevselliğin Genel Değerlendirme Ölçeği ve nöropsikolojik testler uygulanmıştır.

Nöropsikolojik testler uygulanırken izlenen sıra şöyledir: Her hastaya sırasıyla Sayı dizisi öğrenme testi (SDÖT) ve Stroop testi (ST) ve Rey Sözel İşitsel Öğrenme testi (AVLT) uygulanmıştır. İşaretleme Testi ise AVLT testinin A7 uygulaması için beklenmesi gereken 20 dakikalık sürede uygulanmış ve son olarak A7 uygulaması ve AVLT tanıma listesinin verilmesiyle nöropsikolojik test uygulaması sonlandırılmıştır.

Görüşme bitiminde hastalardan kendilerinin dolduracağı Yorgunluk Değerlendirme Skalasını (FSS) doldurmaları, dolduramayacak kadar yorgun olan hastalardan ise evde doldurarak geri getirmeleri istenmiştir.

Değerlendirme sırasında I. Eksen psikiyatrik hastalık tanısı konan hastalar olağan hizmet akışında tedaviye alınmıştır.

3.3.2.2. Kontrol Grubu

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllülerin de öncelikle SMMT uygulanarak demansları olmadığı

belirlendikten sonra SCID I uygulanarak psikiyatrik tanıları dışlanmıştır. Daha sonra Hamilton Anksiyete ve Depresyon ölçekleri uygulanmış ve işlevsellikleri değerlendirilmiştir. Nöropsikolojik testler hasta grubu ile aynı sıralamada uygulanmıştır. Yine sağlıklı gönüllülerinde Yorgunluk Değerlendirme Skalasını doldurmaları istenmiştir.

3.3.3. Analizler

Bu araştırmada istatistiksel analizler SPSS 17.0 programı ile yapılmıştır. Temel analizlerden önce maddeler ve ölçek skorları veri temizleme sürecine tutularak ana analizlere hazırlanmıştır. Başlangıç analizlerinde özellikle değişkenlerin normallik sayıltısını karşılayıp karşılamadığı normal dağılım eğrileri, dağılımın kayışlılığı ve sivriligi istatistikleri test edilmiştir.

Sonuç olarak uygulanan bilişsel testlerden bazıları dağılım sorunlarının tipine göre logaritmik ya da yansıtarak logaritmik transformasyonlara tabi tutulmuştur.

İleri analizlerde değişkenlerin transforme edilmiş versiyonları kullanılmıştır. İlk olarak hasta grubu ve kontrol grubu demografik değişkenler açısından karşılaştırılmışlardır. Demografik değişkenler üzerinden yapılan karşılaştırmalarda sürekli değişkenler bilişsel testlerde olduğu gibi varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılırken sürekli olmayan (kategorik) değişkenler Ki-kare testleri ile karşılaştırılmıştır.

İkinci olarak, hasta grubu ile kontrol grupları uygulanan bilişsel testlerin skorları üzerinden karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada SDÖT, AVLİ, Stroop, SMMİ ve İT testlerinin toplam ve altölçüm skorlarının her biri varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık düzeyi.05 kabul edilmiştir.

Üçüncü olarak, hasta ve kontrol grubu depresyon, anksiyete ve yorgunluk puanları açısından geleneksel varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılmıştır.

Korelasyonlar için değişken tipleri ve dağılım karakteristikleri dolayısıyla Spearman korelasyon kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<.05^*$, $p<.001^{**}$ kabul edilmiştir.

Son olarak iki grubun ANOVA testi ile karşılaştırılması sonucunda anlamlı çıkan bilişsel puanların ve depresyon puanının (HAM-D toplam puanının) hangi değişkenler tarafından yordandığını görmek amacıyla seri çoklu regresyon analizleri yapılmıştır. Bu analizlerin ilkinde bilişsel testlerden elde edilen toplam skorlar ve altölçüm skorları tek tek bağımlı değişken olarak kullanılırken hastalık şiddeti ile süresi, atak sayısı, depresyon, anksiyete ve yorgunluk puanları bağımsız değişkenler olarak, ikincisinde ise HAM-D toplam puanı bağımlı değişken, yorgunluk ve EDSS skoru ise bağımsız değişkenler olarak kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Örneklemin Demografik Özellikleri

Araştırmaya toplam 61 kişi alınmıştır. Hasta grubunda 31 kişi, kontrol grubunda hasta grubu ile yaş, cinsiyet, eğitim açısından eşleştirilmiş 30 kişi bulunmaktadır. Örneklemin % 67.2'si kadın (n= 41), % 32.8'i erkek (n= 20) katılımcılardan oluşmaktadır.

4.1.1. Multipl Skleroz Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Örneklemin sosyodemografik özelliklerinde gruplar arası fark olup olmadığı, sürekli olmayan (kategorik) değişkenlerde ki-kare analizi ile sürekli değişkenler de varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılmıştır. Buna göre hasta ve kontrol grubu arasında doğum yeri, son 10 yıldır yaşadığı yer (kırsal/ kentsel), medeni durum açısından bir farklılık yoktu. Her iki grupta da doğum yeri Bolu olanlar ve evli olanlar çoğunlukta idi.

Gruplar öğrenim durumu ve toplam eğitim süresi açısından karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık yoktu. Her iki grupta da ilköğretim mezunu olanlar çoğunlukta idi. Öğrenim süresi hasta grubunda ortalama 9 yıl, kontrol grubunda ise 8.43 yıldır.

Hasta ve kontrol grubu yaş açısından karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. MS hastalarının yaş ortalaması 38.3, kontrol grubunun yaş ortalaması 38.1 idi.

Hasta grubunda çalışmama oranı ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Hasta grubunda çalışmayan 16 kişi (% 51,6), kontrol grubunda 4 kişi (%13.3) vardı. Ancak, sosyal güvence açısından iki grup arasında fark yoktu. Hasta grubunda çalışmayan 16 hastadan 13'ü sigortalı yakınıyken 18 hastanın kendisi sigortalıydı. Kontrol grubunda ise sadece çalışmayan 4 kişi sigortalı yakınıydı.

Tablo 4.1a. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		MS	Kontrol	Toplam	X ²	P
Cinsiyet	Kadın	21(% 67,7)	20 (% 66,7)	41(% 67,2)	,008	,929
	Erkek	10(% 32,3)	10 (% 33,3)	20(% 32,8)		
Doğum yeri	Bolu	19(% 61,3)	21 (% 70)	40 (% 65,6)	,512	,474
	Diğer	12 (% 38,7)	9 (% 30)	21 (%34,4)		
Son 10 yıldır yaşadığı yer	Kırsal	6 (%19,4)	6 (% 20)	12 (% 19,7)	,004	,949
	Kent	25 (% 80,6)	24 (% 80)	49 (% 80,3)		
Kaçınıcı çocuk kategorik	İlk	8 (% 25,8)	8 (% 26,7)	16 (% 26,2)	,050	,975
	Ortanca	15 (% 50)	15 (% 50)	30 (% 49,2)		
	Son	8 (% 25,8)	7 (% 23,3)	15 (% 26,4)		
Medeni durum	Evli / Birlikte yaşıyor	24 (% 77,4)	25 (% 83,3)	49 (% 80,3)	2,405	,493
	Dul	0 (% 0,0)	1 (% 3,3)	1 (% 1,6)		
	Ayrı yaşıyor	1 (%3,2)	0 (% 0,0)	1 (% 1,6)		
	Hic evlenmemiş	6 (% 19,4)	4 (% 13,3)	10 (% 16,4)		
Öğrenim	İlkokul	16 (% 51,6)	17 (% 56,7)	33 (% 54,1)	3,658	,600
	Ortaokul	1 (% 3,2)	0 (% 0,0)	1 (%1,6)		
	Lise	5 (% 16,1)	5 (% 16,7)	10 (% 16,4)		
	2 yıllık yük. okul	4 (% 2,9)	3 (% 10,0)	7 (% 11,5)		
	Fakülte	3 (% 9,7)	5 (% 16,7)	8 (% 13,1)		
	Yüksek lisans	2 (% 6,5)	0 (% 0 ,0)	2 (% 3,3)		
Çalışma durumu	Çalışmıyor	16 (%51,6)	4 (% 13,3)	20 (% 32,8)	10,138	,001
	Çalışıyor	15 (% 48,4)	26 (% 86,7)	41 (% 67,2)		
Sosyal güvence	Yesil kart	1 (% 3,2)	0 (% 0,0)	1 (% 1,6)	5,261	,262
	SSK	18 (% 58,1)	23 (% 76,7)	41 (% 67,2)		
	Bağkur	5 (% 16,1)	1 (% 3,3)	6 (% 9,8)		
	ES	6 (% 19,4)	6 (% 20,0)	12 (% 19,7)		
	Diğer	1 (% 3,2)	0 (% 0,0)	1 (% 1,6)		

Tablo 4.1b. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve öğrenim süresi açısından karşılaştırılması

	Grup	n	Ortalama	Ss	F	P
Yaş	Hasta	31	38,3	9,9	,008	,929
	Kontrol	30	38,1	9,4		
Öğrenim süresi (yıl)	Hasta	31	9	4,2	,133	,717
	Kontrol	30	8,6	4,3		

4.1.2. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Özgeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması

		MS	Kontrol	Toplam	X ²	P
Suicid öyküsü	Yok	29 (% 93,5)	30 (% 100)	59	2,001	,157
	Var	2 (% 6,5)	-	2		
Şiddet öyküsü	Yok	29 (% 93,5)	28 (% 93,3)	57 (% 93,4)	,001	,973
	Var	2 (% 6,5)	2 (% 6,7)	4 (% 6,6)		
Adli öykü	Yok	30 (% 96,8)	28 (% 93,3)	58 (% 95,1)	,386	,534
	Var	1 (% 3,2)	2 (% 6,7)	3 (% 4,9)		
Tıbbi yatış	Var	29 (% 93,5)	17 (% 56,7)	46 (% 75,4)	11,184	,001
	Yok	2 (% 6,5)	13 (% 43,3)	15 (% 24,6)		
Sigara	Yok	23 (% 74,2)	18 (% 60)	41 (% 67,2)	1,394	,238
	Var	8 (% 25,8)	12 (% 40)	20 (% 32,8)		
Alkol	Yok	28 (% 90,3)	28 (% 93,3)	56 (% 91,8)	,184	,668
	Var	3 (% 9,7)	2 (% 6,7)	5 (% 8,2)		

Hasta ve kontrol grubu tıbbi ve psikiyatrik özgeçmiş özellikleri açısından karşılaştırıldığında; iki grup arasında suicid öyküsü, şiddet öyküsü, adli öykü, sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı farklılık yoktu. MS hastalarının tıbbi yatış oranı (%93.5) sağlıklı kontrol grubundan (%56.7) anlamlı olarak daha yüksekti.

4.1.3. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Soygeçmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının soygeçmiş özelliklerinin karşılaştırılması

		MS (n=31)	Kontrol (n=30)		X ²	P
Ailede tıbbi hastalık	Yok	3 (% 9,7)	11 (% 36,7)	14 (% 23)	6,28	,012
	Var	28 (% 90,3)	19 (% 63,3)	47 (% 77)		
Ailede psikiyatrik hastalık	Yok	24 (% 77,4)	28 (% 93,3)	52 (% 85,2)	3,07	,080
	Var	7 (% 22,6)	2 (% 6,7)	9 (% 14,8)		
Ailede suicid	Yok	29 (% 93,5)	29 (% 96,7)	58 (% 95,1)	,317	,573
	Var	2 (% 6,5)	1 (% 3,3)	3 (% 4,9)		
Ailede alkol madde	Yok	28 (% 90,3)	24 (% 80)	52 (% 85,2)	1,292	,256
	Var	3 (% 9,7)	6 (% 20)	9 (% 14,8)		

MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu soygeçmiş özellikleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında ailede alkol-madde kullanım öyküsü ve ailede intihar öyküsü açısından anlamlı bir farklılık görülmezken, hasta grubunda ailede tıbbi hastalık öyküsü kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. ($p=.012$) Hasta grubunda 28 (% 90.3) kişinin, kontrol grubunda 19 (% 63.3) kişinin ailesinde tıbbi hastalık öyküsü vardı. Gruplar ailelerinde var olan tıbbi hastalıklar açısından daha detaylı incelendiğinde her iki grubun ailelerinde de Hipertansiyon, Diabetes Mellitus ve Koroner Arter Hastalığı gibi hastalıkların yoğunlukta olduğu görüldü. Yine hasta grubundakilerinin ailelerinde psikiyatrik hastalık öyküsü daha fazlaydı ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. ($p=.080$)

4.1.4. Hasta grubunun klinik özellikleri

Tablo 4.4. Hasta grubunun MS tipine göre dağılımı

MS tipi	RR	28 (% 90,3)
	PP	1 (% 3,2)
	SP	2 (% 6,5)

Tablo 4.5. MS hastalarının klinik özellikleri

	Ort	Ss
MS başlangıç süresi ay	84,77	63,472
Atak sayısı	3,55	2,779
MS tam süresi ay	57,55	54,820
EDSS	1,2258	1,094

Tablo 4.6. Hasta grubunun tedavi özellikleri

Psikiyatrik ilaç kullanımı	Yok	22 (% 71)
	Var	9 (% 29)
MS tedavisine yönelik ilaç kullanımı	Yok	9 (% 29)
	Var	22 (% 71)
Diğer ilaç kullanımı	Yok	23 (%74,1)
	Var	8 (%25,8)

MS hastalarının 28'i (%90.3) RRMS, 1'i (%3.2) PPMS, 2'si (%6.5) ise SPMS idi. Hastalık klinik özellikleri incelendiğinde hastalığın ortalama başlangıç süresi 84.77 ay, MS tanı süresi 57.55 ay, ortalama atak sayısı 3.55 ve ortalama EDSS skoru 1.22 idi. MS hastalarından 9'u psikiyatrik ilaç, 22'si MS tedavisine yönelik ilaç kullanıyordu. Bu hastalardan 16'sı interferon beta (immünregulator) 3'ü immünmodulator, 1'i immünsüpresan ve 2'side antiepileptik tedavi altındaydı. Yine MS hastalarından 8'inin diğer ilaç kullanımı öyküsü vardı. Kullanılan psikiyatrik ilaçlar incelendiğinde 1 hastanın anksiyolitik, 2 hastanın antipsikotik, 7 hastanın ise antidepressan tedavi altında olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.7. Hasta grubunun psikiyatrik hastalık öz geçmişi

Psikiyatrik hastalık varlığı	Yok	13 (% 41,9)
	Var	18 (% 58,19)
Geçmiş psikiyatrik hastalık varlığı	Yok	7 (% 22,58)
	Var	24 (% 77,41)
MS'e ikincil psikiyatrik hastalık Öyküsü	Yok	15 (%48,3)
	Var	16 (%51,6)

31 hastadan 24 (%77.4)'ünün özgeçmişlerinde MS'e eşlik eden psikiyatrik hastalık öyküsünün olduğu, bunlardan SCID uygulaması sonucunda 18'inin (%58.1) araştırma sırasında psikiyatrik bir rahatsızlığının olduğu tespit edildi. Yine MS hastalarından 16'sında (%51.6) psikiyatrik hastalık MS'e ikincil gelişmişti. MS hastalarında var olan psikiyatrik hastalıklar daha detaylı incelendiğinde 9 kişide anksiyete bozukluğu, 5 kişide depresif bozukluk ve 4 kişide de anksiyeteli depresyon olduğu tespit edildi.

Tablo 4.8. Hasta ve kontrol gruplarının geçmiş psikiyatrik hastalık varlığı açısından karşılaştırılması

Geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü		MS (n=31)	Kontrol (n=30)	Toplam	X2	P
Yok		7 (% 22,6)	22 (% 73.3)	29 (% 47,5)	15,74	.000
Var		24 (% 77,4)	8 (% 26,7)	32 (% 52,5)		

Geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü açısından iki grup karşılaştırıldığında, MS hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla ($p = .000$) geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu tespit edildi. Bu psikiyatrik hastalıklar daha detaylı incelendiğinde 8 hastanın anksiyete bozukluğu, 14 hastanın depresif bozukluk ve 2 hastanın anksiyeteli depresyon geçirdiği saptandı.

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Nörokognitif Test Puanları Açısından Karşılaştırılması:

Hasta grubu ile kontrol grupları AVLT, Stroop, SMME, SDÖT ve İT testlerinin toplam ve altölçüm skorları üzerinden varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılmıştır. Buna göre, SDÖT, SMME ve Stroop test puanları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol gruplarının SMME, SDOT, Stroop toplam ve alt ölçek puanları açısından karşılaştırılması

		Ort	S.S	F	P
SMME toplam puanı	Hasta	28.29	1.657	1.967	.166
	Kontrol	28.77	0.858		
SDÖT toplam puanı	Hasta	11.81	8.534	1.624	.207
	Kontrol	14.30	6.587		
Stroop Süre 1	Hasta	11.233	3.424	0.002	.963
	Kontrol	11.195	2.965		
Stroop Süre 2	Hasta	11.678	4.731	0.644	.425
	Kontrol	10.889	2.614		
Stroop Süre 3	Hasta	14.078	3.587	0.057	.812
	Kontrol	13.881	2.794		
Stroop Süre 4	Hasta	19.521	6.220	0.061	.806
	Kontrol	19.137	5.901		
Stroop Süre 5	Hasta	30.749	12.446	1.091	.301
	Kontrol	28.028	7.094		

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol gruplarının İT puanları açısından karşılaştırılması

		Ort	Ss.	F	P
Düzenli harfi işaretlenen hedef sayısı	Hasta	58.77	1.765	0.484	.489
	Kontrol	58.37	2.723		
Düzenli harf atlanan hedef sayısı	Hasta	1.23	1.765	0.484	.489
	Kontrol	1.63	2.723		
Düzenli harf işaretlenen yanlış harf sayısı	Hasta	0.00	0.000	1.034	.313
	Kontrol	0.03	0.183		
Düzenli harf toplam hata	Hasta	1.23	1.765	0.567	.454
	Kontrol	1.67	2.721		
Düzenli harf toplam süre	Hasta	138.42	54.115	6.725	.012
	Kontrol	106.17	42.051		
Düzenli şekil işaretlenen hedef sayısı	Hasta	57.77	2.753	1.423	.238
	Kontrol	56.83	3.384		
Düzenli şekil atlanan hedef sayısı	Hasta	2.23	2.753	1.423	.238
	Kontrol	3.17	3.384		
Düzenli şekil işaretlenen yanlış şekil sayısı	Hasta	0.06	0.359	1.904	.173
	Kontrol	0.20	0.407		
Düzenli şekil toplam hata	Hasta	2.29	2.723	0.805	.373
	Kontrol	2.93	2.876		
Düzenli şekil toplam süre	Hasta	124.00	41.198	5.092	.028
	Kontrol	98.90	45.630		
Düzensiz harf işaretlenen hedef sayısı	Hasta	58.35	1.872	0.766	.385
	Kontrol	56.63	10.785		
Düzensiz harf atlanan hedef sayısı	Hasta	1.65	1.872	0.430	.514
	Kontrol	1.37	1.402		
Düzensiz harf işaretlenen yanlış harf sayısı	Hasta	0.00	0.000	-	-
	Kontrol	0.00	0.000		
Düzensiz harf toplam hata	Hasta	1.65	1.872	0.176	.676
	Kontrol	1.47	1.408		
Düzensiz harf toplam süre	Hasta	130.16	48.668	1.421	.238
	Kontrol	116.27	42.016		
Düzensiz şekil işaretlenen şekil sayısı	Hasta	58.13	2.473	1.265	.265
	Kontrol	58.70	1.291		
Düzensiz şekil atlanan hedef sayısı	Hasta	1.87	2.473	1.265	.078
	Kontrol	1.30	1.291		
Düzensiz şekil yanlış işaretlenen şekil sayısı	Hasta	0.00	0.000	7.496	.008
	Kontrol	0.20	0.407		
Düzensiz şekil toplam hata	Hasta	1.87	2.473	0.514	.476
	Kontrol	1.50	1.408		
Düzensiz şekil toplam süre	Hasta	105.13	43.100	1.851	.179
	Kontrol	91.20	36.466		

İT’de hasta grubu kontrol grubundan daha fazla düzenli harf toplam süre puanı almıştır ($p=.012$). Benzer şekilde hasta grubu kontrol grubundan daha fazla düzenli şekil toplam süre kaydetmiştir ($p=.028$). Ayrıca, düzensiz şekil yanlış işaretlenen şekil sayısı açısından karşılaştırıldığında hasta grubunun hiç hata

yapmadığı görülürken kontrol grubunda 6 hastanın 60 hedef uyaran içerisinde 1'er hata yaptıkları gözlenmiştir. ($p=.008$). İki grup düzensiz harf yanlış işaretlenen harf sayısı açısından karşılaştırıldığında ise iki grubun da hiç hata yapmadığı gözlenmiştir.

Hasta ve kontrol grubu AVLT puanları açısından karşılaştırıldığında hasta grubunun A doğru ortalaması ($p=.049$), A7 doğru puanı ($p=.031$), B tanıyarak hatırlama ($p=.005$) ve AB tanıyarak hatırlama ($p=.030$) toplam doğru puanlarının kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol gruplarının AVLT puanları açısından karşılaştırılması

		Ort	Ss.	F	P
A1 doğru puanı	Hasta	5.90	1.660	1.152	.287
	Kontrol	6.37	1.712		
A2 doğru puanı	Hasta	8.23	1.802	2.831	.098
	Kontrol	8.97	1.629		
A3 doğru puanı	Hasta	9.94	1.982	2.328	.132
	Kontrol	10.67	1.749		
A4 doğru puanı	Hasta	10.74	2.206	2.716	.105
	Kontrol	11.53	1.456		
A5 doğru puanı	Hasta	11.00	2.477	3.460	.068
	Kontrol	12.00	1.619		
A doğru ortalaması	Hasta	9.16	1.664	4.053	.049
	Kontrol	9.91	1.178		
B doğru puanı	Hasta	4.61	2.155	0.025	.876
	Kontrol	4.53	1.776		
A6 doğru puanı	Hasta	9.06	2.594	1.452	.233
	Kontrol	9.93	3.028		
A7doğru puanı	Hasta	8.48	3.065	4.901	.031
	Kontrol	10.20	2.987		
A tanıyarak hatırlama doğru puanı	Hasta	11.77	4.105	0.788	.378
	Kontrol	12.63	3.409		
B tanıyarak hatırlama doğru puanı	Hasta	6.45	2.873	8.322	.005
	Kontrol	8.67	3.122		
AB tanıyarak hatırlama toplam doğru	Hasta	18.23	5.290	4.966	.030
	Kontrol	21.30	5.484		
AB çeldirici etkisi toplam hata puanı	Hasta	1.55	1.387	1.887	.175
	Kontrol	2.13	1.907		

4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Psikiyatrik Ölçek ve Yorgunluk Puanları Açısından Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu depresyon, anksiyete ve yorgunluk puanları açısından geleneksel varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre hasta grubu ile kontrol grubu arasında ilgili bütün değişkenler açısından anlamlı farklar bulunmuştur. Buna göre, hasta grubu kontrol grubuna kıyasla daha yüksek HAM-D puanları elde etmiştir ($p=.000$). Ayrıca hasta grubunun HAM-A toplam ($p=.000$), HAM-A psişik ($p=.000$) ve HAM-A ($p=.000$) somatik puanları, kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, hasta grubunun yorgunluk puanlarının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=.021$). IGD puanları açısından iki grup karşılaştırıldığında da hasta grubu kontrol grubuna kıyasla daha düşük IGD puanları elde etmiştir. ($p=.000$)

Tablo 4.12. Hasta ve kontrol gruplarının psikiyatrik ölçek ve yorgunluk puanları açısından karşılaştırılması

		Ort	F	P
IGD toplam puanı	Hasta	77.26	22.311	.000
	Kontrol	89.33		
HAM-D toplam puanı	Hasta	7.94	15.967	.000
	Kontrol	1.80		
HAM-A toplam puanı	Hasta	9.26	20.387	.000
	Kontrol	3.27		
HAM -A Psişik toplam puanı	Hasta	3.87	20.801	.000
	Kontrol	1.23		
HAM -A Somatik toplam puanı	Hasta	5.39	15.044	.000
	Kontrol	2.10		
FSS toplam puanı	Hasta	35.92	5.609	.021
	Kontrol	25.92		

4.4. Korelasyon Analizleri

4.4.1. Hastalık klinik özellikleri ile ilgili korelasyonlar

MS süresi

Atak sayısı ile pozitif ($r=.42$, $p=.019$), AVLT A1 doğru puanı ile negatif ($r=-.36$, $p=.049$), AVLT A2 doğru puanı ile negatif ($r=-.44$, $p=.013$), AVLT B doğru puanı ile negatif ($r=-.38$, $p=.034$), AVLT B tanıyarak hatırlama doğru puanı ile negatif ($r=-.38$, $p=.038$), İT düzensiz harf toplam süre ile pozitif ($r=.37$, $p=.039$), İT düzensiz şekil toplam süre ile pozitif ($r=.42$, $p=.018$), SMMT puanı ile negatif ($r=-.40$, $p=.025$) koreledir.

Atak sayısı

MS süresi ile pozitif ($r=.42$, $p=.019$), EDSS puanı ile pozitif ($r=.36$, $p=.046$), SMMT puanı ile negatif ($r=-.40$, $p=.026$), İT düzensiz harf toplam süre ile pozitif ($r=.39$, $p=.032$), AVLT A2 doğru puanı ile negatif ($r=-.49$, $p=.006$) koreledir.

EDSS puanı

HAM-D toplam puanı ile pozitif ($r=.38$, $p=.003$), HAM-A toplam puanı ile pozitif ($r=.43$, $p=.001$), HAM-A psikişik toplam puanı ile pozitif ($r=.47$, $p=.000$), HAM-A somatik toplam puanı ile pozitif ($r=.35$, $p=.005$), IGD puanı ile negatif ($r=-.42$, $p=.001$), CGI puanı ile pozitif ($r=.52$, $p=.000$), FSS puanı ile pozitif ($r=.32$, $p=.011$), İT düzenli harf toplam süre ile pozitif ($r=.38$, $p=.003$), İT düzenli şekil toplam süre ile pozitif ($r=.36$, $p=.004$), İT düzenli şekil yanlış işaretlenen şekil sayısı ile negatif ($r=-.26$, $p=.041$), İT düzensiz harf toplam süre ile pozitif ($r=.32$, $p=.012$), İT düzensiz şekil toplam süre ile pozitif ($r=.38$, $p=.003$), AVLT A2 doğru puanı ile negatif ($r=-.35$, $p=.005$), AVLT A3 doğru puanı ile negatif ($r=-.30$, $p=.019$), AVLT A4 doğru puanı ile ($r=-.35$, $p=.005$), AVLT A5 doğru puanı ile negatif ($r=-.26$, $p=.047$), AVLT A doğru ortalama puanı ile negatif ($r=-.35$, $p=.006$) korele bulunmuştur.

Tablo 4.13. Hastalık klinik özellikleri, yorgunluk ve psikiyatrik ölçek puanlarının korelasyonu

Değişkenler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1- MS süresi										
2- Atak sayısı	.42*									
3- EDSS puanı	.13	.36*								
4- HAM-D toplam puanı	-.27	.10	.38**							
5- HAM-A toplam puanı	-.16	.09	.43**	.89**						
6- HAM-A psişik toplam puanı	-,256	,032	,473**	,766**	,785**					
7- HAM-A somatik toplam puanı	-1,49	,097	,354**	,834**	,932**	,577**				
8- FSS puanı	-.11	.18	.32*	.49**	.42**	,351**	,415**			
9- CGI puanı	-,223	,080	,524**	,766**	,727**	,711**	,720**	,427**		
10-IGD puanı	,204	-,160	-,421**	-,777**	-,698**	-,650**	-,689**	-,536**	-,800**	

^aSatırdaki sayılar, sütunlardaki sayılarla aynı değişkenleri ifade etmektedir.

p<.05* p<.001**

4.4.2. Yorgunluk ve Psikiyatrik Ölçek Puanlarının Korelasyonları

HAM-D toplam puanı

HAM-A toplam puanı ($r=.89$, $p=.000$), HAM-A somatik toplam puanı ($r=.83$, $p=.000$) ve HAM-A psikişik toplam puanı ($r=.77$, $p=.000$) ile pozitif, CGI puanı ile pozitif ($r=.77$, $p=.000$), IGD puanı ile negatif ($r=-.78$, $p=.000$), EDSS puanı ile pozitif ($r=.38$, $p=.003$), FSS puanı ile pozitif ($r=.49$, $p=.000$) korele bulunmuştur.

HAM-A toplam puanı

HAM-D toplam puanı ile pozitif ($r=.89$, $p=.000$), HAM-A somatik toplam puanı ($r=.93$, $p=.000$) ve HAM-A psikişik toplam puanı ($r=.79$, $p=.000$) ile pozitif, CGI puanı ile pozitif ($r=.73$, $p=.000$), IGD puanı ile negatif ($r=-.70$, $p=.000$), EDSS puanı ile pozitif ($r=.43$, $p=.001$), FSS puanı ile pozitif ($r=.42$, $p=.001$) ve AVLT B doğru puanı ile pozitif ($r=.27$, $p=.038$) koreledir.

HAM-A psikişik toplam puanı

HAM-A toplam puanı ile pozitif ($r=.79$, $p=.000$), HAM-A somatik toplam puanı ile pozitif ($r=.58$, $p=.000$), HAM-D toplam puanı ile pozitif ($r=.77$, $p=.000$), IGD puanı ile negatif ($r=-.65$, $p=.000$), CGI puanı ile pozitif ($r=.71$, $p=.000$), EDSS puanı ile pozitif ($r=.47$, $p=.000$), FSS puanı ile pozitif ($r=.35$, $p=.006$), İT düzenli şekil işaretlenen hedef sayısı ile pozitif ($r=.31$, $p=.015$), İT düzenli şekil atlanan hedef sayısı ile negatif ($r=-.31$, $p=.015$) koreledir.

HAM-A somatik toplam puanı

HAM-A toplam puanı ile pozitif ($r=.93$, $p=.000$), HAM-A psikişik toplam puanı ile pozitif ($r=.58$, $p=.000$), HAM-D toplam puanı ile pozitif ($r=.83$, $p=.000$), IGD puanı ile negatif ($r=-.69$, $p=.000$), CGI puanı ile pozitif ($r=.72$, $p=.000$), EDSS puanı ile pozitif ($r=.35$, $p=.005$), FSS ile pozitif ($r=.41$, $p=.001$), AVLT Bdoğru puanı ile pozitif ($r=.27$, $p=.037$) koreledir.

IGD puanı

HAM-D toplam puanı ($r=-.78$, $p=.000$), HAM-A toplam puanı ($r=-.70$, $p=.000$), HAM-A psikişik toplam puanı ($r=-.65$, $p=.000$), HAM-A somatik toplam puanı ($r=-.69$, $p=.000$), CGI puanı ($r=-.80$, $p=.000$), EDSS puanı ($r=-.42$, $p=.001$), FSS puanı ($r=-.54$, $p=.000$), Stroop süre1 ($r=-.28$, $p=.031$), Stroop süre 2 ($r=-.29$, $p=.023$), Stroop süre 4 ($r=-.28$, $p=.027$) ve Stroop süre 5 ($r=-.28$, $p=.031$) ile negatif koreledir.

CGI puanı

HAM-D toplam puanı ile pozitif ($r=.77$, $p=.000$), HAM-A toplam puanı ile pozitif ($r=.73$, $p=.000$), HAM-A psikişik toplam puanı ile pozitif ($r=.71$, $p=.000$), HAM-A somatik toplam puanı ile pozitif ($r=.72$, $p=.000$), IGD puanı ile negatif ($r=-.80$, $p=.000$), EDSS puanı ile pozitif ($r=.52$, $p=.000$), FSS puanı ile pozitif ($r=.43$, $p=.001$), İT düzenli harf toplam süre ile pozitif ($r=.30$, $p=.020$), İT düzenli şekil toplam süre ile pozitif ($r=.29$, $p=.022$), Stroop süre ile pozitif ($r=.26$, $p=.043$) korele bulunmuştur.

FSS puanı

HAM-D toplam puanı ile pozitif ($r=.49$, $p=.000$), HAM-A toplam puanı ile pozitif ($r=.42$, $p=.001$), HAM-A psikişik toplam puanı ile pozitif ($r=.35$, $p=.006$), HAM-A somatik toplam puanı ile pozitif ($r=.42$, $p=.001$), IGD puanı ile negatif ($r=-.54$, $p=.000$), CGI puanı ile pozitif ($r=.43$, $p=.001$) EDSS puanı ile pozitif ($r=.32$, $p=.011$), SMMT puanı ile negatif ($r=-.27$, $p=.035$) korele bulunmuştur.

4.4.3. Nöropsikolojik test puanlarının korelasyonları

SMMT toplam puanı ile ilgili korelasyonlar

FSS puanı ($r=-.27$, $p=.035$), MS süresi ($r=-.40$, $p=.025$) ve atak sayısı ($r=-.40$, $p=.026$) ile negatif koreledir.

SDÖT toplam puanı ile ilgili korelasyonlar

Korelasyon görülmemiştir.

Stroop testi alt ölçek puanları ile ilgili korelasyonlar

Stroop süre 1

IGD puanı ile negatif ($r=-.28$, $p=.031$) koreledir.

Stroop süre 2

CGI puanı ile pozitif ($r=.26$, $p=.043$), IGD puanı ile negatif ($r=-.29$, $p=.023$) koreledir.

Stroop süre 3

Korelasyon görülmemiştir.

Stroop süre 4

IGD puanı ile negatif ($r=-.28$, $p=.027$) koreledir.

Stroop süre 5

IGD puanı ile negatif ($r=-.28$, $p=.031$) koreledir.

İT alt ölçek puanları ile ilgili korelasyonlar

İT düzenli harf işaretlenen hedef sayısı

Korelasyon görülmemiştir.

İT düzenli harf atlanan hedef sayısı

Korelasyon görülmemiştir.

İT düzenli harf toplam hata

Korelasyon görülmemiştir.

İT düzenli harf toplam süre

CGI puanı ($r=.30$, $p=.020$) ve EDSS puanı ($r=.38$, $p=.003$) ile pozitif koreledir.

İT düzenli şekil işaretlenen hedef sayısı

HAM-A psikiyatrik toplam puanı ($r=.31$, $p=.035$) ile pozitif koreledir.

İT düzenli şekil atlanan hedef sayısı

HAM-A psikiyatrik toplam puanı ($r=.31$, $p=.015$) ile pozitif koreledir.

İT düzenli şekil yanlış işaretlenen şekil sayısı

EDSS puanı ile negatif ($r=-.26$, $p=.041$) koreledir.

İT düzenli şekil toplam hata

Korelasyon görülmemiştir.

İT düzenli şekil toplam süre

CGI puanı ile pozitif ($r=.29$, $p=.022$), IGD puanı ile negatif ($r=-.29$, $p=.023$), EDSS puanı ile pozitif ($r=.36$, $p=.004$) koreledir.

İT düzensiz harf işaretlenen hedef sayısı

Korelasyon görülmemiştir.

İT düzensiz harf atlanan hedef sayısı

Korelasyon görülmemiştir.

İT düzensiz harf toplam hata

Korelasyon görülmemiştir.

İT düzensiz harf toplam süre

MS süresi ($r=.37$, $p=.039$), atak sayısı ($r=.39$, $p=.032$) ve EDSS puanı ($r=.32$, $p=.012$) ile pozitif korele bulunmuştur.

İT düzensiz şekil işaretlenen hedef sayısı

Korelasyon görülmemiştir.

İT düzensiz şekil atlanan hedef sayısı

Korelasyon görülmemiştir.

İT düzensiz şekil yanlış işaretlenen şekil sayısı

Korelasyon görülmemiştir.

İT düzensiz şekil toplam hata

Korelasyon görülmemiştir.

İT düzensiz şekil toplam süre

MS süresi ($r=.42$, $p=.018$) ve EDSS puanı ($r=.38$, $p=.003$) ile pozitif koreledir.

AVLT testi alt ölçek puanları ile ilgili korelasyonlar

AVLT A1 doğru puanı

MS süresi ile negatif ($r=-.36$, $p=.049$) koreledir.

AVLT A2 doğru puanı

MS süresi ($r=-.44$, $p=.013$), atak sayısı ($r=-.49$, $p=.006$) ve EDSS ($r=-.35$, $p=.005$) ile negatif korele bulunmuştur.

AVLT A3 doğru puanı

EDSS puanı ile negatif ($r=-.30$, $p=.019$) koreledir.

AVLT A4 doğru puanı

EDSS puanı ile negatif ($r=-.35$, $p=.005$) koreledir.

AVLT A5 doğru puanı

EDSS puanı ile negatif ($r=-.26$, $p=.047$) koreledir.

AVLT A doğru ortalaması

EDSS puanı ile negatif ($r=-.35$, $p=.006$) koreledir.

AVLT B doğru puanı

HAM-A toplam puanı ($r=.27$, $p=.038$) ve HAM-A somatik toplam puanı ($r=.27$, $p=.037$) ile pozitif, MS süresi ile negatif ($r=-.38$, $p=.034$) koreledir.

AVLT A6 doğru puanı

Korelasyon görülmemiştir.

AVLT A7 doğru puanı

Korelasyon görülmemiştir.

AVLT A tanıyarak hatırlama doğru puanı

Korelasyon görülmemiştir.

AVLT B tanıyarak hatırlama doğru puanı

MS süresi ($r=-.38$, $p=.038$) ve EDSS puanı ile ($r=-.26$, $p=.047$) negatif koreledir.

AVLT AB tanıyarak hatırlama doğru puanı

EDSS puanı ile negatif ($r=-.27$, $p=.035$) koreledir.

AVLT AB çeldirici etkisi toplam hata puanı

Korelasyon görülmemiştir.

Tablo 4.14. Stroop, SDÖT ve SMME puanlarının hastalık klinik özellikleri ve yorgunlukla korelasyonu

Değişkenler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1- MS süresi											
2- Atak sayısı	.42*										
3- SMME toplam puanı	-.40*	-.40*									
4- EDSS puanı	.13	.36*	-.21								
5- SDÖT toplam puanı	-.12	.01	.34**	-.14							
6- Stroop Süre 1	.00	-.06	-.15	.09	-.21						
7- Stroop Süre 2	-.05	-.02	-.20	.10	-.24	.91**					
8- Stroop Süre 3	.25	.16	-.35**	.11	-.15	.61**	.65**				
9- Stroop Süre 4	.11	.07	-.23	.11	-.27*	.69**	.74**	.81**			
10-Stroop Süre 5	.08	.14	-.25	.17	-.21	.53**	.56**	.64**	.78**		
11-FSS puanı	-.11	.18	-.27*	.32*	-.06	.08	.10	-.10	.11	.19	

p<.05* p<.001**

^aSatırdaki sayılar, sütunlardaki sayılarla aynı değişkenleri ifade etmektedir.

Tablo 4.15. Stroop, SDÖT ve SMME puanlarının psikiyatrik ölçek puanları ile korelasyonu

Değişkenler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1-HAM-D toplam puanı													
2-HAM-A toplam puanı	.89**												
3-HAM-A psişik toplam puanı	.77**	.79**											
4-HAM-A somatik toplam puanı	.83**	.93**	.58**										
5-CGI puanı	.77**	.73**	.71**	.72**									
6-IGD puanı	-.78**	-.70**	-.65**	-.69**	-.80**								
7-SMMT toplam puanı	-.12	-.11	-.17	-.04	-.15	.13							
8-Stroop Süre 1	.12	.04	.14	.00	.17	-.28*	-.15						
9-Stroop Süre 2	.18	.05	.19	.01	.26*	-.29*	-.20	.91**					
10-Stroop Süre 3	.18	.06	.13	.02	.22	-.23	-.35**	.61**	.65**				
11-Stroop Süre 4	.19	.05	.12	.05	.22	-.28*	-.23	.69**	.74**	.81**			
12-Stroop Süre 5	.16	.03	.13	.02	.23	-.28*	-.25	.53**	.56**	.64**	.78**		
13-SDÖT toplam puanı	.06	-.03	.01	-.05	-.09	.11	.34**	-.21	-.24	-.15	-.27*	-.21	

p<05* p<.001**

^aSatırdaki sayılar, sütunlardaki sayılarla aynı değişkenleri ifade etmektedir.

Tablo 4.16. İT puanlarının psikiyatrik ölçek puanları ile korelasyonu

Değişkenler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1-CGI puanı																							
2-IGD puanı	-.80**																						
3-HAM-D toplam puanı	.77**	-.78**																					
4-HAM-A toplam puanı	.73**	-.70**	.89**																				
5-HAM-A psişik toplam puanı	.71**	-.65**	.77**	.79**																			
6-HAM-A somatik toplam puanı	.72**	-.69**	.83**	.93**	.58**																		
7-Düzenli harf işaretlenen hedef sayısı	.09	-.05	.17	.23	.18	.23																	
8-Düzenli harf atlanan hedef sayısı	-.09	.05	-.17	-.23	-.18	-.23	-1.0**																
9-Düzenli harf toplam hata	-.10	.07	-.16	-.23	-.19	-.23	-.99**	.99**															
10-Düzenli harf toplam süre	.30*	-.25	.16	.09	.13	.10	-.23	.23	.23														
11-Düzenli şekil işaretlenen hedef sayısı	.21	-.07	.24	.24	.31*	.18	.37**	-.37**	-.36**	.08													
12-Düzenli şekil atlanan hedef sayısı	-.21	.07	-.24	-.24	-.31*	-.18	-.37**	.37**	.36**	-.08	-1.0**												
13-Düzenli şekil toplam hata	-.17	.07	-.15	-.13	-.23	-.14	-.41**	.41**	.39**	-.02	-.90**	.90**											
14-Düzenli şekil toplam süre	.29*	-.29*	.17	.07	.12	.05	-.18	.18	.18	.86**	.13	-.13	-.02										
15-Düzensiz harf işaretlenen hedef sayısı	-.02	-.10	.10	.18	.18	.11	.34**	-.34**	-.33**	.03	.26*	-.26*	-.20	.09									
16-Düzensiz harf atlanan hedef sayısı	.05	.12	-.03	-.10	-.10	-.09	-.39**	.39**	.38**	.02	-.17	.17	.26*	.00	-.93**								
17-Düzensiz harf toplam hata	.03	.10	-.09	-.16	-.16	-.11	-.35**	.35**	.35**	-.02	-.25	.25	.21	-.07	-.99**	.95**							
18-Düzensiz harf toplam süre	.16	-.25	.12	.06	.13	.01	-.16	0.16	.17	.69**	.03	-.03	.03	.67**	.24	-.17	-.23						
19-Düzensiz şekil işaretlenen hedef sayısı	-.05	.10	-.05	-.06	-.03	-.07	.17	-.017	-.17	.02	.30*	-.30*	-.21	.13	.41**	-.36**	-.40**	.28*					
20-Düzensiz şekil atlanan hedef sayısı	.05	-.10	.05	.06	.03	.07	-.17	0.17	.17	-.02	-.30*	.30*	.21	-.13	-.41**	.36**	.40**	-.28*	-1.0**				
21-Düzensiz şekil işaretlenen yanlış şekil sayısı	-.20	.05	-.08	-.03	-.19	-.02	-.17	0.17	.16	-.37**	-.19	.19	.23	-.34**	-.01	.03	.02	-.29*	-.04	.04			
22-Düzensiz şekil toplam hata	.02	-.09	.04	.06	.00	.08	-.20	0.20	.19	-.11	-.36**	.36*	.28*	-.20	-.40**	.36**	.40**	-.34**	-.98**	.98**	.23		
23-Düzensiz şekil toplam süre	.19	-.23	.11	.05	.13	.03	-.11	0.11	.12	.74**	.07	-.07	-.04	.80**	.16	-.11	-.15	.84**	.21	-.021	-.36**	-.28*	

^aSatırdaki sayılar, sütunlardaki sayılarla aynı değişkenleri ifade etmektedir.

p<05*p<.001**

Tablo 4.17. İT puanlarının hastalık klinik özellikleri ve yorgunlukla korelasyonu

Değişkenler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1-MS süresi																						
2-Atak sayısı	.42*																					
3-FSS puanı	.03	.18																				
4-EDSS puanı	.12	.36*	.32*																			
5-Düzenli harf işaretlenen hedef sayısı	-.07	-.04	-.08	.02																		
6-Düzenli harf atlanan hedef sayısı	.07	.04	.08	-.02	-1.0**																	
7-Düzenli harf toplam hata	.07	.04	.08	-.03	-.99**	.99**																
8-Düzenli harf toplam süre	.20	.15	.12	.38**	-.23	.23	.23															
9-Düzenli şekil işaretlenen hedef sayısı	-.26	.05	.07	.15	.37**	-.37**	-.36**	.08														
10-Düzenli şekil atlanan hedef sayısı	.26	-.05	-.07	-.15	-.37**	.37**	.36**	-.08	-1.0**													
11-Düzenli şekil işaretlenen yanlış şekil sayısı	-.30	-.28	-.12	-.26*	-.05	.05	.05	-.03	.02	-.02												
12-Düzenli şekil toplam hata	.17	-.14	-.08	-.17	-.41**	.41**	.39**	-.02	-.90**	.90**	.18											
13-Düzenli şekil toplam süre	.25	.23	.13	.36**	-.18	.18	.18	.86**	.13	-.13	.08	-.02										
14-Düzensiz harf işaretlenen hedef sayısı	.07	.11	.20	.03	.34**	-.34**	-.33**	.03	.26*	-.26*	-.17	-.20	.09									
15-Düzensiz harf atlanan hedef sayısı	-.07	-.11	-.22	.00	-.39**	.39**	.38**	.02	-.17	.17	.19	.26*	.00	-.93**								
16-Düzensiz harf toplam hata	-.07	-.11	-.21	-.02	-.35**	.35**	.35**	-.02	-.25	.25	.18	.21	-.07	-.99**	.95**							
17-Düzensiz harf toplam süre	.37*	.39*	.06	.32*	-.16	.16	.17	.68**	.03	-.03	-.07	.03	.67**	.24	-.17	-.23						
18-Düzensiz şekil işaretlenen hedef sayısı	.05	.16	.00	-.04	.17	-.17	-.17	.02	.30*	-.30*	.10	-.21	.13	.41**	-.36**	-.40**	.28*					
19-Düzensiz şekil atlanan hedef sayısı	-.05	-.16	.00	.04	-.17	.17	.17	-.02	-.30*	.30*	-.10	.21	-.13	-.41**	.36**	.40**	-.28*	-1.0**				
20-Düzensiz şekil yanlış işaretlenen şekil sayısı	.	.	.09	-.24	-.17	.17	.16	-.37**	-.19	.19	.22	.23	-.34**	-.01	.03	.02	-.29*	-.04	.04			
21-Düzensiz şekil toplam hata	-.05	-.16	.02	.00	-.20	.20	.19	-.11	-.36**	.36**	-.06	.28*	-.20	-.40**	.36**	.40**	-.34**	-.98**	.98**	.23		
22-Düzensiz şekil toplam süre	.42*	.31	.03	.38**	-.11	.11	.12	.74**	.07	-.07	-.08	-.04	.80**	.16	-.11	-.15	.84**	.21	-.21	-.36**	-.28*	

p<.05* p<.001**

*Satırdaki sayılar, sütunlardaki sayılarla aynı değişkenleri ifade etmektedir.

Tablo 4.18. AVL T puanlarının psikiyatrik ölçek puanları ile korelasyonu

Değişkenler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1-CGI puanı																			
2-IGD puanı	-.80**																		
3-HAM-D toplam puanı	.77**	-.78**																	
4-HAM-A toplam puanı	.73**	-.70**	.89**																
5-HAM-A psişik toplam puanı	.71**	-.65**	.77**	.79**															
6-HAM-A somatik toplam puanı	.72**	-.69**	.83**	.93**	.58**														
7-A1 doğru puanı	-.13	.18	.04	0.03	-.01	.03													
8-A2 doğru puanı	-.18	.21	-.07	-0.05	-.11	.01	.53**												
9-A3 doğru puanı	.03	.10	.02	0.06	-.02	.12	.37**	.37**											
10-A4 doğru puanı	.04	-.04	.08	0.10	-.02	.14	.34**	.43**	.62**										
11-A5 doğru puanı	-.01	-.01	.00	0.07	.10	.03	.38**	.36**	.58**	.71**									
12-A doğru ortalaması	-.01	.06	.05	0.07	-.01	.12	.64**	.66**	.77**	.83**	.82**								
13-B doğru puanı	.14	-.08	.25	.27*	.23	.27*	.40**	.43**	.32*	.23	.19	.40**							
14-A6 doğru puanı	.02	-.05	.08	0.10	.10	.04	.25	.27*	.52**	.61**	.68**	.63**	.07						
15-A7 doğru puanı	-.14	.17	-.05	0.05	-.01	.01	.36**	.29*	.57**	.55**	.69**	.62**	.19	.80**					
16-A tanıyarak hatırlama doğru puanı	-.03	-.02	.10	0.20	.13	.15	.45**	.25	.53**	.51**	.70**	.64**	.25	.68**	.67**				
17-B tanıyarak hatırlama doğru puanı	-.15	.11	-.11	-0.18	-.08	.20	.07	.20	.35**	.23	.23	.28*	.40**	.36**	.34**	.28*			
18-AB tanıyarak hatırlama toplam doğru puanı	-.07	.06	.02	0.04	.07	-.01	.30*	.35**	.56**	.45**	.58**	.57**	.45**	.64**	.61**	.75**	.77**		
19-AB çeldirici etkisi hata puanı	.10	.00	.06	-.02	-.07	.01	-.12	.23	.05	.02	-.14	-.01	.03	.06	.02	-.07	.35**	.23	

p<.05* p<.001**

*Satırdaki sayılar, sütunlardaki sayılarla aynı değişkenleri ifade etmektedir.

Tablo 4.19. AVLT puanlarının hastalık klinik özellikleri ve yorgunlukla korelasyonu

Değişkenler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1-MS süresi																	
2-Atak sayısı	.42*																
3-FSS puanı	.03	.18															
4-EDSS puanı	.12	.36*	.32*														
5-A1 doğru puanı	-.36*	-.20	.08	-.22													
6-A2 doğru puanı	-.44*	-.49**	-.09	-.35**	.53**												
7-A3 doğru puanı	-.15	-.18	-.05	-.30*	.36**	.37**											
8-A4 doğru puanı	-.21	-.32	.09	-.35*	.34**	.43**	.62**										
9-A5 doğru puanı	-.22	-.21	.01	-.26*	.38**	.36**	.58**	.71**									
10-A doğru ortalaması	-.26	-.30	.06	-.35**	.64**	.66**	.76**	.83**	.82**								
11-B doğru puanı	-.38*	-.10	.08	.03	.40**	.43**	.32*	.23	.19	.40**							
12-A6 doğru puanı	-.23	-.16	-.01	-.25	.25	.27*	.52**	.61**	.68**	.63**	.07						
13-A7 doğru puanı	-.22	-.20	-.10	-.22	.36**	.29*	.57**	.55**	.69**	.62**	.19	.80**					
14-A tanıyarak hatırlama doğru puanı	-.24	-.17	.07	-.09	.45**	.25	.53**	.51**	.70**	.64**	.25	.68**	.67**				
15-B tanıyarak hatırlama doğru puanı	-.38*	.00	-.17	-.26*	.07	.20	.35**	.23	.23	.28*	.40**	.36**	.34**	.28*			
16-AB tanıyarak hatırlama toplam doğru puanı	-.33	-.22	-.15	-.27*	.30*	.35**	.56**	.45**	.58**	.57**	.44**	.64**	.61**	.75**	.77**		
17-AB çeldirici etkisi toplam hata puanı	-.20	-.08	-.21	-.08	-.12	.23	.05	.02	-.14	-.01	.03	.06	.02	-.07	.35**	.23	

p<.05* p<.001**

^aSatırdaki sayılar, sütunlardaki sayılarla aynı değişkenleri ifade etmektedir.

4.5. Regresyon Analizleri

MS hastaları ve sağlıklı gönüllülerin nöropsikolojik test puanları açısından karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı farklılık İT Düzenli harf toplam süre ve düzenli şekil toplam süre ile AVLT A7 doğru puanı, A doğru ortalaması, B tanıyarak hatırlama ve AB tanıyarak hatırlama doğru puanlarında gözlemlendiğinden, ilk regresyon analizi sadece bu değişkenlerin belirleyicilerini saptamak amacıyla yapılmıştır.

Tablo 4.20, 4.21 ve 4.22’de görüldüğü gibi MS hastalık süresi, hem İT düzenli şekil toplam süre ($\beta=.44$, $p=.030$) hem de AVLT B tanıyarak hatırlama doğru puanının ($\beta=-.44$, $p=.029$) belirleyicisi olarak bulunmuştur.

İkinci regresyon analizinde ise HAM-D toplam puanı bağımlı değişken, EDSS ve yorgunluk puanları bağımsız değişken olarak belirlenmiş ve HAM-D toplam puanını bu değişkenlerden hangisinin belirlediğini saptamak amaçlanmıştır. Analiz sonucunda hem hastalık şiddeti (EDSS) ($\beta=.29$, $p=.015$) hem de yorgunluk puanı ($\beta=.39$, $p=.030$) HAM-D toplam puanının belirleyicisi olarak bulunmuştur.

Tablo 4.20. İT düzenli harf ve düzenli şekil toplam sürenin regresyon analizleri

	Düzenli harf toplam süre					Düzenli şekil toplam süre				
Değişken	B	Standart hata	β	t	P	B	Standart hata	β	t	p
Hastalık şiddeti (EDSS)	7,229	10,588	,146	,683	,501	4,595	7,882	,122	,583	,565
Hastalık süresi	,295	,167	,346	1,765	,090	,286	,124	,441	2,302	,030
Atak sayısı	-4,285	4,195	-,220	-1,021	,317	-1,775	3,123	-,120	-,569	,575
FSS puanı	,507	,716	,150	,708	,486	,250	,533	,097	,469	,643
HAM-A toplam puanı	-4,44	2,600	-,581	-1,708	,101	-3,483	1,936	-,599	-1,799	,085
HAM-D toplam puanı	4,446	2,427	,681	1,832	,079	3,089	1,806	,621	1,710	,100

Tablo 4.21. AVL T B tanıyarak hatırlama, AB tanıyarak hatırlama puanı regresyon analizleri

	B tanıyarak hatırlama					AB tanıyarak hatırlama				
Değişken	B	Standart hata	β	t	p	B	Standart hata	β	t	p
Hastalık şiddeti (EDSS)	-,107	,542	-,041	-,197	,845	-,055	1,030	-,011	-,053	,958
Hastalık süresi	-,020	,009	-,439	-2,327	,029	-,030	,016	-,360	-1,847	,077
Atak sayısı	,309	,215	,299	1,441	,163	,295	,408	,155	,722	,477
FSS puanı	-,039	,037	-,218	-1,069	,296	-,048	,070	-,145	-,688	,498
HAM-A toplam puanı	,176	,133	,435	1,326	,197	,426	,253	,571	1,685	,105
HAM-D toplam puanı	-,063	,124	-,183	-,510	,615	-,172	,236	-,269	-,727	,474

Tablo 4.22. AVL T A7 doğru puanı, A doğru puanı regresyon analizleri

	A7 doğru puanı					A doğru ortalaması				
Değişken	B	Standart hata	β	t	p	B	Standart hata	β	t	p
Hastalık şiddeti (EDSS)	-,281	,628	-,100	-,448	,658	-,488	,303	-,321	-1,607	,121
Hastalık süresi	-,013	,010	-,263	-1,28	,213	-,009	,005	-,337	-1,846	,077
Atak sayısı	,075	,249	,068	,300	,766	-,032	,120	-,054	-,269	,790
FSS puanı	-,002	,042	-,008	-,037	,971	,011	,021	,106	,536	,597
HAM-A toplam puanı	,241	,154	,558	1,565	,131	,096	,074	,411	1,295	,208
HAM-D toplam puanı	-,144	,144	-,390	-1,002	,327	-,054	,070	-,269	-,777	,444

Tablo 4.23. HAM-D toplam puanının regresyon analizi

	HAM-D toplam puanı				
Değişken	B	Standart hata	β	t	p
Hastalık şiddeti (EDSS)	1,98	0,791	,29	2,5	,015
FSS	0,172	0,053	,39	3,2	,002

5. TARTIŞMA

Bilişsel bozulma MS’de özür lülüğün önemli bir bileşenidir ve hastaların yarısından fazlasını etkilemektedir. Nörolojik yetmezlik olsa da olmasa da hastalık seyrinin herhangi bir döneminde bilişsel bozulma gelişebilmekte ve bazen hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir.

Literatürde yakın zamandaki çalışmalar, MS hastalığında bilişsel işlev bozukluğunu yordayan ya da bununla ilişkisi olan olası etkenleri belirlemeye çalışmışlardır. Hastalığın klinik özellikleri, psikiyatrik rahatsızlıklar ve yorgunluğun biliş üzerindeki etkisini ayrı ayrı inceleyen birçok çalışma bulunsa da bilişsel bozulmanın bu klinik değişkenlerden hangisi ya da hangileri ile ilişkili olduğu henüz netleşmemiştir.

Araştırmamızda MS hastaları ve sağlıklı kontroller çeşitli nöropsikolojik testler, psikiyatrik ölçekler ve yorgunluk açısından karşılaştırılmış olup, nöropsikolojik testlerin yanısıra sosyodemografik değişkenler ve klinik değişkenlerde incelenmiştir.

Araştırmaya toplam 61 kişi alınmıştır. Hasta grubunda 31 kişi, kontrol grubunda hasta grubu ile yaş, cinsiyet, eğitim açısından eşleştirilmiş 30 kişi bulunmaktadır. MS hastalarının % 67.7’ si kadın (n= 21), % 32.2’si erkek (n= 10) olup, hasta grubunda kadın / erkek oranı 2:1 ‘dir. Bu oran epidemiyolojik verilerle uyumludur. MS’in kadınlarda görülme olasılığı erkeklerden 2-3 kat fazladır. Bu durum genellikle immün ve inflamatuvar durumların kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (18).

Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, eğitim açısından eşleştirilmiş olduğundan iki grup arasında bu değişkenler açısından fark yoktur. MS hastalarının yaş ortalaması 38.3’ dür. Yine iki grup arasında medeni durum, doğum yeri, kırsal veya kentsel alanda yaşama açısından fark görülmemiştir. Ancak MS hastalarının çalışmama oranı (n=16, %51.6) kontrol grubuna (n=4, %13.3) göre anlamlı olarak daha fazladır. Hasta grubunda çalışmama oranı yüksek olsa da çalışmayan MS hastalarının birçoğu (n=13) sigortalı yakınıdır. Bu verilere göre hastaların kendi istekleri ile mi çalışmadığı, yoksa hastalığa bağlı nedenlerle mi çalışmadığını

söylemek zordur. Ancak işsizlik MS hastalarının önemli sorunlarından birisidir. MS hastalarındaki işsizlik oranının fazla olmasının nedenleri arasında nörolojik yetmezlik dışında bilişsel işlev bozukluğu ve yorgunluk yer almaktadır. Yorgunluk MS’i olan hastalarda işsizliğin temel bir nedenidir (183). Yine literatürde bilişsel işlev bozukluğunun hastanın işe devam etme becerisi, bağımsız yaşama becerileri ve sosyal ilişkileri üzerinde yıkıcı etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (65). 2001 yılında yapılan boylamasına bir çalışma da bilişsel değerlendirme de hafif ya da orta dereceli bozulması olan 25 hastadan 17’si iş değiştirmek ya da işi bırakmak zorunda kalmışlardır. Ayrıca bilişsel bozulması olan 18 hasta sosyal etkileşimlerde şiddetli kısıtlılık yaşamışlardır ve bireysel yaşamlarında desteğe gereksinim duymuşlardır. Buna karşın, bilişsel bozulması olmayan grubun yalnızca iki üyesi kısıtlılık göstermiştir (94).

Hasta ve kontrol grubunun soygeçmiş özellikleri karşılaştırıldığında hasta grubunun ailesinde tıbbi hastalık öyküsü kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. Gruplar ailelerinde var olan tıbbi hastalıklar açısından daha detaylı incelendiğinde her iki grubun da ailelerinde Hipertansiyon, Diabetes Mellitus ve Koroner Arter Hastalığı’nın yoğunlukta olduğu görülmüştür. Bu hastalıkların MS’le sık birliktelik gösterdiğine dair bir literatür bulgusuna rastlanmamıştır. Bu hastalıkların genel toplumda sık görülmesi bu durumu açıklıyor olabilir. Yine beklendiği üzere hasta grubunun tıbbi yatış öyküsü sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir. Çünkü MS hastalığı ataklarla seyretmektedir ve atak tedavisi çoğunlukla hastanede yatırılarak yapılmaktadır.

Araştırmamıza, araştırma süresince nöroloji polikliniğine başvuran, McDonald tanı kriterlerine göre MS tanısı konan, araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden tüm MS hastaları alınmıştır. Hasta grubunun klinik özelliklerine baktığımızda MS hastalarının 28’i (%90.3) RRMS, 1’i (%3.2) PPMS, 2’si (%6.5) ise SPMS tanısı almıştır. Literatürde de relaps ve remisyonlarla seyreden tipi (Relapsing-Relmitting MS) MS’in en yaygın görülen tipi olarak bildirilmektedir (6). MS olgularının %85’i relapsing remitting seyir ile karakterizedir, geri kalan %15’lik kısım progresif başlar. Zaman içerisinde RRMS

olgularının büyük bir bölümü sekonder progresif faza geçiş gösterir, bu dönüşümün gerçekleştiği sürenin ortalaması 10-19 yıl olarak bildirilmiştir (32).

MS hastalarının 2/3'ünde semptomlar 20-40 yaş arasında başlamaktadır (17). Bizim araştırmamızda MS hastalık süresi ortalama 84.77 ay (7.1 yıl) olarak tespit edilmiştir. MS hastalarının yaş ortalaması ise 38.3'dür. Yani hastalığın ortalama başlangıç yaşı 31 olup bu bulguda literatürle uyumlu görünmektedir. Hastalık başlangıç yaşı hastalığın başlangıç formuna göre önemli değişiklikler gösterir. RRMS olgularında başlangıç yaşı tüm serilerde PPMS olgularına göre daha düşüktür. PPMS olgularının önemli bir bölümü 40 yaş üzerinde başlangıç gösterir. RRMS'de ortalama başlangıç yaşı 30 olarak verilir, pik yaptığı yaşlar ise 23-24'tür. Olguların %70'inde başlangıç yaşı 20-40 yaşlar arasıyken, %10'u daha erken, %20'si daha geç yaşlarda başlangıç gösterir (33, 184).

Araştırmamızda MS hastalarının ortalama atak sayısı 3.55'dir. RRMS'in temel özelliği ataklarla seyretmesidir. Ataklar relapsing-progresif ve sekonder progresif seyir özelliği gösteren olgularda da gözlenir (185). RRMS'de relaps sıklığı ile ilgili veriler, çalışmalarda geniş bir yelpazededir. Relaps oranı 0.1-1/yıl/hasta arasında bildirilmektedir. Yani 1 yılda hasta başına görülen atak sıklığı 0.1-1 arasında değişmektedir. Relapsın değerlendirilmesi hekimler arasında değişkenlik göstermektedir. Çalışmaların kesitsel ya da ileriye yönelik izlem tarzında oluşu da sonuçları önemli oranda etkilemektedir. İleriye yönelik izlem çalışmaları daha hassastır. Kesitsel çalışmalarda ortalamalar 0.5'ten azken, uzunlamasına izlem çalışmalarında 0.5-1 arasında belirlenmiştir (32). Araştırmamızda ortalama hastalık süresinin 7.1 yıl, ortalama atak sayısının ise 3.55 olduğu düşünülürse, bir yılda hasta başına görülen ortalama atak sayısının 0.5 olduğu söylenebilir.

MS'de gözlenen nörolojik yetmezliği değerlendirmek için en sık Kurtzke Özürlülük Durum Ölçeği (DSS) yada genişletilmiş formu (EDSS) kullanılmaktadır. EDSS 0'dan (nörolojik anormallik olmaması) 10'a (MS nedeniyle ölüm) giden puanlar ile hareket etme yeteneğinin bir ölçümüdür (177). Araştırmamızda EDSS skoru 4 veya 4'ün altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Literatürde de EDSS puanları için 4 alt ve 4 üzeri olmak üzere iki temel sınıflandırma kategorisi kullanılmıştır. 4 kesme noktası genellikle çalışmalarda dinlenme ya da yardım

olmadan 500 metreden fazla yürüyebilen hastaları sınıflandırmak için kullanılmaktadır (186).

Kronik seyirli ve epizodlarla giden ve MSS'de plaklar oluşturan bir hastalık olması nedeniyle MS'de psikiyatrik belirtiler sık görülmektedir. Bunlar hem hastalığın doğrudan MSS üzerindeki etkilerine bağlı olarak, hem sürecin getirdiği stres ve yeti yitimine reaktif olarak hem de atak tedavisinde ve korumada uzun süreli kullanılan ilaçların psikiyatrik yan etkilerine bağlı olarak gelişebilmektedir (3).

Araştırmamızda da 31 MS hastasından 18'inin (%58) eşlik eden bir psikiyatrik rahatsızlığının olduğu ve 16 MS (%51) hastasında psikiyatrik hastalığın MS'e ikincil geliştiği tespit edilmiştir. Geçmiş psikiyatrik hastalık varlığı açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise hasta grubundan 24 kişinin (%77), kontrol grubundan ise 8 kişinin (%26) geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu belirlenmiştir.

MS hastalarının yaklaşık beşte dördünde başta anksiyete ve depresyon olmak üzere en az bir ruhsal belirti gözlenmektedir (187). Depresyon en yaygın görülen ruhsal bozukluk olup genel popülasyona ve başka kronik hastalıklara göre MS hastalarında oldukça yüksek olduğu ileri sürülmektedir (188). MS'li hastalarda yapılan araştırmalarda majör depresyonun yaşam boyu görülme oranı %22.8-54 olarak verilmektedir (189). Literatürde nöroloji polikliniğine başvurdıkları sırada hastaların %40'ında bir duygudurum bozukluğu, %45'inde bir anksiyete bozukluğu olduğu bildirilmektedir (190).

Araştırmamızda MS hastalarında var olan psikiyatrik hastalıklar daha detaylı incelendiğinde hastaların 9'unda (%29) anksiyete bozukluğu, 5'inde depresif bozukluk (%16) ve 4'ünde (%12.9) anksiyete ile depresyonun birlikte bulunduğu gözlenmiştir. Hasta grubunun geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü daha detaylı incelendiğinde ise 8 hastanın anksiyete bozukluğu, 14 hastanın depresif bozukluk ve 2 hastanın anksiyeteli depresyon geçirdiği saptanmıştır. MS'de yüksek oranda görülen ruhsal sorunlardan birisi olan anksiyete bozukluğu bizim araştırmamızda olduğu gibi tek başına ya da depresyonla birlikte görülebilmektedir. MS hastalarında Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği ile yapılan bir araştırmada anksiyete %15.8,

depresyon %4.6 ve anksiyete-depresyon birlikte %9.2 oranında bulunmuştur (191). Çalışmamızda ise hastaların depresyon ve anksiyete şiddetini değerlendirmek için HAM-D ve HAM-A psikiyatrik ölçekleri kullanılmıştır. HAM-A ölçeğinden HAM-A psişik ve HAM-A somatik olmak üzere iki alt ölçek puanı elde edilir. Hasta ve kontrol grubu tüm bu psikiyatrik ölçekler açısından karşılaştırıldığında, hasta grubu kontrol grubuna kıyasla daha yüksek HAM-D toplam ve HAM-A toplam puanı ayrıca daha yüksek HAM-A psişik ve HAM-A somatik toplam puanları elde etmiştir.

2002 yılında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada MS hastalarında klinik olarak anlamlı depresif belirtilerin sıklığı %41, orta ve ciddi düzeyde depresyon sıklığı ise %29 bulunmuştur. Bu oranlar hastalığın ciddiyeti ve progresyon hızı ile korele görünmektedir (116). Bizim araştırmamızda ise orta ve ciddi düzeyde depresyon oranı %22.5 bulunmuştur.

Psikiyatrik ölçek puanlarının korelasyon analizlerine baktığımızda HAM-D toplam puanı ve HAM-A toplam ve alt ölçek puanları, birbirleri ile pozitif, IGD puanı ile negatif ve CGI puanı ile pozitif korele bulunmuştur. Yani depresyon arttıkça anksiyete şiddeti de artmakta, işlevsellik ise azalmaktadır. Depresif bozuklukların anksiyete bozuklukları ile sık birlikteliği göz önüne alınırsa bu bulgu şaşırtıcı değildir.

Anksiyete bozukluklarının MS'li hastalarda sık görülmesinin nedenleri arasında, iç görüşü olan hastaların kendilerindeki bilişsel, mental ve fonksiyonel kayıpları fark etmeleri (katastrofik anksiyete), çevreden gelen uyaranların yeterli değerlendirilememesi, olayların üstesinden gelememe, sosyal kayıplar, yalnız kalma, depresyon ya da bilişsel gerilemeye eşlik eden fiziksel hastalıklara bağlı sıkıntılar yer alabilir (133).

MS hastalarında emosyonel problemlerin değerlendirildiği araştırmaların olduğu bir gözden geçirme incelendiğinde, araştırmaların büyük oranında MS hastalarında yüksek oranda anksiyete bildirildiği görülmüştür (135). Örneğin 2000 yılında yapılan bir çalışmada MS kliniğinde tedavi edilen 88 MS hastasının, Beck Depresyon Envanteri ve Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği (HADS)

kullanılarak anksiyete ve depresyon prevalansı değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda hastaların %34’de HADS ile anksiyete tespit edilmiş ve %25’nin tedaviye ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (136). Bizim araştırmamızda ise HAM-A ölçeği ile MS hastalarının % 55.8’de anksiyete tespit edilmiş olup bu hastaların %19.3’nün tedaviye ihtiyacı olduğu belirlenmiş ve olağan hizmet akışında tedaviye alınmıştır.

Daha önce belirttiğimiz gibi depresyon ve anksiyete bulguları hastalığın seyri sırasında ya da başlangıç belirtisi olarak ortaya çıkabileceği gibi, uygulanan tedavilerin yan etkileri olarak da gelişebilmektedir.

Kortikosteroidler ve interferon-beta bu hastalardaki depresyon ve anksiyete bulgularının en önemli nedenlerinden birini oluşturur. Uykusuzluk ve anksiyete artışı bu ilaçların en sık görülen yan etkilerindendir (3).

Araştırmamızda atak geçiren ve 1 ay öncesine kadar atak geçirme öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldığından çalışmadaki hiçbir hasta kortikosteroid kullanmamaktaydı. Ancak 22 MS hastası MS tedavisine yönelik ilaç kullanmaktaydı. Bu ilaçlar daha ayrıntılı incelendiğinde MS hastalarından 16’sının interferon beta (immünregulator) 3’ünün immünmodulator, 1’inin immünsüpresan ve 2’sinin de antiepileptik grubundan ilaçlar kullandığı tespit edildi. Bu verilere göre hastalarda gelişen depresyon ya da anksiyete bozukluklarının MS’e ruhsal tepki mi, MS tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkisi mi olduğu yoksa etyolojide başka nedenlerin mi olduğunu söylemek zordur.

2006 yılında yapılan bir gözden geçirme çalışmasında interferon-beta tedavisinin özellikle depresyon ve intihar riski gibi yan etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve hastaların %2-12,5’de çoğunlukla tedavinin erken evrelerinde (özellikle tedaviye başladıktan sonraki 2 ay) ortaya çıktığı ve ilaç kesimiyle düzeldiği belirtilmiştir. Bu gözden geçirmeye alınan 16 çalışmadan 14’ünde interferon beta tedavisinin depresyon ve intihar riskiyle doğrudan ilişkili olmadığı düşünülmüştür. Fakat özellikle önceden depresyon öyküsü olan hastalarda riskin söz konusu olduğu ve interferon beta ile bildirilen ciddi intihar düşünce ve girişimlerinin olduğu unutulmamalıdır (128). En iyi yaklaşım hastalığı modifiye edici ilaçlarla tedavisi devam eden hastaların duygudurum değişiklikleri açısından yakından izlenmesidir.

Araştırmamızda işlevselliğin genel değerlendirmesini yapmak amacıyla IGD ölçeği kullanılmıştır. IGD puanı açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunun kontrol grubuna göre daha düşük IGD puanları elde ettiği gözlenmiştir. Bu da araştırmamızda ki MS hastalarının psikolojik, sosyal ve mesleki alanlarda işlevselliğinin bozulduğunun bir göstergesidir.

İşlevsellik bir anlamda yaşam kalitesinin göstergesidir. MS, hastaların sadece fiziksel sağlığı değil, ruhsal sağlığı ve yaşam kalitesi ile de yakından ilişkilidir (187). İlerleyen ve beklenen fiziksel özürlülük, buna bağlı olarak gelişen sosyal ve emosyonel problemler hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (192).

Depresyon ve anksiyetenin MS'li hastalarda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörler olduğu ileri sürülmektedir (193, 194, 195). Zung Depresyon ve Anksiyete ölçekleri ile 60 MS'li hastada yapılan bir araştırmada yaşam kalitesinin tüm alanları ile anksiyete ve depresyon arasında ilişki bulunmuştur (195). Bizim araştırmamızda da IGD puanının; HAM-D toplam puanı, HAM-A toplam ve alt ölçek puanları ve CGI puanı ile negatif korele olduğu görülmüştür. Yani depresyon ve anksiyete arttıkça işlevsellik azalmaktadır.

Ayrıca IGD puanı EDSS ve FDS puanları ile de negatif koreledir. MS'li hastalarla yapılan çeşitli çalışmalarda depresyon, yorgunluk ve yetmezlik durumunun yaşam kalitesini ve işlevselliği olumsuz yönde etkilediği ve yapılan ileri analizlerde depresyon, yorgunluk ve fiziksel engel durumunun yaşam kalitesinin bağımsız yordayıcıları olduğu bulunmuştur (194, 196, 197, 198).

MS hastaları ve kontrol grubu yorgunluk (FDS) puanları açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunun kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek puanlar elde ettiği gözlenmiştir. Literatürde de yorgunluk; MS hastalarının %53-90'ında ana yakınma nedeni, 1/3'ünde en sık özürlülük nedeni ve ilk belirti olarak bildirilmektedir (146, 147). 62 hasta katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların %63'ü yorgunluğu majör problem olarak bildirmiştir (148). Benzer şekilde Vercoulen ve ark.'nın (1996) yaptığı bir çalışmada yorgunluk MS hastaları tarafından en sık bildirilen ve en fazla sıkıntıya sebep olan belirti olarak gösterilmiştir (163).

Yorgunlukla ilgili korelasyon analizlerinde ise FDS puanı; HAM-D toplam puanı ile pozitif, HAM-A toplam ve alt ölçek puanları ile pozitif, IGD puanı ile negatif, CGI puanı ile pozitif, EDSS puanı ile pozitif korele bulunmuştur. Yani fiziksel yetmezlik düzeyi ve depresyon-anksiyete şiddeti arttıkça yorgunluk artmakta, yorgunluk arttıkça işlevsellik azalmaktadır.

Depresyonun hangi değişkenler tarafından yordandığını görmek amacıyla yapılan seri çoklu regresyon analizlerinde ise hem fiziksel hastalık şiddeti hem de yorgunluk HAM-D toplam puanının belirleyicisi olarak bulunmuştur.

Depresyon ve yorgunluğun MS’de sık birliktelik göstermesi etyopatogeneizde ortak mekanizmaların rolü olabileceğini düşündürmektedir. Hastalıkta oluşan immün değişiklikler, hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen bozuklukları ve bunlar arasındaki ilişki depresyon ve yorgunluk patolojisinden sorumlu tutulmaktadır (157,158).

Literatürde de yorgunluğun, depresyon ve fiziksel yetmezlik durumuyla ilişkisi üzerine çelişkili sonuçlar vardır. 2008 yılında yapılan, MS’de progresif hastalık sürecinde depresyon ve yorgunluğun etkilerini ve bu belirtilerin uzun dönem prognozunu araştırdığı bir çalışmada; yetmezlik skorları anlamlı bir şekilde artarken başlangıçtaki ve 10 yıl sonraki yorgunluk ve depresyon şiddet skorları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (164). Benzer şekilde yorgunluğun depresyon ve yetmezlik düzeyi ile ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar vardır (161, 162, 163).

Bakshi ve ark.’nın (2000) çalışmasında ise MS’de yorgunluğun depresyon ve nörolojik yetmezlikle ilişkisi araştırılmış ve hastaların EDSS skorları, depresyon ve yorgunluk şiddet skorları (FSS) ile korele bulunmuştur. EDSS kontrol edildikten sonra bile depresyon şiddet skorlarının FSS skorları ile korelasyonunun sürdüğü ancak depresyon kontrol edildikten sonra FSS skorlarının EDSS skorları ile korele olmadığı gösterilmiştir. Yani MS’de yorgunluk ve depresyon ilişkisinde, hem psikososyal faktörler hem de spesifik nöroanatomik yollardaki beyin lezyonları rol oynamaktadır (154).

Son yıllarda bilişsel bozulma MS hastalarının %65 kadarını etkileyen önemli bir sorun olarak görünmeye başlanmıştır (90). Araştırmamızda bilişsel işlevlerin

değerlendirilmesi amacıyla birçok nörokognitif test kullanılmıştır. Bu testlerden ilki SMMT'dir. SMMT kısalığı, uygulama ve puanlama kolaylığı nedeniyle bilişsel işlevselliğe yönelik kullanılan en popüler taramalardan biridir. Ancak SMMT'nin madde niteliği MS'le ilişkili bilişsel bozulma örüntüsüne uygun görünmemektedir (199). Swirsky-Sacchetti ve ark. (1992) MS'le ilişkili bilişsel bozulmada %28'lik bir sensivite bildirmişlerdir (200). Bu nedenle bu test, araştırmada ileri bilişsel bozulması olan hastaları dışlamak amacıyla kullanılmıştır. Geçerlik ve güvenirlik çalışmasında (174) 23/24 eşik degerinin Türk yaşlılarında hafif demansın tanısında oldukça yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bulunduğundan araştırmamızda da kesme puanı 23 olarak belirlenmiş ve bir MS hastası 23'ün altında bir puan aldığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak hasta ve kontrol grubu SMMT puanları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Her ne kadar MS'de bilişsel bozulmanın semptomları ve şiddeti bireyler arasında büyük farklılıklar gösterse de, literatürde en çok etkilenen bilişsel alanlar öğrenme, bellek, dikkat, bilgi işleme süreci ve hızı, görsel-uzaysal beceriler ve yönetici işlevler şeklinde sıralanmış olup, entellektüel yetiler ve dilin görece korunmuş olduğu bildirilmektedir (65, 38).

Bellek MS'de en çok etkilenen bilişsel alan olarak görünmektedir, en sık görülen bellek bozukluğu ise MS hastalarının %53'ünde görülen uzun süreli bellekten geri çağırmadaki bozulmalar ile karakterizedir (6, 38, 71, 72).

Araştırmamızda bellek süreçlerini ve öğrenmeyi değerlendirmek amacıyla SDÖT ve AVL T uygulanmıştır. SDÖT kısa süreli bellek ve öğrenme yeteneğini ölçen bir testtir (175). Seçkisiz olarak sıralanmış 9 farklı sayının doğru sayı dizisi içinde öğrenilmesini içermektedir. Belirli sayının ve yerinin öğrenilmesi ve ayrıca bunun 9 ayrı sayı için yapılabilmesi; dikkat, örgütleme ve çağrışım süreçlerinin gerçekleşmesini, bilişsel stratejilerin kullanılmasını, uyarıcıların zamanda düzenlenmesi yani dizilenmesini gerektirmektedir (201).

Hasta ve kontrol grubu SDÖT puanları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç hasta grubu ile kontrol grubu arasında sayısal kısa süreli bellek ve öğrenme bilişsel alanları açısından bir fark olmadığı şeklinde

yorumlanabilir. Literatürde MS hastalarında SDÖT'nin kullanıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Araştırmamızdaki MS hastalarında SDÖT ile ilgili bulgunun tersine, 2008 yılında klinik izole sendromlu 20 hastanın bilişsel performansının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı ve birçok nöropsikolojik testin uygulandığı bir çalışmada hasta grubunun SDÖT puanları kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (202).

AVLT ise sözel bellek süreçlerini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir testtir. Bu testte A1, A2, A3, A4, A5 tekrarlarının her biri öğrenme ve serbest hatırlama türü anlık belleği ölçmektedir. A doğru ortalaması bu tekrarların doğru ortalamasıdır. A6 uygulaması ileriye doğru bozucu etkiyi, A7 uygulaması gecikmeli serbest hatırlamayı, A tanıyarak hatırlama, B tanıyarak hatırlama ve AB tanıyarak hatırlama doğru puanları ise tanıyarak hatırlama ve yine gecikmeli serbest hatırlamayı ölçmektedir (176).

AVLT testi alt ölçek puanları açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubu kontrol grubuna göre daha düşük A doğru ortalaması puanı, A7 doğru puanı, B tanıyarak hatırlama doğru puanı ve AB tanıyarak hatırlama doğru puanı elde etmiştir. Bu sonuçlara göre MS hastalarının serbest hatırlama ve uzun süreli bellekten bilgiyi geri çağırma bir bozukluğu olduğu söylenebilir.

Literatürde MS hastalarının dahil edildiği bir vaka kontrol çalışmasında global bellek bozuklukları araştırılmıştır. Depresyonun büyüklüğü ve yaşla ilgili karıştırıcı faktörlerin etkileri çıkarıldığında; yeni bilgileri öğrendikten sonra eski bilgileri akılda tutmada zorlanma meydana geldiği, benzer şekilde düzenleme etkisinde azalma ve geç hafızada bozulma olduğu sonucuna varılmıştır (74).

Ayrıca MS hastalarında sözel ve görsel-uzaysal materyalin hatırlanmasında bozulma olduğu da bildirilmektedir. MS'le ilgili birçok çalışma sözel ve uzaysal materyal için kısa süreli bellekte ve gecikmeli geri çağırma bozulmalar olduğunu bulmuştur. Sözel bellek bozuklukları daha şiddetli olabilmekte ve hastalığın erken aşamalarında ortaya çıkabilmektedir (38,71).

Araştırmadaki hasta grubunun ortalama hastalık süresinin 7 yıl olduğu düşünülürse yukarıdaki literatür bulgusuyla uyumlu olarak hastalığın erken aşamalarında sözel bellek bozukluklarının ortaya çıktığı söylenebilir.

MS’de sık görülen uzun süreli bellekten geri çağırmadaki bozulmanın nedeni ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Thornton ve ark. (2002) MS’de belleğin kodlama ve geri çağırma yönlerini sistematik olarak incelemişler ve hastaların önceden var olan semantik ağ ile bağlantılı kelimeleri hatırlayabildiğini ancak kodlamada yeni bağlantılar gerektiren kelimeleri daha zor hatırladığını göstermişlerdir. Yazarlar MS’deki bellek bozukluklarının öğrenmenin kodlama aşamasında bilginin birbirine bağlanmasındaki bozukluklar ile ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (73). Bazı otoritelere göre ise bilgiyi geri çağırmadaki bozukluk bilgi kodlanmasından çok, depolanan bilginin hatırlanmasındaki sorundan kaynaklanmaktadır (72).

Sonuç olarak MS’de çeşitli tipik bellek bozulmaları tanımlanmıştır. Kısa süreli bellek, tanıma belleği ve örtülü öğrenme kapasitesi görece bozulmamış görünürken, en azından sözel materyal için çalışma belleği işlevlerinde yetersizlik olabileceği görülmektedir. Kısa süreli ve uzun süreli bellekten geri çağırma stratejilerinde de bozulma olmaktadır. Uzak bellek işlevlerindeki ve kodlama süreçlerindeki bozuklukların varlığı henüz açık değildir ve ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

MS hastalarında sık etkilenen diğer bir bilişsel alan dikkat ve bilgi işleme süreçleridir. Dikkatte bozulma ve bilgi işlemede ki yavaşlama subkortikal demansın temel noktalarındır (80).

Bilgi işleme, kısa zaman periyodları süresince beyinde bilginin değiştirilmesi ve korunabilmesiyle ilişkilidir (81). Dikkat ise karma bir bilişsel işlevdir, yoğunlaşma ve seçicilik gibi birçok süreçle ilgilidir. Dikkatin yoğunlaşması, elverişsiz ortamlarda ya da değişiklik altında bile uzun periyodlar süresince dikkati koruyabilmeyi içerir. Seçicilik ise odaklanmış dikkat ve bölünmüş dikkat olmak üzere iki komponentle birleşiktir (85).

Araştırmamızda odaklanmış dikkat, sürdürülebilir dikkat ve bilgi işleme süreçlerini değerlendirmek amacıyla Stroop testi ve İT kullanılmıştır.

Stroop testi algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir “ bozucu etki altında” değiştirebilme becerisini, bilgi işlemedeki hızı, otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme ve dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyen uyarıcıları paralel olarak işleme yeteneğini ve özellikle odaklanmış dikkati ölçmektedir. Stroop etkisi, kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmektedir. Stroop bozucu etkisi (interference), ketleme yapamamaktan; renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır (175). Hasta ve kontrol grubu Stroop alt ölçek puanları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç hasta grubunda odaklanmış dikkat ve ketlemede (otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme) bir bozulma olmadığını göstermektedir. Araştırmanın erken evredeki bir hasta grubuyla yapılmış olması bu durumu açıklıyor olabilir.

Literatürde çelişkili sonuçlara rastlanmıştır. 2009 yılında yapılan bir çalışmada MS hastalarında görülen işlem hızındaki yavaşlamanın yaşlı sağlıklı kişilerde görülene benzer olmasından hareketle 18-70 yaş arasında 5 farklı yaş kohortuna bölünen MS hastaları ve sağlıklı gönüllüler işlem hızı açısından karşılaştırılmış (Stroop kelime ve renk okuma süreleri) hasta ve kontroller ile yaşlı ve genç kohortlar arasında fark bulunmuştur ancak yaşa bağlı yavaşlama hem sağlıklı hem hasta grubunda paralel olarak saptanmış olup, MS’deki hastalık sürecinin genel kognitif yaşlanmaya ek bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (83).

Ancak Genova ve ark’nın (2009) yaptıkları başka bir çalışmada MS hastaları sağlıklılarla işlem hızı açısından karşılaştırılmış ve MS hastalarının aynı oranda doğru cevap vermelerine rağmen daha yavaş olduğu görülmüştür (84).

Araştırmada dikkat ve bilgi işleme süreçlerini değerlendirmek amacıyla kullanılan ikinci test İT’dir. İT görsel tarama stratejileri, hızlı tepkilerin uyarılması ve ketlenmesi, dikkatin sürdürülmesi gibi çok sayıda zihinsel işlevin değerlendirilmesi

için kullanılır. Bu testlerden düşük puan alınması; dikkatin bozulmasından, genel bir tepki yavaşlamasından, tek taraflı mekan ihmalinden kaynaklanabilir.

Hasta ve kontrol grubu İT puanları açısından karşılaştırıldığında hasta grubunun daha fazla düzenli harf toplam süre ve düzenli şekil toplam süre puanı elde ettiği saptanmıştır. Yani yukarıdaki literatür bulgusuyla uyumlu olarak hasta grubu ile kontrol grubunun doğru ya da yanlış puanları arasında anlamlı fark olmamasına rağmen hasta grubunun daha yavaş olduğu görülmüştür. İki grup arasında yanlış puanı açısından anlamlı tek fark düzensiz şekil yanlış işaretlenen hedef sayısında görülmüştür. Bu aşamada hasta grubu hiç hata yapmazken kontrol grubunda 6 hastanın birer hata yaptıkları gözlenmiştir. 60 hedef uyaranda 1 hata yapılmış olması oldukça düşük bir orandır. İki grup arasındaki anlamlı farkın hasta grubunun hiç hata yapmamış olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Süre puanlarında bir uzama olması bize bilgi işleme hızında bir yavaşlama olduğunu göstermektedir. Literatürde de sürdürülebilir dikkat ve çok yönlü konsantrasyondaki bozuklukların bilgi işlemedeki yavaşlığın ve bilişsel gerilemenin hassas göstergeleri olduğu ve hem bellekteki bozulma hem de bilgi işlemedeki yavaşlamanın, temel olarak yavaşlık ve isimlendirme zorlukları ile görülen sözel akıcılıkta bir azalmaya katkı sağladığı bildirilmektedir (67). Olgulardaki yavaşlamış bilgi işlem süreci, duyuşal-motor bilginin işleme hızından bağımsız olarak hemisferler arasında bilginin aktarılmasının yavaşlaması ile ilişkilidir ve günlük yaşam ve iş performansını etkilemektedir (43).

MS hastaları ve kontrol katılımcıların bilgi işleme özellikleri açısından karşılaştırıldığı 2002 yılında yapılan bir çalışmada; odaklanmış, bölünmüş, sürdürülen dikkat ve yönetici işlevleri değerlendirmek üzere tasarlanmış bir batarya kullanılmış ve MS hastalarında değerlendirilen tüm alanlarda anlamlı bozukluklar olduğu gösterilmiştir (86).

MS'deki patoloji daha çok subkortikal ak maddede olup, bilişsel bozuklukların örüntüsü genellikle subkortikal demanslarla ilişkili klinik profile benzemektedir. Subkortikal demansların, Alzheimer hastalarında görülen semantik bellek bozukluğu, dil ve görsel-mekansal algının ön planda bozulduğu kortikal

demanslardan farkı, dikkatte bozulma, bilgi işleme sürecinin yavaşlaması, frontal lob bulguları ve kayıt belleğinin korunduğu ancak geri çağırma güçlüğüne yaşandığı klinik özelliklerin görülmesidir (38, 61, 70).

Bunu destekleyen bir çalışmayı Bomboi ve ark. 2010 yılında yapmış ve ak madde lezyon yükünün sembol dijital modalite testi ile CVLT II (California verbal learning test) gecikmiş hatırlama test puanlarıyla korele olduğunu saptamışlar ve ak madde hastalığının işlem hızını ve kelime hatırlama becerisini bozduğunu belirtmişlerdir (62).

Nörokognitif testlerin korelasyon analizlerine baktığımızda ilk olarak SMMT toplam puanının MS süresi, atak sayısı ve yorgunluk puanı ile negatif korele olduğu görülmektedir. Yani hastalık süresi, atak sayısı ve yorgunluk düzeyi arttıkça bellek zayıflamaktadır. SDÖT toplam puanı ile anlamlı bir korelasyon görülmemiştir.

Stroop testinin korelasyon analizlerinde stroop süre 1, stroop süre 4 ve stroop süre 5'in IGD ile negatif, stroop süre 2'nin ise IGD ile negatif, CGI ile pozitif korele olduğu görülmektedir. Bu da bilişsel işlevlerden dikkatteki azalma ve bilgi işleme süresindeki uzamanın işlevsellikte azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Her ne kadar MS hastalarında tam gelişmiş bir demans nadir görülse de hafif bilişsel zorluklar bile bilişsel öze neden olabilmektedir. MS ile ilişkili bilişsel bozulması olan bireyler MS'i olan ancak bilişsel bozulması olmayan bireylere kıyasla daha az iş bulma, daha az sosyal etkinlikte bulunma, ev işlerini yürütmede daha fazla zorluk bildirme, rehabilitasyon terapilerinden daha az yararlanma ve daha fazla patoloji gösterme eğilimindedirler (38).

AVLT ile ilgili korelasyon analizlerine baktığımızda SMMT ile benzer şekilde, AVLT alt ölçek puanlarının; hastalık süresi, yetmezlik düzeyi, atak sayısı gibi hastalık klinik özellikleri ile negatif korele olduğu görülmektedir. Bu da yine hastalık süresi, atak sayısı ve yetmezlik düzeyi arttıkça belleğin negatif etkilendiğini gösteren bir bulgudur.

Son olarak İT'nin korelasyon analizlerinde İT düzenli harf toplam sürenin CGI ve EDSS puanı ile pozitif; İT düzenli şekil toplam sürenin CGI ve EDSS puanı

ile pozitif, IGD puanı ile negatif; İT düzensiz harf toplam sürenin MS süresi, atak sayısı ve EDSS puanı ile pozitif ve İT düzensiz şekil toplam sürenin MS süresi ve EDSS ile pozitif korele olduğu görülmektedir. Hastalık süresi, yetmezlik düzeyi ve atak sayısı gibi hastalık klinik özelliklerinin İT'nin özellikle süre ile ilgili alt ölçek puanları ile pozitif korelasyon içinde olması bu klinik özelliklerin, bilişsel işlevlerden bilgi işleme süresi üzerinde de negatif etkisi olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak araştırmamızda bilgi işleme süresi, dikkat ve bellek bozukluklarının MS ile ilişkili bilişsel profilin temel bir özelliği olduğu ve bu bilişsel bozulmaların atak sayısı, yetmezlik düzeyi ve özellikle hastalık süresi gibi hastalık klinik özellikleri ile yakından ilişkili olduğu görülmektedir.

Literatürde de ortalama hastalık süresi 34.5 yıl olan MS hastalarında bilişsel işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların % 48'inde işlem hızı, dikkat ve bellekle ilgili alanlarda bilişsel bozulma saptanmış olup, bilişsel bozulma erken hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur (91).

Ancak uzunlamasına çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Piras ve ark. (2003) 12 RRMS hastasından oluşan bir grupta 8.5 yıllık bir sürede uzun süreli sözel belleğin ve bilgi işleme hızının anlamlı şekilde bozulduğunu bildirmişlerdir (93).

2001 yılında yapılan bir çalışmada ise MS'i olan 28 bireyi ve eşleştirilmiş kontrolleri 1 ve 4 yıllık aralıklarda karşılaştırmışlar, 4 yıllık sürede MS ile ilgili sürdürülmüş dikkat, bilgi işleme hızı ve sözel bellekteki eksikliklerin başlangıçtaki derecesinde bir ilerleme bulamamışlardır (54). Benzer bir sonuç örüntüsü MS'i olan 64 birey ile yapılan 4.3 yıllık bir izlem çalışmasında da bildirilmiştir (88).

Ayrıca MS'deki progresif bilişsel gerilemenin başlangıçta bozulma gösteren bireyler ile kısıtlı olabileceği de ileri sürülmüştür. MS'i olan 45 birey üzerinde yapılan bir çalışmada başlangıçta bozulması olan 22 bireyin 17'sinin 2.8 yıllık izlemde bellek, öğrenme, dikkat ve görsel-motor performans testlerinde bilişsel gerileme gösterdiği bulunmuştur. Başlangıçta bilişsel işlev bozukluğu olmayan bireyler ise genellikle sabit kalmıştır ya da yeniden değerlendirme de performansları iyileşmiştir (95).

Araştırmamızda hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olan İT düzenli harf toplam süre ve düzenli şekil toplam süre ile AVLT A7 doğru puanı, A doğru ortalaması, B tanıyarak hatırlama ve AB tanıyarak hatırlama nörokognitif test puanlarının belirleyicilerini saptamak amacıyla seri çoklu regresyon analizleri yürütülmüştür. Bu analizlerde MS süresi, atak sayısı, EDSS ve FDS puanı ile HAM-D ve HAM-A toplam puanları bağımsız değişkenler olarak belirlenmiştir. Regresyon analizleri sonucunda da MS başlangıç süresi, hem İT düzenli şekil toplam süre hem de AVLT B tanıyarak hatırlama doğru puanının belirleyicisi olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak yeterince uzun bir izlem döneminde bilişsel işlev bozukluğunun ortaya çıkma ve ilerleme eğiliminde olduğu görülse de, genel olarak, katılımcıların klinik değişkenleri, izlem süresi ve uzunlamasına çalışmalarda nöropsikolojik yöntemler arasında büyük değişkenlik bulunması sonuçları karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır.

Çelişkili sonuçlar fiziksel yetmezliğin rolü ile ilgili olarak da bildirilmiştir. Bazı çalışmalar fiziksel yetmezlik ve bilişsel işlevsellik arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bildirirken bazı çalışmalar ise negatif korelasyonlar bulmuştur.

2005 yılında 253 yatan hasta ile yapılan büyük örneklemli bir çalışmada, bilişsel bozulma ile engel durumunun ilerleme oranı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (97). Yine Deloire ve ark. (2010) yaptıkları çalışmalarında erken dönemdeki MS hastalarının %47.8'inde özellikle bellek ve işlem hızı alanlarında bilişsel bozulma saptamışlar ve işlem hızındaki bozulmanın baştaki EDSS skorları ile korele olduğunu belirlemişlerdir ve erken dönemde bu bozulmaların saptandığı hastaları 5-7 yıl sonra tekrar değerlendirdiklerinde başlangıçtaki sözel bellek ve işlem hızındaki bozulmanın 5-7 yıl sonraki EDSS'deki bozulmayı öngördüğünü belirtmişlerdir (98).

Ancak yakın zamandaki bir çalışmada da benign MS hastalarının (hastaların uzun süredir hasta olduğu ancak fiziksel özürlü olmadığı MS tipi) % 44'ünde bilişsel bozulma olduğu bildirilmiştir (57).

Psikiyatrik ölçek puanlarının nörokognitif testlerle korelasyon analizlerine baktığımızda HAM-D toplam puanının herhangi bir nörokognitif testle korelasyon göstermediği görülmektedir. HAM-A toplam puanı ve HAM-A somatik toplam puanı AVLT B doğru puanı ile pozitif korele, HAM-A somatik toplam puanı da İT düzenli şekil işaretlenen hedef sayısı ile pozitif, İT düzenli şekil atlanan hedef sayısı ile negatif korele bulunmuştur. Bu bulgu anksiyete düzeyi arttıkça test performanslarının arttığı şeklinde yorumlanabilir.

Araştırmamızda depresyon şiddeti ile nörokognitif testler arasında herhangi bir korelasyon görülmemesine rağmen literatürde MS’de depresyon ve bilişsel işlevsellik arasında kuvvetli ilişki bildiren çalışmalar da vardır. Yakın zamanda yapılmış bu çalışmalarda, depresyonda olan MS hastalarının depresyonda olmayan MS hastalarına göre nörolojik yetmezlikten bağımsız olarak daha fazla nöropsikolojik işlevlerde bozulma (öğrenme ve bilgi işleme hızı) gösterdikleri saptanmıştır (9,10).

1997 yılında yapılan bir meta-analizde depresyon ve çalışma belleği arasında güçlü bir korelasyon olduğu ancak depresyon ve kısa süreli ya da uzun süreli bellek arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (67).

İlginç olarak bir başka araştırmada, MS hastalarının kendilerinin bildirdikleri bellek sorunlarının objektif nöropsikolojik değerlendirme ile korele olmadığı ancak bu hastaların daha fazla depresyon, anksiyete ve nörotisizmlerinin olduğu bildirilmiştir (141).

Arnett ve ark. (1999a, 1999b, 2001) majör depresyonun bilişsel kapasitede bir düşüşe neden olabileceği ve kapasite gerektiren görevlerde çalışan hastaların dikkat kaynaklarının azalacağı hipotezini araştırmışlar ve bu çalışmaların sonucunda depresyondaki multipl skleroz hastalarında, depresyonda olmayanlara kıyasla bilgi işleme hızının ve yönetici becerilerin daha yavaş olduğuna yönelik kanıtlar bildirmişlerdir. Ayrıca depresyondaki hastalarda yavaşlamış bilgi işleme hızının bilişsel eksikliklerin altında yatan temel bozukluk olabileceğini ileri sürmüşlerdir (142, 143, 144).

Araştırmamızdaki hasta grubunun klinik özelliklerine baktığımızda, ortalama hastalık süresinin 7 yıl ve ortalama EDSS skorunun 1.22 olduğu düşünülürse hastalık süresi ve yetmezlik şiddeti düşük bir hasta grubu olduğu söylenebilir. Bu hasta grubunda özellikle bellekte geri çağırma ve bilgi işleme süresinde bozulmalar tespit edilmesi bilişsel etkilenmenin MS hastalığının erken aşamalarında ve nörolojik yetmezlik ilerlemeden de ortaya çıkabileceğinin ayrıca uzak bellekten geri çağırma ve bilgi işleme süresinin diğer bilişsel süreçlerden daha önce bozulduğunun bir kanıtıdır.

2006 yılında yapılan; hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyinin kontrollerle karşılaştırıldığı, MS'in tüm klinik formlarını içeren ve EDSS'nin 1'den 7'ye değiştiği bir çalışmada da yazarlar işlem hızı ve bellek bozukluklarının hastalığın erken dönemlerinde de görülebileceğini belirtmişlerdir (5).

Bilişsel işlevdeki bozulma fiziksel işlevselliği etkilemeyen beyin bölgelerine gelen hasarı yansıtabilmekte ve bu nedenle rutin nörolojik değerlendirme sırasında tespit edilmeyebilmektedir.

Sonuç olarak her ne kadar MS'de bilişsel bozulmaya yönelik farkındalık artsa da zaman ve yetişmiş eleman kısıtlılıkları; nöropsikolojik değerlendirmeyi rutin nörolojik muayeneye katmayı zorlaştırmaktadır. Ancak, bilişsel bozulma MS hastalarında mesleki yetmezliğin, sosyal bozulmanın ve yaşam kalitesinin düşmesinin temel bir kaynağı olabilmektedir. Ayrıca bilişsel defisitler, hastalığın erken aşamalarında bile ortaya çıkarak ve fiziksel yetmezlik ya da MRG göstergeleri ile güçlü bir ilişki göstermeden, doğaları gereği örtülü kalabilmektedir. Bu nedenle, muayene sürecine bilişsel işlev değerlendirmesinin dahil edilmesi güçlü şekilde önerilmektedir.

5.1. Kısıtlılıklar

Araştırmamızın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Uzunlamasına izlem çalışmaları, bilişsel bozulmanın ilerleyici bir özellik gösterip göstermediği, bazaldeki bilişsel profilin uzun dönemdeki hastalık progresyonunu predikte edip etmediğini belirlemek için çok değerli çalışmalar olmakla birlikte

bizim çalışmamız hastaların kesitsel değerlendirmesi ile sınırlı olup uzunlamasına izlem yapılmamıştır.

Diğer bir kısıtlılık ise araştırmamızdaki MS hastalarının büyük bir bölümünün immünmodülatör ve/veya antidepresan, anksiyolitik, antipsikotik ilaçlar kullanıyor olmasıdır. İmmünmodülatör ilaçların bilişsel belirtiler üzerindeki etkisi tam olarak netleşmemekle beraber, biliş üzerine olumlu etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Merkezi sinir sistemi üzerine etkili ilaçlar olan benzodiyazepinler ve nöroleptiklerin ise bilişsel işlevselliği olumsuz etkileyebildiği bilinmektedir. Tüm bu ilaç gruplarının kullanılıyor olması bilişsel işlevler üzerinde karıştırıcı bir etki yaparak sadece hastalığın bilişsel işlevler üzerindeki etkisini görmemizi engellemekte ve hasta ile kontrol grubunun bilişsel işlevler açısından karşılaştırılmasını zorlaştırmakta olabilir.

Bilişsel işlevler MS alt tiplerine göre de farklılık göstermektedir. Özellikle progresif seyirli MS alt türlerinde bilişsel işlevlerin daha çok bozulduğu bilinmektedir. Ancak araştırmamızdaki hasta grubunun büyük bir bölümünü RRMS hastaları oluşturmaktadır ve sayı yetersizliği nedeniyle MS hastaları alt tiplerine ayrılıp bilişsel işlevler açısından karşılaştırılamamıştır.

Ayrıca hasta grubu görece hastalık süresi kısa ve hastalık şiddeti düşük bir gruptur. Araştırmanın bu hasta grubuyla yapılması sonuçların tüm MS hastalarına genellenmesini güçleştirmektedir. Ancak hasta grubunun görece homojen bir grup olması sonuçların erken dönem ve hastalık şiddeti düşük MS hastalarıyla ilişkilendirilmesini sağlamıştır.

Bir diğer kısıtlılık ise SCID, psikiyatrik ölçekler ve nörokognitif testlerin aynı gün içinde hastalara ve kontrollere uygulanmış olmasıdır. Bu nedenle hem hasta hem kontrol grubunda oluşan hafif düzeyde yorgunluğun nörokognitif testler üzerine olumsuz etkisi olmuş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MS hastalığının yaygın bir özelliği olan bilişsel bozulma, hastalığın erken aşamalarında ortaya çıkabilmekte ve hastaların yaşam kalitesi, aileleri ve bakım verenleri üzerinde olumsuz etkisi olabilmektedir. Ayrıca, bilişsel bozulmadaki kötüleşme fiziksel özürlülük durumunda artış olmadan da progresif hastalığa işaret edebilmektedir. Bu nedenle MS’de bilişsel işlevselliğin nesnel değerlendirilmesi hastalığın ilerlemesinin alternatif değerli bir göstergesi olabilmektedir. Ayrıca, bu defisitlerin hastaların sosyal ve profesyonel etkinlikleri gerçekleştirme becerisi ve terapötik müdahalelerden yararlanma kapasitesi üzerinde anlamlı bir olumsuz etkisi olabildiğinden, MS’de bilişsel gerilemenin erken ve doğru tanınması en iyi klinik tedavinin önemli bir bileşeni haline gelmektedir.

MS’de uzun süreli bellekten bilginin geri çağırılması en sık bildirilen bilişsel bozulma olmasına rağmen, bilgi işleme hızı ve kapasitesi, dikkat ve kavramsal düşünme de sıklıkla bozulmaktadır. Her ne kadar MS ile ilişkili bilişsel bozuklukların derecesi spesifik nöronal doku hasarı ve kaybının düzeyi ile ilişkili görülsede hastalık seyri, süresi, eşlik eden yorgunluk ya da affektif bozukluk ve ilaç etkileri gibi klinik değişkenler bilişsel bozulmanın derecesi üzerinde etkili olabilmektedir.

Bilişsel defisitler hastalığın tüm aşamalarında görülebildiğinden bilişsel işlevselliğin değerlendirilmesinin erken başlatılması ve düzenli bir şekilde izlenmesi önerilmektedir. Bu nedenle maliyeti düşük, uygulaması kolay ancak etkinliği olan nörokognitif testlerin geliştirilmesine ve bilişsel değerlendirmenin rutin nörolojik değerlendirmenin bir parçası olmasına ihtiyaç vardır.

Ayrıca MS hastalarında bilişsel bozulmanın önemi ve derecesine yönelik farkındalığı artırmak için profesyonel eğitimin sürdürülmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Winkelmann A, Engel C, Apel C, Zettl UK. Cognitive impairment in Multiple Sclerosis. *J Neurol* 2007; 254 (2): 35-42.
2. Chiaravalloti ND, Deluca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139-1151.
3. Tihan AK. Multiple Skleroz ve Tedavisindeki Gelişmelerin Psikiyatrik Yönü. *Nöropsikiyatri Arşivi Özel sayı* 2008, 45: 37-43.
4. Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are the protective treatments for cognitive decline in MS? *J Intern Neurol Scien* 2006; 245: 183-186.
5. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple Sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: 1002–1010.
6. Ferreira MLB. Cognitive deficits in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(4): 632-641.
7. Figved N, Klevan G, Myhr KM ve ark. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 463–468.
8. Goretti B, Portaccio E, Zipoli V ve ark. Coping strategies, cognitive impairment, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2009; 30:15-20.
9. Demaree HA, Gaudino E, Deluca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cognit Neuropsychiatry* 2003; 8: 161-171.
10. Landro NI, Celius EG, Sletvold H. 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.
11. Anthony WA. Personal Accounts: What my MS has taught me about severe mental illnesses. *Psychiatr Serv* 2006; 57: 1081-2.

12. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathol* 2007; 17: 210–218.
13. Trapp BD, Stys P. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 280-91.
14. Victor M and Ropper AH. Adams and Victor's Principles of Neurology..7th ed. Newyork NY: Mc Graw-Hill; 2001: 954-979 .
15. Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller DH, Smith KJ, Wekerle H, Confavreux. McAlpine's Multiple Sclerosis. 4th ed. Churchill Livingstone; 2005.
16. Mutlu M, Demir GA. Multipl Skleroz Tanısında Tarihsel Gelişim ve Son Durum. *Nöropsikiyatri Arşivi Özel Sayı* 2008; 45: 1-5.
17. Mirza M, Multipl Sklerozun Etyolojisi ve Epidemiyolojisi. *Erciyes Medical Journal*, 2002; 24 (1): 40- 47.
18. Ropper AH, Brown RH. Multiple Skleroz ve İlişkili Demiyelinizan Hastalıklar. Adams and Victor's Principles of Neurology. Demir GA. (çeviri editörü) 8. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006: 771- 790.
19. Lublin FD, Miller AE. Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (editors). *Neurology in Clinical Practise*. Kurne A. (çeviri editörü), 5. Baskı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008: 1583-1605.
20. Altındal A. Multipl Sklerozun İmmünopatogenezi ve Patolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı* 2009; 2(2): 1-5.
21. Lassman H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sklerosis. *J Neurol Sci* 2008; 274 (1-2): 45-47.
22. Storch M and H. Lassmann. Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. *Curr Open Neurol* 1997; 10(3): 186-192.
23. Sospedra M and Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683-747.
24. Altıntaş A, Esen F. Multipl Skleroz immunopatogenezi. *Nöropsikiyatri Arşivi Özel Sayı* 2008; 45:10-4.

25. Pette M, Fujita K, Kitze B ve ark. Myelin basic protein-specific Tlymphocyte lines from MS patients and healthy individuals. *Neurology* 1990; 40: 1770-6.
26. Cross AH, Trotter JL, Lyons J. B cells and antibodies in CNS demyelinating disease. *J Neuroimmunol* 2001; 12: 1-14.
27. Karakaş S. Kognitif Nörobilimler. 8.baskı. Ankara. MN Medikal & Nobel; 2008: 630-36
28. Schapiro R. Managing the symptom of multiple sclerosis. 4th ed. Newyork. Demos Medical Publishing Inc; 2006:25-33.
29. Lublin FD, Baier M and Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61 (11): 1528-32.
30. Boz C. Multiple Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar. Türkiye Klinikleri Multiple Skleroz Özel Sayısı 2009; 2 (2): 9-14.
31. John H, Noseworthy JH, Lucchinetti C ve ark. Multiple Sclerosis. *N. Engl J Med* 2000; 343 (13): 938-52.
32. Bir LS. Multiple Skleroz: Doğal Seyir ve Prognoz. Türkiye Klinikleri Multiple Skleroz Özel Sayısı 2009; 2 (2): 29-36.
33. O'connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: An Overview. *Neurology* 2002; 59(3): 1-33.
34. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G ve ark. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 7. Progressive-relapsing and relapsing–progressive multiple sclerosis: are-evaluation. *Brain* 1999; 122(10): 1941-50.
35. Yüceyar AN, Kocaman AS. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri. Türkiye Klinikleri Multipl Skleroz Özel Sayısı 2009; 2(2): 22-8.
36. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald I ve ark. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. *Annals of Neurology* 1983; 13(3): 227-231.
37. McDonald I, Compston A, Edan G ve ark. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 2001; 50 (1): 121-127.

38. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007;14: 919–927.
39. Zarei M, Chandran S, Compston A, Hodges J. Cognitive presentation of multiple sclerosis: Evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74: 872-877.
40. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B ve ark. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis* 2009; 16(1): 62–67.
41. Beatty WW, Blanco CR, Wilbanks SL ve ark. Demographic, clinical and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehabil* 1995; 9: 167-73.
42. Benedict RHB. Integrating Cognitive Function Screening and Assessment into the Routine Care of Multiple Sclerosis Patients. Review Article. *CNS Spectrums* 2005; 10 (5): 384-391.
43. Tuncer N. Multiple Sklerozlu Olgularda Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 559-64.
44. Heesen C, Schulz KH, Fiehler J ve ark. Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(7): 1148-55.
45. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM ve ark. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85
46. Kidd D, Barkhof F, McConnell R ve ark. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122 (1): 17-26.
47. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK ve ark. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 470-5.
48. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F ve ark. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(9): 1144-50.
49. Bagnato F, Salman Z, Kane R ve ark. T1 cortical hypointensities and their association with cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(10): 1203-12.

50. McDonald WI, Compston A, Edan G ve ark. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
51. Rovaris M, Comi G, Filippi M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 2006; 245: 111-116.
52. Patti F, Amato MP, Trojano M ve ark. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 779–788.
53. Deloire MS, Salort E, Bonnet M ve ark. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 519-526.
54. Sperling RA, Guttman CR, Hohol MJ ve ark. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol* 2001; 58: 115-121.
55. Rudick RA, Lee JC, Simon J, Fisher E. Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: a 13-year longitudinal study. *Ann Neurol* 2006; 60: 236-242.
56. Brass SD, Benedict RH, Weinstock-Guttman B ve ark. Cognitive impairment is associated with subcortical magnetic resonance imaging grey matter T2 hypointensity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 437-444.
57. Ghaffar O and Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Psychiatry* 2007; 20: 278–285.
58. Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C ve ark. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 275-280.
59. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I ve ark. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology* 2010; 74(4): 321-8.
60. Edwards SGM, Liu C, Blumhardt LD. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 214-223.
61. N Figved, R Benedict, G Klevan ve ark. Relationship of cognitive impairment to psychiatric symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1084–1090.

62. Bomboi G, Ikonomidou VN, Pellegrini S ve ark. Quality and Quantity of Diffuse and Focal White Matter Disease and Cognitive Disability of Patients with Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2011; 21(2): 57- 63.
63. Valentino P, Cerasa A, Chiriac C ve ark. Cognitive deficits in multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *Mult Scler* 2009; 15(7): 854-9.
64. Benedict RH, Bakshi R, Simon J ve ark. Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 44-51.
65. Bobholz JA and Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16: 283–288.
66. Penny S, Khaleeli Z, Cipolotti L ve ark. Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74 (7): 545-52.
67. DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 2002;17(1): 23-29.
68. Tiemann L, Penner IK, Haupts M ve ark. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult Scler* 2009;15(10): 1164-74.
69. Staffen W, Mair A, Zauner H ve ark. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 2002; 125: 1275-1282.
70. Rao SM. Cognitive function in patients with multiple sclerosis: Impairment and treatment. *Int J MS care* 2004; 1: 9-22.
71. Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis An overview. *J Neurol* 2006; 253 (1): 10–15.
72. Karakaş S. Kognitif Nörobilimler. 8.baskı. Ankara. MN Medikal & Nobel; 2008: 4-30.
73. Thornton AE, Raz N, Tucker KA. Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 395-409.
74. Griffiths SY, Yamamoto A, Boudreau VG ve ark. Memory interference in multiple sclerosis. *JINS* 2005;11: 737-746.

75. Scherer P, Penner IK, Rohr A ve ark. The faces symbol test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Multiple sclerosis* 2007;13: 402-411.
76. Andrade VM, Bueno OFA, Oliveira MGM ve ark. Cognitive profile of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57: 775-783.
77. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G ve ark. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; 267: 100–106.
78. Diamond BJ, Johnson SK, Kaufman M, Graves L. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23: 189-199.
79. Seinela A, Hamalainen P, Koivisto M, Ruutiainen J. Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2002; 198: 79-85.
80. Balzano J, Chiaravalloti N, Lengenfelder J ve ark. Does the scoring of late responses affect the outcome of the paced auditory serial addition task (PASAT)? *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21: 819-825.
81. Chiaravalloti ND, Deluca J. Cognitive impairment in Multiple Sclerosis. *J Neurol* 2007; 254 (2): 35-42.
82. Janculjak D, Mubrin Z, Brinar V, Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 221-227.
83. Bodling AM, Denney DR, Lynch SG. Cognitive aging in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional analysis of speeded processing. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009; 24(8): 761-7.
84. Genova HM, Hillary FG, Wylie G ve ark. Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15(3): 383-93.
85. Nebel K, Wiese H, Seyfarth J ve ark. Activity of attention related structures in multiple sclerosis. *Brain Res* 2007; 1151: 150-160.

86. De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IEW ve ark. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1751-1765.
87. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2006; 44: 1166-1174.
88. Jönsson A, Andresen J, Storr L ve ark. Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: A 4-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 245: 77–85.
89. Laatu S, Revonsuo A, Hamalainen P ve ark. Visual object recognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001; 185: 77-88.
90. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245: 41-6.
91. Smestad C, Sandvik L, Landrø NI et al. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010;17(3): 499-505.
92. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ ve ark. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 245: 187–194.
93. Piras MR, Magnano I, Canu ED ve ark. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Neuropsychological, neuroradiological and neurophysiological. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 878-85.
94. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G ve ark. Cognitive Dysfunction in Early-Onset Multiple Sclerosis A Reappraisal After 10 Years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602-1606.
95. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis: A controlled 3 year follow up. *Brain* 1997; 120: 289-97.
96. Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B et al. Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73(7): 498-503.
97. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 469-476.

98. Deloire M, Ruet A, Hamel D ve ark. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Multiple Sclerosis* 2010; 16(5) 581–587.
99. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Ognitive impairment in three types of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 967-81.
100. García MC, Plasencia PM, Benito YA ve ark. Executive function and memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psicothema* 2009; 21(3) :416-420.
101. Patti F, Amato MP, Trojano M ve ark. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler* 2009; 15(7): 779-88.
102. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G ve ark. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain* 1997; 120: 15–26.
103. Randolph JJ, Wishart HA, Saykın AJ, Flair lesion volume in multiple sclerosis: Relation to processing speed and verbal memory. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2005; 11: 205–209.
104. Inglese M, Adhya S, Johnson G ve ark. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28: 164-171.
105. Morgen K, Sammer G, Courtney SM ve ark. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *NeuroImage* 2006; 30: 891-898.
106. Mathiesen HK, Jonsson A, Tscherning T ve ark. Correlation of global N-Acetyl aspartate with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006, 63:533-536.
107. Fishman I, Benedict RH, Bakshi R ve ark. Construct validity and frequency of euphoria sclerotica in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 350–356.
108. Asghar-Ali AA, Taber KH, Hurley RA ve ark. Pure neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *Am J Psychiatric* 2004; 161: 226-31.

109. Hurley RA, Taber KH, Zhang J ve ark. Neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatric Clin Neurosci* 1999; 11: 5-7.
110. Jongen PJH. Psychiatric onset of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 245: 59-62.
111. Reimer J, Aderhold V, Lambert M ve ark. Manifestation of multiple sclerosis with paranoid-hallucinatory psychosis. *J Neurol* 2006; 253: 531-2.
112. Reis JP, Sam D, Sareen J. Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *Journal of clinical neuroscience* 2006; 13: 282-4.
113. Clarke T, Wahdwa U, Leroi I. Psychotic depression: An atypical initial presentation of multiple sclerosis. *Psychosomatics* 1998; 39: 72-5.
114. Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 245: 63–66.
115. Jefferies K. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Advances in Psychiatric Treatment* 2006;12: 214-20.
116. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE ve ark. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1862-8.
117. Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology-cross-talk between the immun and nervous system. *J Neurol* 2007; 254(2): 8-11.
118. Verhaak PFM. Somatic disease and psychological disorder. *Journal of Psychosomatic Research* 1997; 42: 261-73.
119. Kern S, Schrempf W, Schneider H ve ark. Neurological disability, psychological distress and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Mult Scler* 2009;15: 752-758.
120. Mohr DC, Goodkin DE, Islar J ve ark. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 1081-6.
121. Zorzon M, De Masi R, Nasuelli D ve ark. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001; 248:416–421.

122. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; 277(1): 37-41.
123. Neill LK, Goodin DS, Goodkin DE ve ark. Side effect profile of interferon beta-1b in multiple sclerosis: result of an open label trial. *Neurology* 1996; 46: 552-4.
124. Gold R, Rieckmann P, Chang P ve ark. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta- 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMIS study. *Eur J Neurol* 2005;12: 649-56.
125. Feinstein A, O'connor P, Feinstein K. Multiple sklerosis, interferon beta-1b and depression: a prospective investigation. *J Neurol* 2002; 249: 815-820.
126. Falcone NP, Nappo A, Neuteboom B. Interferon beta-1a overdose in a multiple sclerosis patient. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1950-2.
127. Lana-Peixoto MA, Teixeira AL, Haase VG. Interferon beta-1a-induced depression and suicidal ideation in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 721-4.
128. Goeb JL, Even C, Nicolas G ve ark. Pssychiatric side effects of interferon, in multiple sclerosis. *European Psychiatry* 2006; 21: 186-93.
129. Joffe RT. Multipl Skleroz ve Diğer Demiyelinizan Hastalıkların Nöropsikiyatrik Yönü. Sadock BJ, Sadock VA (editors). Kaplan & Sadocks Comprehensive Textbook of Psychiatry. Aydın H, Bozkurt A (çeviri editörleri). 8.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 423-425.
130. Mendez MF. Mania in neurologic disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2: 440-5.
131. Heila H, Turpeinen P, Erkinjuntti T: Case study: mani associated with multiple sclerosis. *J Am Acad Child Adolosen Psychiatry* 1995; 34 : 1591-5.
132. Miao YK. Mania associated with multiple sclerosis. *Hong Kong J Psychiatry* 2003; 13(1): 34-38.
133. Emre U, Ergün U, Yıldız H ve ark. Multipl Skleroz ve Psikiyatrik Hastalıklar. *Düşünen Adam* 2003; 16(1): 46-49.
134. Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock-Gittman B, Bakshi R. Grey and White matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 685-692.

135. Nicholl CR, Lincoln NB, Francis VM ve ark. Assessment of emotional problems in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2001; 15: 657-68.
136. Smith SJ, Young CA. The role of affect on the perception of disability in multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2000; 14: 50-4.
137. Staneger E, Knudsen L, Jensen K. Multiple sclerosis: correlation of anxiety, physical impairment and cognitive dysfunction. *Ital J Neurol Sci* 1994;15(2): 97-101.
138. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 469-475.
139. Feinstein A, Du Boulay G, Ron MA. Psychotic illness in multiple sclerosis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 680-5.
140. Mendez MF. Multiple sclerosis presenting as catatonia. *Int J Psychiatry Med* 1999; 29: 435-51.
141. Bruce JM, Bruce AS, Hancock L ve ark. Self-reported memory problems in multiple sclerosis: influence of psychiatric status and normative dissociative experiences. *Arch Clin Neuropsychol* 2010; 25(1): 39-48.
142. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD ve ark. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999; 13: 434-46.
143. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD ve ark. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory. *Neuropsychology* 1999; 13: 546-56.
144. Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ. Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ağabeylity. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 665-674.
145. Figved N, Benedict R, Klevan G ve ark. Relationship of cognitive impairment to psychiatric symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1084-1090.
146. Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of in multiple sclerosis. *J Psychosomatic Research* 1998; 45: 33-38.
147. Schreurs KGM, Ridder DTD, Bensing JM. Fatigue in multiple sclerosis reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *J Psychosomatic Research* 2002; 33: 775-781.
148. Soyuer F, Mirza M, Öztürk A. Multipl Sklerozda Yaşam Kalitesi Üzerine Yorgunluk ve Yetersizliğin Etkisi. *Erciyes Medical Journal* 2005; 27(4): 147-141.

149. Kroencke DC, Lynch SG and Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability and disease pattern. *Mult Scler* 2000; 6:131-5.
150. Kaya T, Karatepe AG, Demirhan A ve ark. Fatigue and Related Factors in Patients With Multiple Sclerosis. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 2009; 26(2):190-197.
151. Koch D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbrouckx S. Origin of fatigue in Multiple Sclerosis: Review of the Literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22(1): 91-100.
152. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Psychopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 174-9.
153. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue. A practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 2004; 56(2): 157-170.
154. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS ve ark. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000; 6(3): 181-185.
155. Kuş CNS, Zorlu Y, Znapalıoğlu Ü ve ark. Antidepresan tedavinin depresyon ve yorgunluğu olan MS'li hastalarda yorgunluk üzerine etkisi. *Türk Nöroloji Dergisi* 2006;12(1): 35-42.
156. Schreurs KMG, Ridder DTD, Bensing JM. Fatigue in multiple sclerosis reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *J Psychosomatic Research* 2002; 33: 775-781.
157. Randolph JJ, Arnett PA, Higginson CI, Voss WD. Neu rovegetative symtoms in multiple sclerosis: relationship to depressed mood, fatigue and physical disability. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2000; 15: 387-398.
158. Tuğlu C, Kara SH. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13: 142-150.
159. Kubera M, Kenis G, Bosmans E ve ark. Effects of seratonin and seratonergic agonist and antagonist on the production of interferon-gama and interleukin-10. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 89-98.
160. Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosom Med* 2003; 65: 542-7.

161. Krupp LB, Alvarez LA, Larocca NG ve ark. Fatigue in multiple sclerosis. Arch Neurol 1988; 45: 435-7.
162. Krupp LB, Larocca NG, Muir-Nash J ve ark. The Fatigue Severity Scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1989;46:1121-3.
163. Vercoulen JHMM, Hommes OR, Swanink CMA ve ark. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis: a multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. Arch Clin Neurol 1996; 53: 542-9.
164. Koch M, Uyttenboogaart M, van Harten A ve ark. Fatigue, depression and progression in multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2008; 14: 815-822.
165. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). Washington, American Psychiatric Pres; D.C. 1997.
166. Çorapçıoğlu A, Aydemir A, Yıldız M ve ark. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Hekimler Yayın Birliği, 1999.
167. Hamilton MA. Rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.
168. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. Arch Gen Psychiatry 1978; 45: 742-7.
169. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ. Hamilton Dpresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 3P Dergisi 1996; 4: 251-9.
170. Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. J Affect Disorder 1988; 14 (1): 61-8.
171. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği: Değerlendiriciler arası güvenirlilik ve geçerlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1998; 9(2): 114-117.
172. DSM-IV 2000: Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı. Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV). Amerikan Psikiyatri Birliği: Washington DC, 2000.

173. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. J Psychiat Resarch 1975; 12: 189-198.
174. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yasar R, Engin F Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13(4): 273-281.
175. Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı. Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Gözden Geçirilmiş 2. Baskı. Ankara: Eryılmaz Offset Matbaacılık Gazetecilik; 2006: 20-30
176. Karakaş S, Dinçer ED. Bilnot Bataryası El Kitabı. Bilnot Çocuk. Nöropsikolojik Testlerin Çocuklar için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Cilt 1. 1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2011: 140-150
177. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) Neurology.1983; 33: 1444-1452.
178. Notwedt MW, Riis T. The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. Mult sclerol 2003; 63-72.
179. Willoughby EW, Paty DW .Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. Neurology 1988; 38: 1793-98.
180. Kurtke J.F.The disability status scale for multiple sclerosis: A preliminary report. Neurolog.1989; 39: 291-302.
181. Karatay F. Expanded Disability Status Scale(EDSS)- Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası, 41. Ulusal Nöroloji Kongresi, 5-10 Aralık, İstanbul.
182. Willoughby EW.Paty DW .Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. Neurology 1988; 38: 1793-98.
183. Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. Mult Scler 2005; 11: 602-9.
184. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain 2003; 126 (Pt 4): 770-82.
185. Ünal A, Emre U. Multiple Sklerozda Atak Tedavisi. Türkiye Klinikleri Multiple Skleroz Özel Sayısı 2009; 2 (2): 75-79.

186. Prakash RS, Snook EM, Lewis JM ve ark. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1250–1261.
187. Figved N, Klevan G, Myhr KM ve ark. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 463-8.
188. Feinstein A, Feinstein K: Depression associated with multiple sclerosis looking beyond diagnosis to symptom expression. *J Affect Disord* 2001; 66: 193-198.
189. Kaya N, Akpınar Z, Çilli AS. Multipl sklerozda yaşam kalitesinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2003; 4: 220-225.
190. Uğuz F, Akpınar Z, Tokgöz S ve ark. Mood and anxiety disorders in patients with multiple sclerosis. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2008; 12: 19-24.
191. Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K: The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 397-403.
192. Aronson KJ: Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology* 1997; 48: 74-80.
193. Janssens AC, Van Doorn PA, de Boer JB ve ark. Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 397-403.
194. Patti F, Cacopardo M, Palermo F ve ark. Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2003; 15: 55-62.
195. Noy S, Achiron A, Gabbay U ve ark. A new approach to affective symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 390-395.
196. Fruehwald S, Loeffler-Stastka H, Eher R ve ark. Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 257-261.
197. Janardhan V, Bakshi R: Quality of life and its relationship to brain lesions and atrophy on magnetic resonance images in 60 patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2000; 57: 1485-1491.
198. Amato MP, Ponziani G, Rossi F ve ark. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult scler* 2001; 7: 340-4.

199. Folstein MF, Folstein SE, MCHugh PR. 'Mini-mental state': A practical method for grading the cognitive state of patients fort he clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189-98.
200. Swirsky-Sacchetti T, Field HL, Mitchell DR ve ark. The sensivity of the Mini-Mental State Exam in the White matter dementia of multiple sclerosis. J Clin Psychol 1992; 48: 779-86.
201. Karakaş S. Sayı Dizisi Öğrenme Testinin Yol Açtığı Frontal Kortikal Aktivasyonlar: fMRG Paternleri. Klinik Psikiyatri 2001; 4: 79-86.
202. Kocer B, Unal T, Nazliel B. Evaluating sub-clinical cognitive dysfunction and event-related potentials (P300) in clinically isolated syndrome. Neurol Sci 2008; 29: 435–444.

EKLER

EK-1: MS HASTALARI İÇİN BİLGİLENDİRİMLİ OLUR FORMU

Çalışmanın Adı: “**Multiple sklerozu olan hastalarda bilişsel işlevlerin nörolojik ve psikiyatrik değişkenlerle ilişkisi**”

Size bir araştırmaya katılmanız önerilmektedir. Önerilme nedeni Multipl Skleroz (MS) hastalığınızın olmasıdır.

Bu araştırmanın amacı Multiple Skleroz’u (MS) olan hastalarda hastalık şiddetini ve yorgunluk düzeyini belirlemek, psikiyatrik bozukluk varlığını sorgulamak, depresyon ve kaygı şiddetini belirlemek, dikkat, bellek gibi zihinsel işlevlerde bozulma olup olmadığını saptamak ve bunun yaşam kaliteniz üzerindeki etkisini belirlemektir.

Bu çalışmada sizde MS hastalığına bağlı depresyon veya başka bir psikiyatrik bozukluk olup olmadığını anlamak için bir psikiyatrik muayene uygulanacak, depresyon ve kaygı şiddetiniz hekiminiz tarafından değerlendirilecek, dikkat ve bellekle ilgili işlevlerde bir bozukluk olup olmadığı çeşitli testlerle incelenecektir. Ayrıca bir nörolog tarafından da muayene edileceksiniz ve MS hastalığının şiddeti saptanacaktır. Yorgunluk düzeyiniz ve yaşam kalitenizle ilgili olarak da sizler tarafından doldurulacak ölçekler verilecektir. Bu araştırmanın süresi 6 ay olarak öngörülmüştür, çalışmada yer alacak hasta sayısı yaklaşık 30 olup, 30 kadar da yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllü alınacaktır.

Bu araştırma kapsamında sizden beklenenler görüşme sırasında verilecek ölçekleri doldurmanız, verilen testleri uygulamanızdır. MS tedavisinde uygulanan alternatif tedaviler immünmodülatör tedavi ya da kortikosteroid tedavidir. Eğer halen bu tedavileri kullanmakta iseniz tedavinizde herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Bu çalışmada ölçeklerin uygulanması esnasında sizlerde hafif düzeyde bir yorgunluk olabilir; ancak sizin için beklenen yararlar psikiyatrik bir rahatsızlığınız varsa bu durumun saptanması, zihinsel işlevlerinizin değerlendirilmesi ve bu doğrultuda tedavi düzenlenmesidir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0.374.2534656-3341 no.lu telefondan Dr. Hüsna Kırac Karadayı’ya başvurabilirsiniz. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlandığında kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki

veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilmiştir.

Bu çalışmadan elde edilecek bilgileri

Öğrenmek istiyorum: ()

Öğrenmek istemiyorum: ()

Katılımcının

Tanık:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Görevi:

Adı-Soyadı:

Adı-Soyadı:

Adı-Soyadı:

Adresi:

Adresi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tel.-Faks:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza

Tarih ve İmza

Tarih ve İmza

EK-2: SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERE YÖNELİK BİLGİLENDİRİMLİ OLUR FORMU

Sayın katılımcı,

Yapmakta olduğumuz “**Multiple sklerozu olan hastalarda bilişsel işlevlerin nörolojik ve psikiyatrik değişkenlerle ilişkisi**” adlı araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. . Önerilme nedeni sağlıklı olmanızdır.

Multiple skleroz (MS) özellikle genç yetişkinleri etkileyen merkezi sinir sisteminin kronik, enflamatuvar, demyelinizan bir hastalığıdır. Nörolojik belirtilerin yanı sıra psikiyatrik belirtilere ve bilişsel bozulmaya da yol açar. Ancak Bu bilişsel bozulmanın MS hastalığının şiddetinden mi, hastalık başlangıç yaşından mı, atak sayısından mı yoksa eşlik eden birtakım psikiyatrik belirtilerden mi kaynaklandığı veya bu klinik değişkenlerin hangileriyle ilişkili olduğu henüz tam olarak netleşmemiştir.

Bu araştırmanın amacı Multiple Skleroz’u (MS) olan hastalarda hastalık şiddetini ve yorgunluk düzeyini belirlemek, psikiyatrik bozukluk varlığını sorgulamak, depresyon ve kaygı şiddetini belirlemek, dikkat, bellek gibi zihinsel işlevlerde bozulma olup olmadığını ve bunun sağlıklı gönüllülerden bir farklılık arz edip etmediğini saptamak ve bunun yaşam kalitesi üzerindeki etkisini belirlemektir.

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, uygulanacak olan işlemler şu şekilde olacaktır: Dr. Hüsna Kıracı Karadayı tarafından sizde herhangi bir psikiyatrik bozukluk olup olmadığını anlamak için psikiyatrik muayene yapılacak, depresyon ve kaygı şiddetiniz değerlendirilecek, dikkat ve bellekle ilgili işlevlerde bir bozukluk olup olmadığı çeşitli testlerle incelenecektir. Yorgunluk düzeyiniz ve yaşam kalitenizle ilgili olarak da sizler tarafından doldurulacak ölçekler verilecektir.

Bu araştırmanın süresi 6 ay olarak öngörülmüştür, araştırmada yer alacak hasta sayısı yaklaşık 30 olup, 30 kadar da yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllü alınacaktır .Bu araştırma kapsamında sizden beklenenler görüşme sırasında verilecek ölçekleri doldurmanız, verilen testleri uygulamanızdır. Ölçeklerin uygulanması esnasında sizlerde hafif düzeyde bir yorgunluk olabilir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için Dr. Hüsna Kıracı Karadayı’ya başvurabilirsiniz. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlandığında kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilmiştir.

Bu çalışmadan elde edilecek bilgileri

Öğrenmek istiyorum: ()

Öğrenmek istemiyorum: ()

Katılımcının

Tanık:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-Soyadı:

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adı-Soyadı:

Adresi:

Adresi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tel.-Faks:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza

Tarih ve İmza

Tarih ve İmza

EK-3: “Multiple Sklerozu Olan Hastalarda Bilişsel İşlevlerin Nörolojik ve Psikiyatrik Değişkenlerle İlişkisi”

ARAŞTIRMASI

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ ÇİZELGESİ

Hasta no:		Dosya no:			
Telefon 2:		Telefon 1:			
Ad-soyadı:		Yaş:			
Grubu:	1. Denek	2. Kontrol			
Cinsiyet:	1. Kadın	2. Erkek			
Doğum yeri:	 (Yazınız)				
Doğum yeri:	1. Bolu	2. Diğer			
Son 10 yıldır yaşadığı yer	 (Yazınız)				
Son 10 yıldır yaşadığı yer	1. Kırsal	2. Kent			
Kimlerle yaşıyor					
Kardeş sayısı					
Kaçıncı çocuk 1					
Kaçıncı çocuk 2	1. İlk	2. Ortanca	3. Son		
Medeni durum	1. Evli- birlikte yaşıyor	2. Dul	3. Boşanmış ya da evliliği iptal olmuş		
	4. Ayrı yaşıyor	5. Hiç evlenmemiş			
Çocuk sayısı					
Öğrenim (Bitirdiği okul)	1. Okuryazar değil	2. Okuryazar	3. İlkokul çıkışlı		
	4. Ortaokul çıkışlı	5. Lise çıkışlı	6. Üniversite çıkışlı		
Toplam eğitim süresi					
Çalışma durumu	1. Çalışmıyor. Nedeni:		2. Çalışıyor. İş:		
6 aydan az süredir aynı işte çalışıyorsa en son işinden ne zaman ayrıldı					
Çalışmıyorsa daha önce ne tür işlerde çalışmış					
Çalışmıyorsa şu anda geçimini nasıl sağlıyor					
Hiç çalışmadığı ya da okula gitmediği bir dönem oldu mu?	1. Evet (.....yazınız)		2. Hayır		
Sosyal güvence	1. Yok		2. Var		
Sosyal güvence	1. ES	2. SSK	3. Bağ-Kur	4. Yeşil. K	5. Diğer

Multiple skleroz	1. Yok	2. Var	
MS süresi (ay olarak)			
MS tipi			
Atak sayısı			
Kullanılan ilaç	1. Yok	2. Var	
MS için kullanılan ilaçlar	1.	2.	3.
	3.	4.	5.
İlaçların süresi	1.	2.	3.
	4.	5.	6.
Bedensel hastalık	1. Yok	2. Var	
Bilinen bedensel hastalıkları	1.	2.	3.
	4.	5.	6.
Bilinen bedensel hastalık süresi	1.	2.	3.
	4.	5.	6.
Kullandığı ilaçlar			
Alışkanlıklar	1. Yok	2. Var	
Alışkanlıklar	1. Sigara	2. Alkol	3. Diğer (....)
Madde kullanımı	1. Yok	2. Var	
Kullanılan maddenin adı			
Kullanılan maddenin miktarı			
Ailede bedensel hastalık	1. Yok	2. Var (belirtiniz.....)	
Ailede psikiyatrik hastalık	1. Yok	2. Var (belirtiniz.....)	
Stresörler	1.Yok	2. Var (belirtiniz)	
Güncel psikiyatrik hastalık	1. Yok	2. Var (belirtiniz.....)	
Geçmişte psikiyatrik hastalık	1. Yok	2. Var	

EK-4: EDSS (GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM SKALASI)

Fonksiyonel Sistemler

Piramidal fonksiyonlar

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

Serebellar Fonksiyonlar

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

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede yetersizlik
4. Belirgin dizartri ya da belirgin diğer özürlülükler
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Bir ya da iki extremitede vibrasyon ya da şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki extremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki extremitede vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru
3. Bir veya iki extremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı, ya da üç-dört ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk
4. Bir ya da iki extremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı
5. Bir ya da iki extremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal
1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama
2. Orta derecede idrar duraklaması, idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçıрма
3. Sık idrar kaçıрма
4. Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği
5. Mesane işlevlerinin kaybı
6. Barsak ve mesane işlevlerinin kaybı

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası

EK-5:

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		*****

EK-6:

HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	☐
2. GERİLİM	☐
3. KORKULAR	☐
4. UYKUSUZLUK	☐
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	☐
6. DEPRESİF MİZAÇ	☐
7. SOMATİK (muskuler)	☐
8. SOMATİK (duygusal)	☐
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	☐
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	☐
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	☐
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	☐
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	☐
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	☐
TOPLAM PUAN:	
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	

EK-7:

GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması , çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklemler tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma)
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışamaz; çocuk yaşıta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

PUAN

EK-8:

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad:

Tarih:

Yaş:

Eğitim (yıl):

Meslek:

Aktif El:

T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ()
Hangi mevsimdeyiz ()
Hangi aydayız ()
Bu gün ayın kaç ()
Hangi güündeyiz ()
Hangi ülkede yaşıyoruz ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan..... ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

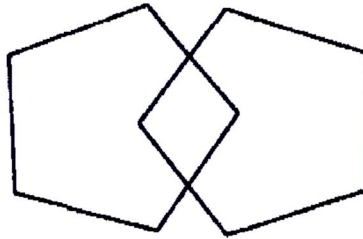
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)..... ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise) ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada). ()
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan).....
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan)
..... ()



EK-9:

FSS

Geçen hafta boyunca gördüm ki	katılıyorum → katılmıyorum						
1.Yorulduğum zaman motivasyonum azalmakta	1	2	3	4	5	6	7
2.Egzersiz beni yoruyor	1	2	3	4	5	6	7
3.Çok kolay yoruluyorum	1	2	3	4	5	6	7
4.Yorgunluk fiziksel motivasyonuma mani olmakta	1	2	3	4	5	6	7
5.Yorgunluk bana çok sık problem yaratmakta	1	2	3	4	5	6	7
6.Yorgunluğum sürekli fiziksel fonksiyon yapmamı engellemekte	1	2	3	4	5	6	7
7.Yorgunluk belli görevlerimi ve sorumluklarımı yerine getirmeme mani olmakta	1	2	3	4	5	6	7
8.Yorgunluk beni engelleyen 3 şikayetimden biri halinde	1	2	3	4	5	6	7
9.Yorgunluk işimi yapmama, aile ve sosyal yaşamıma mani olmakta	1	2	3	4	5	6	7
Toplam							