

**MULTİPL SKLEROZ (MS) HASTALARININ KOGNİTİF FONKSİYONLARININ PACED  
AUDİTORY SERİAL ADDİTİON TEST (PASAT), SYMBOL DİGİT MODALİTES TEST (SDMT),  
BENDER-GESTALT TESTLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Yasemin DEMİRTAŞ**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. ÖZDEN KAMIŞLI**

**Yüksek Lisans Tezi – 2019**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MULTİPL SKLEROZ (MS) HASTALARININ KOGNİTİF FONKSİYONLARININ  
PACED AUDİTORY SERIAL ADDİTİON TEST (PASAT), SYMBOL DİGİT  
MODALİTES TEST (SDMT), BENDER-GESTALT TESTLERİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Yasemin DEMİRTAŞ**

**Nöroloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Özden KAMIŞLI**

**MALATYA  
2019**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Nöroloji Anabilim Dalı Sinirbilimleri Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Yasemin DEMİRTAŞ 'ın " Multipl Skleroz ( MS ) Hastalarının Kognitif Fonksiyonlarının Paced Auditory Serial Addition Test ( PASAT ), Symbol Digit Modalities Test ( SDMT ), Bender-Gestalt Testleri İle Değerlendirilmesi "** konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/04/2019

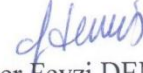
Prof.Dr.Özden KAMIŞLI  
İnönü Üniversitesi  
Tez Danışmanı  
Jüri Başkanı



Prof.Dr. Abdulcemal ÖZCAN  
İnönü Üniversitesi  
Üye



Doç.Dr. Caner Feyzi DEMİR  
Fırat Üniversitesi  
Üye



### ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../2019 tarih ve 2019/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ  
Enstitü Müdürü

# İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Multipl Skleroz.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etyoloji.....	3
2.1.3. Tanı Kriterileri.....	4
2.1.3.1. Rutin Kan Tetkikleri .....	4
2.1.3.2. Beyin Omurilik Sıvısı(BOS) .....	4
2.1.3.3. MS’de Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG).....	5
2.1.3.4. Uyarılmış Potansiyeller.....	6
2.1.4. Tanı.....	6
2.1.5. MS’i n Klinik Tipleri.....	8
2.1.6. Klinik Bulgular.....	9
2.1.6.1. Somatosensoriyal Semptomlar.....	9
2.1.6.2. Motor Bulgular.....	9
2.1.6.3. Beyin Sapı Belirtileri .....	10
2.1.6.4. Görme Yolları ile İlgili Belirtiler .....	10
2.1.6.5. Serebellar Semptomlar .....	10
2.1.6.6. Yorgunluk.....	10
2.1.6.7. Üriner Sistem ve Barsak Fonksiyon Bozuklukları.....	11
2.1.6.8. Paroksizmal Belirtiler .....	11
2.1.6.9. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar.....	11
2.1.7. Tedavi .....	12

2.1.7.1. Atak tedavisi .....	12
2.1.7.2. Koruyucu Tedavi .....	12
2.1.7.3. Semptomatik Tedavi Ve Rehabilitasyon .....	13
2.2. MS ve Kognitif Fonksiyonlar.....	13
2.2.1. MS’de Etkilediđi Bildirilen Kognitif Fonksiyonlar.....	15
2.2.2. MS’de Kognitif Bozulmanın Fizyopatogenezi.....	16
2.2.3. MS’de Depresyon ve Kognitif Bozukluk .....	17
2.2.4. MS’de Görülen Kognitif Bozulmanın Tanı ve Tedavisi .....	17
2.2.5. MS Hastalarının Kognitif Fonksiyonları Değerlendirmede Kullanılan Testler .....	19
3. MATERYAL VE METOT.....	21
4. BULGULAR .....	23
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	30
KAYNAKLAR .....	31
EKLER .....	40
EK.1. ÖZGEÇMİŞ .....	40
EK.2. ETİK KURUL ONAYI .....	41
EK.3. DEMOGRAFİK BİLGİ FORMU .....	44
EK.4. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ.....	45
EK.5. PASAT FORMU .....	47
EK.6. SDMT FORMU .....	48
EK.7. BENDER GESTALT TESTİ KART 1.....	49
EK.8. BENDER GESTALT TESTİ KART 2 .....	50
EK.9. BENDER GESTALT TESTİ KART 3 .....	51
EK.10. BENDER GESTALT TESTİ KART 4 .....	52
EK.11. BENDER GESTALT TESTİ KART 5 .....	53
EK.12. BENDER GESTALT TESTİ KART 6 .....	54
EK.13. BENDER GESTALT TESTİ KART 7 .....	55
EK.14. BENDER GESTALT TESTİ KART 8 .....	56



## TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Özden KAMIŞLI'ya ve Sayın Prof. Dr. Abdulcemal ÖZCAN'a vermiş oldukları emeklerinden ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İnönü Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Süheyla ÜNAL'a, Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Lale GÖNENİR ERBAY'a eğitim ve tez dönemimdeki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İnönü Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na tez çalışma verilerimin istatistiksel analizinde vermiş olduğu desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Varlıklarıyla her daim desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Meryem BAKIR'a, Bahar YEŐİL ÖRNEK'e, Fatma Ebru ALĐÜL'e, Esra PORBALI ZAYMAN'a, Tuba EKMEKYAPAR'a ve Hatice TOSUN'a çok teşekkür ederim.

EĞitim ve tez sürecimle yakından ilgilenen Bülent DEMİRTAŞ ve Meltem DEMİRTAŞ'a teşekkür ederim.

Ve çok kıymetli aile üyelerim olan babam Murat DEMİRTAŞ'a, annem Gönül DEMİRTAŞ'a ve abim Metin DEMİRTAŞ'a tüm yaşamım boyunca vermiş oldukları sevgi ve yürekten destekleri için çok teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Multipl Skleroz (MS) Hastalarının Kognitif Fonksiyonlarının Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Bender-Gestalt Testleri ile Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Multipl Skleroz (MS) hastalarının kognitif fonksiyonlarının bozulduğu bilinmektedir. PASAT ve SDMT, MS hastalarının kognitif fonksiyonlarını belirlemede en yaygın kullanılan testler arasındadır. Bender Gestalt Testi görsel-mekansal algıyı ölçen nöropsikolojik testtir. Çalışmanın amacı MS hastalarında kognitif fonksiyonlarının PASAT, SDMT ve Bender Gestalt Testi ile değerlendirilmesidir.

**Materyal ve Metot:** Bu çalışma, 50 MS hastası ve 50 sağlıklı kişi üzerinde yürütüldü. MS'lilerin kognitif fonksiyonları PASAT, SDMT ve Bender Gestalt Testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** MS hastalarıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunun PASAT ve SDMT puanı daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların PASAT sonuçlarının ortalamaları, erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Hastalarda PASAT'ın SDMT ile arasında doğru orantılı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Sonuç:** MS hastaları kontroller arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve depresyon bakımından farklılık yoktu. Erkek hastalar kadınlara göre PASAT ve SDMT testlerinde daha yüksek puan aldılar. Hastaların PASAT puanı arttıkça SDMT puanı da artış gösterdi. Bender Gestalt Testi'ni daha kısa sürede tamamlayan hastalar daha az hata puanına sahiptiler. SDMT'de puan yükseldikçe, Bender Gestalt Testi'ni daha kısa sürede ve hata puanı düşük olarak tamamladılar.

**Anahtar Kelimeler:** MS, kognitif fonksiyon, PASAT, SDMT, Bender-Gestalt Test, Depresyon



## SUMMARY

### **Evaluation of Multiple Sclerosis (MS) Patients' Cognitive Functions with Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and Bender-Gestalt Test**

**Objective:** The impairment of Multiple Sclerosis (MS) patients' cognitive functions are very well known in the literature. PASAT and SDMT are among the most widely used tests in determining MS patients' cognitive functions. Moreover, The Bender Gestalt Test is a Neuropsychological test which measures visual-spatial perception. The aim of this study is to evaluate MS patients' cognitive function with PASAT, SDMT and Bender Gestalt test.

**Material and Methods:** This study was carried out on 50 MS patients and 50 healthy people (control group). MS patients' cognitive functions were evaluated with PASAT, SDMT and Bender Gestalt test.

**Results:** When results of MS patients compared to the control group, the control group scored higher PASAT and SDMT points and this difference is found to be statistically significant. The patients' average PASAT scores among males being higher than females found to be also statistically significant. In addition, the study showed a high correlation between the results of SDMT and PASAT.

**Conclusion:** There was no significant differences between MS patients and control group in terms their age, gender, education level and level of depression. Male patients scored higher points than women from PASAT and SDMT. The study showed that as the patients PASAT score increased, similarly their SDMT points increased as well. The patients who finished the Bender Gestalt test in shorter duration also scored lower error points. The patients who scored higher in SDMT, finished the Bender Gestalt test in a shorter time and scored lower error points.

**Keywords:** MS, cognitive function, the Bender-Gestalt Test, PASAT, SDMT, depression

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ANA</b>	:Antinükleer Antikor
<b>ANAM</b>	: Otomatik Nöropsikolojik Değerlendirme Ölçeği (Automated Neuropsychological Assessment Metrics)
<b>ANCA</b>	:Antinötrofil sitoplazma Antikor (Antineutrophil Cytoplasm Antibody)
<b>Anti-dsDNA</b>	: Anti Double Stranded Deoksiribo Nükleik Asit
<b>APOE4</b>	: Apolipoprotein E4
<b>BAEP</b>	: Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyel (Brainstem Auditory Evoked Potentials)
<b>BICAMS</b>	: MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (Brief International Cognitive Assessment for MS)
<b>BDI</b>	: Beck Depresyon Testi (Beck depression inventory)
<b>BMS</b>	: Benign Multipl Skleroz
<b>BMVT-R</b>	: Brief Visuospatial Memory Test-Revised
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BRB-N</b>	: Kısa Tekrarlanabilir Batarya (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests)
<b>CBC</b>	: Complete Blood Count
<b>CRP</b>	: C-reaktif Protein
<b>COWAT</b>	: Contorlled Oral World Assosiation Test
<b>CVLT-II</b>	: California Verbal Learning Test-II
<b>D-KEFS</b>	: Delis-Kaplan Executive Funtion System
<b>EDSS</b>	: Expanded Disability Status Scale
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni (Human Leucocyte Antigen)
<b>IFN</b>	: İnterferon

<b>IgG</b>	: İmmunglobulin G
<b>IL 6</b>	: İnterleukin 6
<b>IL 12</b>	: İnterleukin 12
<b>IVIG</b>	: İntra Venöz İmmunglobulin
<b>JLO</b>	: Judgement Line Orientation
<b>KFB</b>	: Kognitif Fonksiyon Bozukluğu
<b>KSB</b>	: Kısa Süreli Bellek
<b>MACFIMS</b>	: Multipl sklerozda kognitif fonksiyonların minimal değerlendirmesi (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis)
<b>MBP</b>	: Miyelin Basic Protein
<b>MOCA</b>	: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (Montreal Cognitive Assessment)
<b>MS</b>	: Multipl Skleroz
<b>MRG</b>	: Manyetik Resonans Görüntüleme
<b>MT</b>	: Manyetizasyon Transfer
<b>PASAT</b>	: Paced Auditory Serial Addition Test
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PPMS</b>	: Primer Progresif Multipl Skleroz
<b>RRMS</b>	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
<b>SDMT</b>	: Symbol Digit Modalities Test
<b>SEP</b>	: Somatosensoriyal Uyarılmış Potansiyel
<b>SPMS</b>	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
<b>SPART</b>	: Spatial Recall Test
<b>SRT</b>	: Selective Reminding Test
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>TMS</b>	: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
<b>UP</b>	: Uyarılmış Potansiyeller
<b>USB</b>	: Uzun Süreli Bellek
<b>VEP</b>	: Görsel Uyarılmış Potansiyel
<b>WLG</b>	: Word List Generation

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo no</b>		<b>Sayfa no</b>
<b>Tablo 2.1.4.1.</b>	Multipl skleroz tanısında McDonald ölçütleri.....	6
<b>Tablo 4.1</b>	Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı.....	23
<b>Tablo 4.2.</b>	Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Dağılımı.....	23
<b>Tablo 4.3.</b>	Hastaların Hastalık Süresine Göre Dağılımı .....	23
<b>Tablo 4.4.</b>	Hasta ve Kontrol Gruplarının Depresyon Dağılımı.....	24
<b>Tablo 4.5.</b>	Hasta ve Kontrol Gruplarının Eğitim Düzeyi Dağılımı.....	24
<b>Tablo 4.6.</b>	Hasta ve Kontrol Gruplarının Testleri Arasındaki Dağılım.....	24
<b>Tablo 4.7.</b>	Kadın ve Erkek Hastaların Testleri Arasındaki Dağılım.....	25
<b>Tablo 4.8.</b>	Hasta Grubunda Hastalık Süresi ve Testlerin Kolerasyonu .....	27

# 1. GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) beyaz cevheri ve korteksi tutan demiyelinizan plaklarla karakterize bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. MS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile oluşan SSS'de özellikle ak maddede görülmek üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen demiyelinizan plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tam ve kısmi iyileşme gösteren tekrarlayıcı nörolojik bozukluk ile seyreder (1).

Hastaların klinik belirti ve bulguları çok çeşitlidir. Ekstremitelerde güçsüzlük, duysal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizartri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif bozukluklar sık görülen belirtilerdir (2).

Tanı koyarken ayrıntılı bir öykü alınmalı, detaylı bir nörolojik muayene yapılmalı, daha sonra beyin ve spinal kord görüntülemesi, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve uyarılmış potansiyeller gibi yardımcı metodlardan faydalanılır (3).

Bizim çalışmamızda; McDonald tanı kriterlerine göre multipl skleroz tanısı alan, İnönü üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji polikliniğine başvuran hastaların hastalık öyküsü ve sosyodemografik özellikleri saptanarak ardından, hastaların kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek için hasta ve kontrol grubuna; PASAT, Bender-Gestalt Testi, SDMT, Beck depresyon testi (BDI) uygulandı. Böylelikle ilk hastaların demografik özellikleri ve hastalık sürelerinin hastaların değerlendirilen kognitif fonksiyonları üzerine etki edip etmedikleri araştırılmıştır. Daha önce MS hastalarının kognitif değerlendirmesinde sıklıkla kullanılan PASAT, SDMT testinin yanı sıra Bender-Gestalt Testleri de kullanılmış ve bu testler arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS) beyaz cevheri ve korteksi tutan demiyelinizan plaklarla karakterize bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. MS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile oluşan SSS'de özellikle ak maddede görülmek üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen demiyelinizan plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). MS'in tanımlanması için yapılan çalışmalar 1830'lu yıllarda başlamıştır. Jean Cruveilhier MS lezyonlarını tanımlayan ve 1835 yılında patoloji atlasında yayınlayan ilk kişi olarak bilinse de, Charcot MS tanı kriterlerini tanımlayan ilk kişidir. Ayrıca Charcot MS hastalığıyla ilgili nistagmus, intansiyonel tremor gibi semptomlar da tanımlamıştır. MS hastalarında SSS hasarına bağlı birçok belirti ve bulgu ortaya çıkabilir. Ekstremitelerde güçsüzlük, duysal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizatri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif bozukluklar sık görülen belirtilerdir (2). MS'in başlangıç yaşı, semptomların çeşitliliği, lezyonların multipl (çoklu) olması ve ailesel özelliğinin olması gibi özelliklerle ilişkili bulunmuştur. Manyetik Resonans Görüntüleme (MRG)'nin kullanımıyla birlikte MS'in tanımlanmasında değişiklikler olmuş ve yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (3).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Tam ve kısmi iyileşme gösteren tekrarlayıcı nörolojik bozukluk ile seyreder. MS çoğunlukla genç erişkin hastalığıdır. Pik yaptığı yaşlar ise 23-30 yaşlarıdır (4). Kadınlarda iki kat daha fazla izlenmekte olup, hastaların %70'inde 20-40 yaşları arasında izlenir. Kadınlarda daha sık görülüp kadın/erkek oranı 1.1-2.8/1 arasında değişmektedir. Hastaların %90'dan fazlası beyaz ırktandır (1, 5). Dünyada MS prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalığın beyazlarda ve Avrupa kökenlilerde sık görüldüğü, tropikal bölgelerde daha nadir ortaya çıktığı, Kuzey Avrupa, Güney Kanada, İsrail, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'nın yüksek prevalanslı bölgeler olduğu gösterilmiştir. Bu bölgelerde prevalans 300/100.000'lere kadar çıkmaktadır. Asya'da MS seyrek görülür (6). MS genel olarak yüksek rakımlı ve soğuk bölgelerin hastalığıdır; rakım düştükçe hastalığın görülme oranı azalır. Hastalık kırsal kesimden ziyade şehirlerde ve sosyokültürel seviyenin yüksek olduğu kesimlerde görülür (6). MS'in dünya genelindeki insidans ve prevalansının farklılık

göstermesinin nedeni tam anlaşılammıştır. Çevresel ve genetik faktörlerin bu tür bir farklılık oluşmasına katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Örneğin, yüksek prevalansa sahip bir yerden düşük prevalansa sahip bir konuma göç eden insanlarda, riskin gelmiş oldukları konuma bağlı olduğu görülmüştür (7). Fakat göç yaşı önemli olup, 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 (8).

### **2.1.2. Etyoloji**

MS'in etyopatogenezi tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen, etyopatogenezi; genetik, çevresel, viral, otoimmün etkenlerin rolü olduğu düşünülmektedir (9). Multipl Sklerozlu hastaların yakınlarında MS görülme riski artmaktadır. Hastaların %20'sinde ailede en az bir MS hastası bulunmaktadır. En çok risk hastaların kardeşlerinde olmakla birlikte, tek yumurta ikizlerinde bu oran %20-30 gibi yüksek olmakta, çift yumurta ikizlerde ise %3.3-4.7'dir. MS'li hastaların 1. derece akrabalarında %3-5, ikinci derece akrabalarında %1.5-2.5 oranında MS görülmektedir (10). MS'e genetik olarak yatkın bir bireyin, olasılıkla puberte öncesi dönemde spesifik ya da nonspesifik bir ajanla karşılaşması sonucu ortaya çıkan bir immün aktivasyon oluşması genel görüştür. Genetik çalışmalar bu yatkınlığın olasılıkla 6.kromozomun kısa kolunda yerleşik human lökosit antijenleri (HLA) DR-DQ bölgesine yakın genlerle ilişkili olduğunu göstermektedir (11). Viral enfeksiyonlar insanlarda demiyelinizasyona neden olabilir. SSS enfeksiyonları, inflamasyon ve demiyelinizasyon yapabilir. MS'de viral enfeksiyonların relapsları artırdığı bilinmektedir (2, 9). Hastalığın insidansı kuzey yarımkürede daha yüksek olmakla birlikte, erken yaşta farklı enlemlerdeki bölgelere göç bu riski değiştirmektedir (7, 9).

MS plakları SSS'de dağınık haldedirler ve plaklar keskin sınırlı, çok sayıda, çapları 1 milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen, genellikle oval şekilli ve küçük-orta çaplı damarların etrafında bulunma eğilimindedir. Plaklar SSS'nin hem gri hem de beyaz cevherinde bulunabilmesine rağmen gri cevher tutulumu daha az görülmektedir. Plakların özellikle optik sinir, periventriküler beyaz cevher ve korpus kallozum, medulla spinalis, beyin sapı ve serebellumda bulunurlar. Lezyonlar değişik yaşlarda olabilir. Lezyon yaşına göre farklı mikroskobik görünüm verirler. Eski lezyonlar makroskopik olarak gri, sıklıkla translusent ve sert alanlar olarak görülür. Mikroskobik olarak da plaklarda miyelin kılıfı tamamen kaybolur, aksonal kayıp ve mikroglial skar dokusu vardır. Yeni lezyonlar ise makroskopik olarak daha yumuşak ve pembe renkli görünürler. Mikroskobik olarak

demiyelinizasyon belirginken, skar dokusunun az olduğu görülür. Ayrıca lezyonda özellikle makrofajlar olmak üzere çok sayıda inflamatuvar hücre vardır. Genel olarak beyinde atrofi, serebral sulkuslarda genişleme ve ventriküler dilatasyon görülür. Ayrıca medulla spinaliste de atrofi görülebilir (12).

### **2.1.3. Tanı Kriterleri**

MS tanısı hastanın semptomları, klinik bulgular ve hastalığın klinik seyri dikkate alınarak koyulmalıdır. MRG, Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) incelemesi ve Uyarılmış Potansiyeller (UP) tanıyı koymada çok büyük katkılara sahiptirler. Fakat şimdilik kesin tanı koyduran bir laboratuvar yöntemi yoktur (13). MRG, BOS incelenmesi ve UP beyin sapı uyarılmış potansiyel (BAEP), görsel uyarılmış potansiyel (VEP) ve somatosensoriyal uyarılmış potansiyel (SEP) yardımcı tanı yöntemleridir. Klinik bulgular, yardımcı tanı yöntemleri ve hasta takipleri ile tanı koyulmaktadır. MS tanısında kullanılan testler ve tetkikler aşağıda belirtilmiştir.

#### **2.1.3.1. Rutin Kan Tahlilleri**

MS'in ayırıcı tanısında birçok hastalığı dışlamak için gerekli tetkiklerdir. Kan ve kan ürünlerinin tam kan sayımı (CBC), sedimantasyon hızı, troid fonksiyon testleri, C-reaktif protein (CRP), antinükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), antikardiyolipin antikorlar, vitamin B12, vitamin E, homosistein gibi düzeylerine bakılabilir.

#### **2.1.3.2. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)**

MS'li olguların %60-75'inde BOS proteini artmış olarak bulunur. MS'in akut döneminde BOS'ta lenfositik ya da polimorfonükleer pleositoz görülebilir. BOS proteinleri özellikle erken vakalarda ve akut dönemde yükselir. Beyin omurilik sıvısında gama globulin seviyesi artar. MS'li hastalardan %60-75'inin BOS biyokimya sonuçlarındaki gama globülini, total proteinin %13'ünden fazla olduğu görülmüştür. BOS immunglobulin G (IgG) seviyesinin MS'li hastalarda %63.5-90 oranında arttığı görülmüştür. İmmunglobulin G indeksinin 0.77'nin üzerinde olması, MS tanısı olan hastaların %80- 90'nında görülmektedir (14, 15).



Ayrıca Bos'ta bakılan bir diğer test Myelin Basic Protein (MBP)'dir. Akut MS hastalarında ya da MS atak döneminde olan hastaların %80'inde MBP yüksekliği gözlenir (14, 16).

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

Serebrum, beyin sapı, optik sinir, serebellum ve omurilikteki plakları gösterebilmesi nedeniyle yararlı bir yöntemdir. MS'de plakların gelişiminin erken döneminde, kan beyin bariyeri yıkımı ortaya çıkar. Bu durum MRG'de hastaya gadolinyum verildikten sonra görülen kontrast tutulumu ile ortaya çıkmaktadır. Bu kontrast tutulumu akut bir lezyonun ortaya çıkışından 3-4 ay sonrasına kadar görülebilir. Kronik MS plakları T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens (beyaz) görülür ve FLAIR görüntülerde daha belirgin olabilir. Kavitasyon gelişmişse T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünür. Özellikle ilerlemiş MS'li hastalarda lezyonlar ventrikül çevresinde birleşme eğilimindedir. MRG'lerin tekrarı, serebral lezyonların sayısının giderek arttığını göstererek hastalığın progresyonunu ortaya çıkarır. MRG incelemeleri kullanılarak MS lezyonlarının diğer özellikleri de ortaya çıkarılabilmektedir (1).

Kranial MRG'de MS'i destekleyen lezyonların özellikleri şunlardır (10):

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

Spinal MRG'de MS'yi destekleyen lezyonların özellikleri (10):

- Lezyonların boyutu 2 vertebral gövde segmentinin boyuna eşit veya kısa olması
- Spinal lezyonların sıklıkla servikal alanda yerleşim göstermesi
- Lezyonların multipl, asimetrik ve dağınık olması, lateral dorsal tutulumun anterior lokalizasyondan daha fazla olması

- Akut lezyonlarda sıklıkla sadece ödemin olması ve fokal ve diffuz atrofi olabilir.

#### 2.1.3.4. Uyarılmış Potansiyeller

Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP), duysal uyarılmış potansiyeller (SEP), beyin sapı işitsel potansiyeller (BAEP) ve transkraniyal manyetik stimülasyon ile motor uyarılmış potansiyeller MS tanısında kullanılmaktadır. Uyarılmış potansiyeller, SSS'de doku hasarını en erken gösteren önemli testlerdir (17). Demiyelinizasyonda vizüel, işitsel ve somatosensorial uyarılmış potansiyellerin latansları uzar. Demiyelizan hastalıklarda VEP'de latansın uzaması amplitüd azalmasından daha değerlidir. Uyarılmış potansiyeller MS tanısında hastalığın izleminde prognozun ve progresyonun değerlendirilmesinde, tedavinin takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1,10). Görsel uyarılmış potansiyeller ve duysal uyarılmış potansiyeller, beyin sapı işitsel potansiyellere göre daha duyarlıdır (17).

#### 2.1.4. Tanı

MS tanısı konulabilmesi için hastanın klinik bulgularının yanında, MRG'de beyin lezyonlarının zamansal ve uzaysal dağılımı, BOS incelemesi, VEP gibi tanıya yardımcı incelemeler de yapılır. Tüm bunlara rağmen bu testlerin tanısal duyarlılık ve özgüllüğü sınırlı olabilmektedir (18, 19).

Daha önceleri MS tanısını koyarken Schumacher ve Poser kriterleri kullanılmaktayken MRG'nin kullanımıyla birlikte, 2001 yılında bu kriterlerin yerini McDonald kriterleri almıştır. McDonald kriterleri ise atak, zamansal ve mekânsal yayılım, pozitif MRG kavramları net olarak tanımlanmasıyla 2005 yılında revize edilmiştir (18, 19).

McDonald kriterleri 2010 yılında yeniden revize edilmiştir (Tablo 2.1.4.1). Bu revizyonla, santral sinir sistemi lezyonlarının zaman ve mekânda yayılımı daha basit hale getirilmiş ve böylece tüm popülasyonlara uygulanabilir hale getirilmiştir (20).

**Tablo 2.1.4.1. Multipl skleroz tanısında McDonald ölçütleri (2010)**

Klinik Bulgu	MS Tanısı için ek gerekenler
$\geq 2$ atak;	Ek inceleme gerektirmez
$\geq 2$ nesnel klinik lezyon	

<p>≥2 atak; 1 nesnel klinik lezyon</p>	<p>Mekânda yayılımı gösteren; MS için tipik olan santral sinir sisteminin 4 bölgesinden (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial veya spinal kord) en az 2 sinde ≥1 T2 lezyonu; veya Santral sinir sisteminin farklı bir bölgesinde bir sonraki klinik atağı bekle</p>
<p>1 atak; ≥2 nesnel klinik lezyon</p>	<p>Zamanda yayılımı gösteren; Herhangi bir zamanda kontrast tutan ve tutmayan lezyonların eş zamanlı bulunması; veya baz alınan görüntülemenin zamanına bakmaksızın bir sonraki MRG’de yeni bir T2 lezyonu ve/veya Kontrast tutan lezyon(lar)ın olması; veya İkinci klinik atak için bekle</p>
<p>1 atak; 1 nesnel klinik lezyon (klinik izole sendrom)</p>	<p>Zamanda ve mekânda yayılımı gösteren; Mekânda yayılım için; MS için tipik olan santral sinir sisteminin 4 bölgesinden (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, veya spinal kord) en az 2sinde ≥1 T2 lezyonu; veya Santral sinir sisteminin farklı bir bölgesinde ikinci klinik atağı bekle Zamanda yayılım için; Herhangi bir zamanda kontrast tutan ve tutmayan lezyonların eş zamanlı bulunması; veya baz alınan görüntülemenin zamanına bakmaksızın bir sonraki MRG’de yeni bir T2 lezyonu ve/veya Kontrast tutan lezyon(lar)ın olması; veya İkinci klinik atak için bekle</p>

Primer Progresif MS	1 yıldan beri hastalık progresyonu ve aşağıdaki 3 kriterden 2'sinin bulunması <ul style="list-style-type: none"><li>• Mekânda yayılımı gösteren periventriküler, jukstakortikal, infratentorial bölgelerde <math>\geq 1</math> T2 lezyonu</li><li>• Mekânda yayılımı gösteren spinal kord'da <math>\geq 2</math> T2 lezyonu</li><li>• Pozitif BOS incelemesi (OKB pozitif ve/veya artmış IgG indeksi)</li></ul>
---------------------	---

### 2.1.5. MS'in Klinik Tipleri

MS kronik bir hastalıktır. Bir bölümü ataklarla seyrederken bir bölümü baştan veya sonradan ilerleyici olarak seyreder. Klinik seyri bakımından beş alt gruba ayrılmıştır. Ataklarla seyreden yani Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) MS'in en sık görülen (%55-85) formudur (21). Kadın/erkek oranı 2: 1'dir. Sıklıkla optik nörit ile başlar. Relaps ve remisyonlarla seyreder. Ataklar en az 24 saat sürer ve bir önceki atakla arasında en az bir ay vardır. Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur. Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez (10, 22). RRMS tanılı hastaların %50'si on yıl içinde ortalama Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)'e dönüşür. SPMS ataklar azalır hatta olmaz. Bu grupta SSS' de sürekli yıkım olduğundan remisyon dönemleri olmaz. Atak ve iyileşmeler ile giden bir dönemin ardından atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürülülüğün giderek arttığı tablonun görüldüğü gruptur (2,16). Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS) ise MS'li hastaların sadece %10'unda görülür. Sıklıkla motor tutulum görülür ve sürekli progresyon gösteren bir parapareziyle başlar. Başlangıç yaşı daha geçtir ve erkeklerde daha sık görülür. Hastalığın prognozu kötüdür (10). Benign Multipl Skleroz (BMS)'de ise genellikle hafif duysal belirtilerle başlar. Başlangıçta ataklar görülebilir. Bir veya iki atak sonra ya tamamen iyileşme olur ya da küçük bir nörolojik defisit kalabilir ve progresyon görülmez (23). Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RPMS), MS'in en kompleks alt tipidir. Oluşan nörolojik defisitler geri dönmez ve MS'in klinik alt tipleri arasında mortalite oranı en yüksek olanıdır (10).

### **2.1.6. Klinik Bulgular**

MS'in tipik bir başlangıç şekli yoktur. MS ataklar ile seyreden bir hastalıktır. Ataklar, akut veya subakut başlangıçlı olup birkaç gün ile birkaç hafta içinde maksimum düzeye ulaşırlar. Atakların arkasından semptom ve bulgularda değişen derecelerde düzelmeler olur. Atak sırasında eski belirti ve bulgularda artış veya yeni belirti ve bulguların olması ve bu belirtilerin 24 saatten uzun sürmesi gerekmektedir. Başlangıçta ataklar tamamen iyileşebilir veya çok hafif bir şekilde defisitler kalabilir. Tekrarlanan ataklardan sonra kalıcı nörolojik defisitler oluşabilir. Semptomlar sıklıkla %65-75 alevlenme ve remisyonlar şeklinde görülür ve semptomların süresi, birkaç dakika, birkaç saat, haftalar veya aylarca devam edip değişebilir. Klinik belirtiler SSS'nin tutulma alanlarına göre değişir. Multipl sklerozda bazen, halsizlik, baş ağrısı, depresyon, ekstremitelerde ağrılar gibi semptomlar da olabilir. Başlangıçta geçici hemipleji, diplopi, parestezi ve serebellar bozukluklar görülebilir (22, 24).

#### **2.1.6.1. Somatosensoriyal Semptomlar**

MS'in başlangıç bulgularının çoğunluğunu oluşturur. Erken dönem relapslar sırasında da sıkça izlenir. Erken belirti olarak %21-55, MS'in seyri boyunca %52-70 oranında görülür. MS'de en sık görülen belirtidir (25). Uyuşukluk, iğnelenme, yanma hissi, ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozuklukları, bazen Brown-Sequard tipi duyu bozukluğu görülebilir. Duyusal kayba neden olan bölgeler farklılaşmaktadır. Vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma arka kordon derin duyu yolları; ağrı, ısı ve dokunma duyularının bozukluğunda, lateral ve anterior spinoalamik traktus; Lhermitte belirtisi yani, başın fleksiyonu ile gövdeye ve bacaklara doğru yayılan elektriklenme hissi, servikal spinal kordun posterior kolumna ile ilgilidir (10). En sık görülen duyu bulguları, vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybı, ekstremitelerde ağrı ve dokunma duyu kayıplarıdır (25).

#### **2.1.6.2. Motor Bulgular**

Kortikospinal traktus bulguları sıklıkla görülür. İlk atakta hastalarda %32-41 oranında görülmekteyken kronik dönemde %62'ye ulaşmaktadır. Paraparezi en sık görülen semptomdur (3, 14). Derin tendon refleksleri artar ve plantar deri cevabı ekstansör olur (25). Piramidal yol tutulumuna bağlı olarak motor güç kaybı görülür. Spastisite daha çok bacaklarda görülmekle birlikte ağır spastik parapareziye yol açar. Spastisiteye bağlı sertlik, kramp, spazm ve ağrı olur. Spastik paraparezi nedeniyle bel ağrısı olabilir. Refleksler artar, patolojik refleks alınır, hastanın yaygın atrofi olabilir (3).

### **2.1.6.3. Beyin Sapı Belirtileri**

Sıklıkla nistagmus oluşur. Bazen görme bulanıklığı, görüntülerde sıçrama ve diplopi olabilir. Bunun dışında bakış paralizileri, bir buçuk sendromu, okülomotor sinir tutulumuna bağlı skew deviasyonu da görülmektedir. Dizartri ve disfaji medullada vagus sinirinin tutulumuyla ilişkilidir. Fasiyal paralizi, trigeminal nevralji yine sık görülen belirtilerendir. Nadiren işitme bozuklukları görülür. Kortikospinal yolların beyin sapında tutulumundan kaynaklı progresif spastik kuadriparezi oluşabilir ve bu durum serebellumla olan yolları da tutarak ekstremiteler ve gövde ataksisine yol açabilir (3, 14).

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

MS'in en sık belirtilerinden biri optik nörittir. %14-23 oranında görülür. Hastalar sıklıkla tek taraflı görme kaybı, fotofobi ve hareketle artan göz ağrısı yaşarlar. Hastaların görme keskinliği azalır. Ve nadir de olsa total görme kaybı yaşarlar. MS'de optik nörit, temporal solukluk, üveit, primer optik atrofi, retinal sinir lif yıpranması, afferent- efferent pupilla defekti, Argyll- Robertson pupillası, optik disk ödemi gibi çeşitli görme alanı defektleri görülebilir (27). Adölesan ve genç erişkinlerin yaklaşık yarısında ani başlayan optik nörit sonrasında MS geliştiği görülmüştür. Optik nörit ile diğer semptomların başlaması arasında geçen sürenin uzunluğuyla, hastalığın prognozunun iyi olması arasında ilişki mevcuttur (16).

### **2.1.6.5. Serebellar Semptomlar**

Serebellar semptomlar hastaların yaklaşık olarak yarısında görülür en sık gövde ataksisi olur. Bu verminin tutulumundan kaynaklanır. İntansiyonel tremor, serebellar dizartri, dismetri ve disdiadokinezi de semptomlar arasında görülür (1, 10).

### **2.1.6.6. Yorgunluk**

MS'in sık görülen önemli bir semptomudur. Egzersiz, stres ve uzun fiziksel aktivite ile kötüleşir. Özellikle yüksek sıcaklıklarda ortaya çıkar. Uhthoff fenomeni, beden sıcaklığındaki küçük artışlarla görmenin veya diğer klinik bulguların kötüleşmesidir. Yorgunluk, depresyon, ilaçların yan etkisi ve fiziksel yorgunluktan ayırt edilmelidir.

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

Hastaların %78'inde sık idrar yapma, yetiştirememe ve damlama şeklinde ortaya çıkar. Mesane kontrolünün bozulması spinal kord tutulumuna bağlıdır (3,27).İlerlemiş MS'de konstipasyon %39-53 arasında bildirilmiştir. Kolon hareketlerinde yavaşlamaya neden olan otonomik fonksiyonlardaki bozulma bu durumun nedeni olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca MS'li kadın ve erkeklerde seksüel disfonksiyona da sıklıkla rastlanmaktadır. Erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük görülebilir. Yine erkeklerde % 40 oranında görülen parsiyel erektil impotans sıklıkla kalıcıdır. Her iki cinste de libido azalması görülmektedir. MS'li kadınlarda ise vajinal his azalması şeklinde seksüel fonksiyon kaybı bulguları gözlenir (27).

### **2.1.6.8. Paroksizmal Belirtiler**

Hastalık sürecinde stereotipik ve tekrarlayıcı olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensoriyal bulgulardır. Hastaların %15'inde epileptik nöbetler görülmektedir (28). Miyelin ve aksonlarda kayıp olduğu için spazmlar, duyuşal bozukluklar, dizartri ve ataksi görülebilir. Çoğunlukla akut duygusal durumların tetiklediği kol, bacak ya da yüz yarısında paroksizmal semptomlar ortaya çıkmakta olup herhangi bir bilinç kaybı ya da EEG anormalliği gözlenmemektedir (29).

### **2.1.6.9. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar**

Hastaların bu konuda en sık yakınmaları hafıza, dikkat, konsantrasyon, problem çözmeye alakalıdır ve bu durum sıklıkla subkortikal lezyonlardan kaynaklanmaktadır (3). Psikiyatrik bozukluklardan en sık olarak depresyon ve bipolar affektif bozukluk MS ile yakından ilişkilidir. Bazen MS semptomlarının öncülünde olabilir (30). MS hastalarının yaklaşık 4/5'inde anksiyete ve depresyon başta olmak üzere en az bir ruhsal belirti gözlenmektedir (30). Depresyon genellikle orta şiddettedir ve hastalar içe kapanık ve ilgisiz depresif hasta görünümünden çok kızgın, rahatsız, üzgün ve hayal kırıklığına uğramış bir görünümde (31). MS hastalarında psikiyatrik semptomlar MS semptomlarından daha önce başlamakta ve nörolojik semptomlar daha sonra bu tabloya eklenmektedir. Yapılan bir çalışmada nöroloji kliniğine başvuran 91 MS'li hastanın %16'sının önce psikiyatri kliniğine başvurduğunu saptamıştır (32). %75 oranında affektif bozukluklar görülür. Nadiren de olsa psikotik tablolar ve delüzyonel sendromlar görülebilir (3).

### **2.1.7. Tedavi**

Henüz günümüzde MS için tam tedavi edici ya da tam koruyucu bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Mevcut tedaviler, atak sıklığını azaltmayı, ataktan kaynaklanan özürülülüğü önlemeyi, semptomların hafifletilmesini sağlar ve hastalığın progresyonun yol açtığı özürülülüğü, sürekli kötüleşmeyi önlemeyi hedefler (4). Multiple sklerozda tedavi genellikle üçe ayrılır:

-Atak tedavisi

-Koruyucu tedaviler

-Semptomatik tedavi ve rehabilitasyon

#### **2.1.7.1. Atak Tedavisi**

Hastaya 2-3 saat içerisinde infüzyon tarzında metilprednizolon 1gr/gün, 5-7 gün süre ile verilmektedir. Kortikosteroidlerin antijen presente eden hücrelerin sekresyonunun inhibisyonu, aktive T hücrelerinin, TNF alfa ve IL-6 sekresyonunun inhibisyonu, T hücrelerinden IL-12 sekresyonunun inhibisyonu gibi yararlı etkileri vardır. Relaps ve remisyonlarla seyreden MS hastalarının yaklaşık %85'i intravenöz steroid tedavisinden fayda görmektedirler. Kortikosteroid tedavisine kötü yanıtın en sık sebebi eşlik eden tedavi edilmemiş enfeksiyonun varlığıdır. Bu sebeple tedavi başlanmadan önce hastanın enfeksiyonun olup olmadığı araştırılmalıdır (3, 27).

#### **2.1.7.2. Koruyucu Tedavi**

Buradaki ilk hedef MS hastalarında görülen atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, daimi ilerleyici bir hastalık dönemine girişi önlenmesi, özürülülüğün ilerlemesini durdurulması amacıyla koruyucu tedaviler uygulanmaktadır. İkinci hedef ise MRG'de görülen hastalık aktivitesini değiştirmektir. Koruyucu tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar; İnterferonlar (İFN), Glatiramer Asetat, Azotiopürin, Siklofosfamid, Methotrexate, Siklosporin, Mitoksantron, Natalizumab, İntra Venöz İmmunglobulin (İVİG) şeklindedir (3, 27).



### **2.1.7.3. Semptomatik Tedavi ve Rehabilitasyon**

Spastisite minimal zaafı olan hastalarda bile görülebilir. Hafif spastisitenin tedavisine egzersizlerle başlamak uygundur. Oral kullanılan major antispastik ilaçlar baklofen, benzodiazepinler, dantrolen ve tizanidindir (2).

## **2.2. MS ve Kognitif Fonksiyonlar**

Çok yaygın görülmekle birlikte MS hastalarının kognitif fonksiyonlarında bozulmadan, ilk kez Dr. Jean Martin Charcot tarafından 1877 yılında bahsedilmiştir (33). Yapılan Nöropsikolojik testler MS'li hastaların %40-65'inde kognitif fonksiyonlarının bozulduğunu göstermektedir. Poliklinikte veya yatak başı muayenelerde hastaların ancak %5'inin kognitif fonksiyonunda bozukluk saptanabilmektedir (33). Kognitif disfonksiyon tüm MS alt tiplerinde ve hastalığın her safhasında görülebilmektedir (34). Kognitif yıkım süreçlerinde remisyon pek gözlenmediği gibi kognitif kötüleşme hastalığın fiziksel bulguları stabil seyretmesine rağmen progresyon gösterebilir (34, 35). Kognitif disfonksiyonun olağan seyri hakkında çok şey bilinmemektedir. Kognitif kötüleşme konusunun araştırıldığı çalışmalar yetersizdir ve hasta grubunun hastalık süresi, hastalığın alt tipleri, hastalığın evresi gibi farklı sebepler bakımından elde olan bilgilerin de yorumlanması zor olmaktadır (35). Kognitif fonksiyon bozukluğu (KFB) kişinin günlük yaşam aktivitelerini, yaşam kalitesini ve iş verimini olumsuz şekilde etkilemektedir (36). Fakat bu durum hastalıktan kaynaklı olarak ortaya çıkan fiziksel özür lülüğün hasta ve hekim tarafından daha fazla önemsenmesi ve poliklinik ve yatak başı değerlendirmede kullanılan klasik değerlendirme test ve ölçeklerinin bu alanda yetersiz olması nedeniyle genellikle göz ardı edilmektedir (33).

MS'de görülen kognitif bozulmalar hastadan hastaya farklılıklar gösterir (35). MS alt tipinin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisi tam anlaşılammıştır. Hem ilerleyici hem de ataklarla seyreden formlarda kognitif tutulum bildirilmiştir (37). MRG le yapılan çalışmalarda hastalığın akut atak döneminde, MRG'de yeni lezyon gelişimi görülmüştür ve bununla birlikte hastanın dikkat ve bilgi işleme gibi yürütücü fonksiyonlarının bozulduğu, ancak atak sonrasında MRG'deki lezyon yükünde azalma görüldüğü ve bu durumla birlikte dikkat eksikliğinin azaldığı görülmüştür. Fakat buna karşın bellek bozukluğunun kalıcı olduğu bildirilmiştir (38). Bunun gibi bazı klinik ve MRG çalışmalarının sonuçları MS'deki kognitif bozukluğun beyindeki hastalık yükü ile bağlantılı olduğunu savunsa da bazı çalışmalarda özgül kognitif bileşenler ile bu işlevlerin karşılığı olan beyin bölgelerindeki lezyon yükü

arasında ilişkinin çelişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca gri maddenin patolojisinin kognitif süreçlerde etkili olduğu bazı çalışmalarda reddedilirken, bazı çalışmalara göre de kabul görmüştür (39). Yürütücü fonksiyonlarda bozulmanın sebebinin özellikle beyaz cevher patolojisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Kortikal ve subkortikal alanlardaki bağlantının bozulmasının da bu tür kognitif bozulmalara sebep olabileceği öne sürülmüştür (39). Bilişsel fonksiyonlarda bozulma sıklıkla hastalığın ilerleyen evrelerinde belirgin olmakla birlikte, bozulmanın hastalığın erken evrelerinde de başlayabilmektedir (40). Fiziksel özürülük ile bilişsel işlev bozukluğu arasında kısa süreli takip çalışmalarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak 10 yıllık takip çalışmalarında %56 ilişkili olduğu bulunmuştur (40). Hastanın yaşının ileri, fiziksel özürülüğünün ağır seviyede oluşu ve ilerleyici formun kognitif bozulmayla ilintili olduğu bulunmuştur. Ayrıca kognitif kötüleşmenin, hastalığın ataklı formdan ilerleyici forma geçişinde kritik nokta olduğu vurgulanmaktadır (40). MS hastaları arasında iş bulma, sosyal aktivitelere katılma ve tedaviden ve rehabilitasyondanyarar sağlama konularında kognitif açıdan etkilenen hastaların sağlıklı gönüllülere göre daha başarısız oldukları görülmüştür (41).

Kognitif ve fiziksel defisitler MS hastalarında paralellik göstermez. Fiziksel özürülüğü belirleyen EDSS ve hastalık süresinin kognitif durumla arasında zayıf bir ilişki vardır. Bozulmaların seviyesinin ve diğer özürülükle ilişki nedeninin kişisel farklılıklar ve lezyonun görüldüğü bölgeden kaynaklı olduğu görülmüştür (42). Kognitif yıkım tüm MS alt tiplerinde görülmektedir. Ancak kognitif yıkımın derecesinin SPMS’de, PPMS ve RRMS’e göre daha ciddi olduğu bulunmuştur (43). Bunun yanı sıra farklı MS alt tiplerini farklı kognitif süreçler açısından karşılaştıran bazı çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmalara göre vizyospasyal işlevlerin SPMS ve RRMS’de PPMS’e göre bozuk olduğu ve sözel öğrenmenin de PPMS ve SPMS’de RRMS’e göre daha zor olduğu gösterilmiştir. SPMS ve PPMS i karşılaştıran bir çalışmada vizyospasyal işlevlerin SPMS’de PPMS’e göre daha kötü olduğu bulunmuştur (43, 44).

Hastanın kliniği ile kognitif yıkımın cinsiyete göre farklılaştığı; erkeklerde kognitif yıkımın daha fazla olduğu bulunmuştur (45). Bazı çalışmalara göre kognitif bozukluk hastalığın başlangıcında görülür ve hastalık süresi uzadıkça ilerler (46). Uzun süreli yapılan takip çalışmalarına göre, MS hastalarında görülen kognitif yıkım sürecinin diğer dejeneratif demans tablolarına göre daha yavaş ilerlediği görülmektedir. Kognitif bozulmanın ilerlemesinde kısa dönemde hastalığın başlangıcında kognitif yıkımın olması uzun dönemde hastalığın progresif seyri ve özürülük derecesindeki artış kognitif kötüleşmede

etkilidir (46). Çalışmalarda kognitif bozukluk ile hastalığın süresi, progresyonu ve oluşturduğu özürülük durumu arasında bir ilişki kurulamamıştır. Fakat bunun aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (47). MS'deki kognitif bozukluğun patofizyolojisi net değildir ve paterni homojen değildir. MS plaklarının intrahemisferik ve interhemisferik bağlantılarını etkilemesi ve yayılmasının bu bozulmalardan sorumlu tutulmaktadır. Bunun yanında gri madde atrofisi ve bunun gibi başka sebepler de bozulma da rol almaktadır (48). Bazı klinik ve MRG çalışmaları MS'deki kognitif bozulmanın beyindeki hastalık yükü ilişkili olduğunu savunsa da özelleşmiş kognitif bileşenler ile bu işlevlerinbeyin bölgelerinde karşılık geldiği yerlerde görülen lezyon yükü arasındaki ilişki de çelişkili bulunmuştur. Ayrıca gri madde lezyonunun kognitif süreçlerde etkili olduğu, bazı çalışmalarda reddedilirken bazı çalışmalarda kabul görmüş bir düşüncedir. Yürütücü fonksiyonlarda bozulmanın beyaz cevher patolojisiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kortikal ve subkortikal alanlardaki bağlantının bozulmasının da bu bozulmadan sorumlu olabileceği görülmüştür (39).

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

MS hastalarında sıklıkla; bellek, dikkat, bilgi işleme hızı, yürütücü fonksiyonlar ve vizüospasyal algıda bozulma görülmektedir. Dil ve entellektüel fonksiyonlar nispeten korunmaktadır. Hasta bazı objeleri ya yanlış adlandırmakta ya da bu objelerin fonksiyonunu belirtmekte zorluk yaşayabilir. Vizüospasyal algının bozulma sebebi daha çok görsel bilginin işleme hızı ve düzenlenmesindeki bozukluktan kaynaklanmaktadır ve daha hafif gözlenmektedir (49). Demans ve dil işlevlerinde bozukluk sık görülmemektedir. Hastalarda ağırlıklı olarak serbest hatırlama sorunu mevcuttur. Hastaların uzun süreli belleğinde (USB) ve çalışma belleğinde bozulmanın daha ön planda olduğu görülürken, kısa süreli belleğin (KSB) de etkilendiği görülmüştür. Hastaların serbest hatırlama süreci bozulmuş olsa da tanıma yaparak hatırlama süreci korunmuştur (34, 35, 50). Önceden yapılan çalışmalarda MS hastalarında görülen geri çağırma sorununun bellek için temel bir bozukluk olduğu düşünülürken son zamanda yapılan çalışmalara göre MS hastalarının yeni bilgiyi öğrenemeden ziyade, öğrenme yapabilmeleri için daha fazla denemeye ihtiyaçlarının olduğunu göstermiştir. Ayrıca öğrenme yapabilen hastanın bilgiyi sağlıklı kişiler gibi belleğinde tutabildiği görülmüştür (50).

MS hastalarında görsel ve işitsel işlevlerdeki dikkatin bozulması ve bilgi işlenmesinde gecikme bilinmektedir (51). Fakat hastaların bilgi işleme sürecinin yavaşlamasının nedeni hemisferler arasında sağlanan bilgi transferinin yavaşlamasıdır (33).

MS'de görülen diğeri bir kognitif bozulma da yürütücü işlevlerde görülmektedir. MS hastalarında verbal akıcılık, strateji oluşturma ve planlama yapma gibi yürütücü işlevlerinde bozukluklar bildirilmiştir (52).

Ayrıca son yıllarda MS'de kortikal varyant kavramı ortaya çıkmıştır. Yapılan bir çalışmada araştırmacılar unutkanlık şikâyeti ile başvuran hastaların kognitif değerlendirmelerini yapmışlar ve yapılan değerlendirmelerin sonucunda hastaların kognitif fonksiyonlarının bozulduğunu saptamışlar. Daha sonrasında sadece unutkanlık şikâyeti ile bu başvuran bu hastalara ileri tetkikler yapıldığında ise bu hastaların MS tanısı aldığını bildirmiştir (53). Zarei ve arkadaşları buna dayanarak nöropsikiyatrik bulgu ve kognitif bozulmanın MS hastalığının ilk ve tek belirtisi olabileceğini savunmuşlardır. Bu iddialarını da hastaların nörogörüntülemelerinde saptadığı kortikal atrofi ve beyaz cevher lezyonlarının varlığı ile güçlendirmişlerdir. Fakat yine de kortikal varyant kavramının kesinlik kazanabilmesi için çalışmaların artması gerekmektedir (33).

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

MS'in temel patolojisinden sorumlu periventriküler beyaz cevherdeki demiyelinizan plaklar kognitif bozulmalarının da sebebidir. Demiyelinizan plaklar dışında üzerinde durulan başka bir sebepten varlığında geri dönüşümsüz nörolojik hasarla ilişkilendirilen aksonal kayıptır. Bu fiziopatolojik değişiklikler dışında kognitif etkilenimi olan MS'lilerin postmortem doku örneklerinde MRG'de tanımlanamayan kortikal ve derin gri cevher lezyonlar gösterilmiştir (54). Henüz yeterli kanıt olmamakla birlikte aksonal kayıp, demiyelinizasyon, gri cevherdeki plaklar ve neokortikal atrofinin fiziopatolojiden sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir (33). Kognitif etkilenmenin, MRG'deki T2 lezyon yükü ile paralellik gösterdiği görülen çalışmalar vardır (55). Yapılan bir çalışmada MS hastalarının MRG görüntülemelerinde görülen atrofi objektif tanımlayıcı ölçümlerle değerlendirilmiş ve kognitif bozulmanın santral atrofi ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (56). Manyetizasyon transfer (MT) yöntemiyle çekilen sekanslarda normal görünümlü olan beyin dokusunda anlamlı farklılık gösteren hasar tespit edilmiştir (57). MS hastalarında pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılmış çalışmalarda ise, frontal disfonksiyonu olanlarda bilateral prefrontal, inferior parietal korteks ve bazal ganglialarda hipoperfüzyon ve bellek etkilenimi olanlarda bilateral hipokampus ve sol talamusunda hipoperfüzyon görülmüştür (58).

### **2.2.3. MS’de Depresyon ve Kognitif Bozukluk**

Emosyonel durum ve kognitif fonksiyonlar, birçok nörolojik hastalıkta etkilenmektedir. Çalışmalara göre kognitif fonksiyon bozukluğu (KFB) ve depresyon birbiriyle ilişkilidir. Rao yapmış olduğu çalışmasında, Depresyonun KFB gelişiminde nedensel bir faktör olmayacağını gözlemlemiştir (59). Bunun aksine şiddetli depresyonu olan orta ve daha yaşlı bireylerde depresyon ve KFB’nin ilişkili olduğu gösterilmiştir (60). Yapılan çalışmalarda depresyon ve KFB arasındaki ilişkinin en iyi çalışma hafızası ve bilgi işleme hızı ilişkisinde olduğu görülmüştür ve orta şiddette olan depresyonun çalışma hafızası, bilgi işleme hızı ve yürütücü fonksiyonları etkilenebileceği öne sürülmüştür (61). Depresyonun sağaltılmasıyla kognitif fonksiyonlarda da düzelme olabileceği yönünde çalışmalar da mevcuttur (62).

Depresyon ve intihar sıklığı MS olgularında normal popülasyona göre daha sık görülmektedir ve farklı çalışmalarda oranlar %37-54 arasında bildirilmiştir (61). Depresyonun kognitif fonksiyonlar üzerindeki direkt olmayıp ancak depresyonun varlığı durumunda dikkati, dikkati sürdürme becerisini ve konsantrasyonu etkileyerek bellekte bozulmaya neden olmaktadır (61). Ayrıca MS’de ortaya çıkan kognitif bozulmalarda genetik faktörlerin rolü olup olmadığı araştırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada erkek MS hastalarında APOE4 alleli taşıyıcılığının kognitif fonksiyonların bozulma riskini arttırdığı görülmüştür ancak bu konuda yapılmış yeterli çalışma yoktur (45).

### **2.2.4. MS’de Görülen Kognitif Bozulmanın Tanı ve Tedavisi**

MS hastalarında kognitif bozulma sık görülmesine rağmen diğer semptomlar kadar özrürlük yaratmaması ve özellikle hastalığın ilk zamanlarında hastanın günlük işlevselliğini belirgin biçimde etkilememesi nedeniyle sorulmadığı takdirde gözden kaçabilir. MS hastalarında kognitif etkilenme hastanın kendisi veya ailesi tarafından dile getirilebilir. Bunun dışında görüntülemelerinde tespit edilen serebral atrofi, hastanın öykü vermesinde zorlanma yaşaması, önerilen tedavilere uymaması, günlük yaşamında ve işte zorlanması, kontrollerini aksatması, antidepresanlarla tedavi edilmesine rağmen düzelme sağlanamayan depresyonunun varlığı ve nöropsikolojik değerlendirmede kognitif etkilenmenin saptanması da hastanın kognitif fonksiyonlarında bozulmasının olduğunu işaret eden durumlardır. Konu ile ilgili tedavi protokolleri, henüz sınırlı olmakla birlikte kognitif bozukluğu olan hastalara koruyucu ve semptomatik tedavi verilmektedir (33).

MS'de görülen kognitif bozukluğun tanı ve tedavisine yönelik literatürde pek çok çalışma vardır. Ancak buna rağmen henüz kesin sonuç alınan bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. MS'de yeni lezyon oluşumunu ve relapsları önlemek için immünmodülatör tedaviler kullanılmaktadır. Bu tedaviler, hastanın semptomlarının tedavisini sağlamakla birlikte aynı zamanda hastanın kognisyonundaki bozulmaları da tedavi etmektedir. Bu nedenle koruyucu tedavi kullanmak interferon beta-1a, interferon beta-1b ve glatiramer asetat kullanımı önemlidir taşımaktadır. Antidepresan ilaçlarla depresyonun tedavisi ve amantadin, pemolin ve modafinil gibi ajanlarla yorgunluğun tedavisi de faydalı olabilir (33, 63, 64). Yapılan bir çalışmada 4 hastaya intravenöz fizostigmin (kolinesteraz inhibitörü) verilmiş ve hastaların sözel belleklerinde düzelme olduğu görülmüştür (65). Yine başka bir çalışmada bu kez 8 hastaya oral fizostigmin verilmiş ve hastaların kognitif fonksiyonları ve sözel hafızalarında olumlu değişiklikler tespit edilmiştir (66). Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalar da mevcuttur. Grene ve arkadaşları 17 MS hastasına, 12 hafta süren bir çalışma yapmışlardır. Hastalara ilk 4 hafta 5mg/gün ve sonrasında 10 mg/gün donepezil vermişlerdir. Hastaların 12 hafta sonunda yapılan nöropsikolojik değerlendirmelerinde dikkat, bellek ve yürütücü işlev fonksiyonlarında anlamlı düzelme saptamışlardır (67). Buna benzer sonuçlanan bir başka çalışma da donepezil ile yapılmış ilk plasebo kontrollü, çift kör çalışmadır. 69 MS hastasına 24 hafta boyunca 10 mg/gün donepezil verilmiştir. Sözel öğrenmede ve bellek testlerinde plaseboya göre anlamlı farklılık izlenmiştir (68). Bunların aksine günlük 10 mg dozunda 24 hafta boyunca hastalara uygulanan donepezil tedavisinde, hasta grubunda plaseboya göre bir fark saptanmamıştır (69). Memantin, ginkgobiloba ve rivastigmin gibi ilaçların MS'de görülen kognitif fonksiyonlardaki bozulmaya fayda sağlamadığı yönünde literatür bilgisi mevcuttur (70).

Halen günümüzde MS'de görülen kognitif disfonksiyonları gidermeye yönelik özelleşmiş bir ilaç tedavisi olmamasına rağmen, bellek, dikkat gibi bazı semptomların tedavisi için uygun hastalarda rehabilitasyon programları ve psikoterapi gibi nonfarmakolojik yaklaşımlar da mevcuttur (33, 63, 64). Günümüzde Kognitif rehabilitasyonun olumlu sonuçları bildirilmektedir (71). Kognitif rehabilitasyon programlarında psikoterapi, meslek terapileri ve kognitif terapi yaklaşımları ile hastaların dikkat, bellek, yürütücü işlevlerin tedavisi ve becerilerin geliştirilmesi, günlük yaşam aktivitelerinin planlanması, dikkati odaklayabilmesi, ailesinin eğitimi gibi konularda hastalara destek sağlanmaktadır. MS de kognitif rehabilitasyonun etkileri de tartışılmaktadır. Bu programlar ile özellikle öğrenme ve bellek işlevlerinde düzelme olduğu bulunmuştur (72). Kognitif rehabilitasyon programının,

hastane ortamında bilgisayar destekli olarak uygulanabilmesinin yanında hastanın evinde de program CD'si ile hastalar tarafından uygulanabilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışma sonucunda dikkati sürdürme, çalışma belleği, bilgi işleme hızı, sözel akıcılık ve sözel öğrenme de anlamlı derecede iyileşme gözlenmiştir. Fakat uygulanan rehabilitasyon programlarının vizyospasyal öğrenme üzerinde bir değişiklik yapmadığı da görülmüştür (73).

MS'de kognitif disfonksiyonun tedavisi üzerine belirlenmiş ortak bir farmakolojik tedavi yönteminin bulunmaması klinisyenleri bilişsel rehabilitasyon programlarına yöneltmiştir. Ancak bilişsel rehabilitasyon ülkemizde nadir verilen sağlık hizmetleri arasında olması sebebiyle çok sayıda hastaya ulaşım sağlayamamaktadır. İlerleyen zamanlarda nöropsikolojik değerlendirmelerin her hastaya uygulanması, farmakolojik tedavi ile beraber rehabilitasyon programlarının yaygınlaşması, alandaki çalışmaların artması tüm bunlar için de psikologlar, psikiyatristler ve nörologlardan oluşan tedavi ekiplerinin interdisipliner yaklaşımı benimsemesi gerekmektedir.

#### **2.2.5. MS Hastalarının Kognitif Fonksiyonlarını Değerlendirmede Kullanılan Testler**

MS hastalarında kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi için performanslarının ölçüleceği kapsamlı nöropsikolojik değerlendirme bataryaları kullanılmaktadır. Bu testlerle birlikte hastanın kognitif durumunun tespiti, takibi ve tedavisinin etkinliği hakkında objektif veri elde edilmektedir. Testlerin yüksek ücretli ve uzun süreli oluşu nedeniyle nöropsikologlar son birkaç yıldır daha kısa, pratik ve ucuz bataryalar geliştirmeye çalışmaktadır (74). Günümüzde MS hastalarında kognitif bozuklukları belirlemek ve takip için yaygın olarak kullanılan bataryalar aşağıdaki gibidir:

**1-** Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS); MS Merkezi Konsorsiyumu tarafından geliştirilmiştir. Uygulaması 90 dk sürer. Alanda kullanılan en uzun bataryadır. Çalışma belleği, bilgi işleme hızı, görsel öğrenme ve görsel bellek, sözel öğrenme ve sözel bellek alanlarını ölçen alt testleri mevcuttur. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test-II (CVLT-II), Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BMVT-R), Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS), Judgement Line Orientation (JLO), Controlled Oral Word Association Test (COWAT) alt testlerinden oluşmaktadır (75).

2- Kısa Tekrarlanabilir Batarya (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests; BRB-N); Rao ve ark. tarafından geliştirilen ve yaygın olarak kullanılan değerlendirme bataryasıdır. Uygulaması 30 dk sürmektedir. Sözel öğrenme, sözel bellek, görsel öğrenme, görsel bellek, çalışma belleği, sözel akıcılık, bilgi işleme hızı becerilerini ölçen alt testleri içermektedir. Kullanılan alt testleri SDMT, PASAT, Selective Reminding Test (SRT), Spatial Recall Test (SPART), Word List Generation (WLG)'dir (41, 76).

3- MS için Kısa Uluslararası Bilişsel Değerlendirme Bataryası (Brief International Cognitive Assessment for MS; BICAMS); uygulama süresi yaklaşık 15 dakikadır. Pek çok ülkede bu testin ulusal formu geliştirilmeye çalışılmaktadır. Kullanılan alt testleri SDMT, CVLT-II, BMVT-R'dir (77).

-Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD; Montreal Cognitive Assessment; MOCA); MOCA, dikkat, yürütücü işlevler, bellek, görsel ve mekânsal beceriler, dil, soyut düşünme, aritmetik alanlarında değerlendirme yapmaktadır. Alınabilecek puan maksimum 30'dur. Kognitif fonksiyon bozukluğu denilebilmesi için sınırı 21/30 'dur. 2013 yılında Aksoy ve ark. yaptığı çalışmayla MOCA, MS tanılı hastalarda da güvenle kullanılabilceği ortaya konmuştur (63).

-Otomatik Nöropsikolojik Değerlendirme Ölçeği (Automated Neuropsychological Assessment Metrics; ANAM); Department of Defense ve Department of Veterans Affairs araştırmacıları tarafından geliştirilmiştir. Kognitif disfonksiyonla beraber motor fonksiyonları da değerlendiren 40 testten oluşmaktadır. Bu testler bilgi işleme hızı, bellek, hafızadan hesaplama, motor hız, problem çözme, psikomotor hız, reaksiyon süresi ve nedenselleştirmeyi ölçmektedir (78).



### 3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği MS polikliniğinde takip edilen ve Mc Donald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olan 50 MS hastası ve 50 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri;

- En az 1 yıllık MS tanısı almış olmak,
- 18-65 yaş aralığında olmak,
- En az ilkokul mezunu olmak iken

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- MS tanısı kesin olmayan hastalar
- 1 yıldan daha az süreli MS hastası olmak,
- İlkokuldan daha az eğitim seviyesine sahip olmak, başka nörolojik hastalığının olması,
- Yaşının 18-65 aralığı dışında olması

Kontrol grubunun çalışmaya alınma kriterleri;

- Kişilerin herhangi bir nörolojik hastalığının olmaması
- En az ilkokul mezunu olması
- Yaşının 18-65 aralığında olmasıdır.

Çalışmaya alınan hastaların hastalık öyküsü ve sosyodemografik özellikler saptandı. Her hastaya; PASAT, Bender-Gestalt Testi, SDMT, Beck depresyon testi (BDI) uygulandı.

1) Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT): Bu test, bilginin ilerleme hızı ve dikkat gücünü ölçmektedir (79). Bu testte hastalar bir teybe kaydedilmiş, belli sıradaki 61 numarayı dinler. Her 3 saniyede 1 numara gelir. Hastalar ilk numarayı öğrenirler, rapora cevap vermek için, sonra diğer numaraları bir önceki numaralara eklerler. Maksimum 60 doğru cevap vardır.

2) Symbol Digit Modalities Test (SDMT): Bu test algılanabilir gidişi ve dikkati ölçer (80). Hastalara üstte sembol altta ise rakam olan bir form ve formu incelemeleri için 90 saniye süre verilir. Daha sonra hastalara sadece semboller verilerek bunları numaralandırmaları istenir. Skor ise 90 saniye sonundaki doğru numaralandırma ile bulunur

3) Bender-Gestalt Testi: Test, 1938 yılında Bender tarafından geliştirilmiştir. Yetişkinlerde ve çocuklarda vizüel algı, vizüel motor fonksiyonlarını değerlendirme becerilerini değerlendirmede kullanılan psikolojik bir testtir (81). Test, 9 şekilden oluşmaktadır. Uygulanan kişiye temiz bir A4 kâğıt verilerek kişiden görmüş olduğu şekilleri çizmesi istenir. Örnek şekilden sonra hastanın testteki tüm şekiller bitene kadar süre tutulur. Testin değerlendirmesi çizmiş olduğu her şeklin tek tek hata puanlarının hesaplanmasıyla yapılır.

4) Beck Depresyon Testi (BDI): Hastanın algıladığı depresif belirtileri nicel olarak değerlendirmek ve hastanın depresyonunu daha çok bilişsel açıdan belirlemek amacıyla 21 cümle grubundan oluşan ve hastanın kendisinin doldurması istenen bir ölçek olarak Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiştir. Kısa olduğu ve nörolojik semptomlarla karışmadığı için MS hastalarında' depresyon taraması için önerilmektedir (82). Hasta; sorulan sorulara hayatındaki sıklık derecesine göre 0 ile 3 arasında puan verir. Puanlar toplanır ve toplam puana göre depresyon şiddeti belirlenir. Buna göre;

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

Çalışmamızda 12 ve üzeri puan alanlar hastalar, depresyon grubunu oluşturdular.

Çalışmamızda SPSS 24.0 istatistik programı kullanılmıştır. Verilerin analizinde; t Testi, Mann-Whitney U Testi, ve Ki-Kare ( $\chi^2$ ) Testi kullanıldı ve  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi. Bu testlerin yanı sıra Pearson Kolerasyon Testi kullanıldı ve burada da  $p < 0.01$  değeri anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Mc Donald kriterlerine göre kesin multipl skleroz tanısı alan 38 (%76) kadın, 12 (%24) erkek toplam 50 hasta ve 36 (%72) kadın, 14 (%28) erkek toplam 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. Katılımcıların 74'ü (%74) kadın, 26'sı (%26) erkekti. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı**

	Kadın		Erkek		P
	N	%	N	%	
<b>Hasta</b>	38	76.0	12	24.0	<b>0.648</b>
<b>Kontrol</b>	36	72.0	14	28.0	

Hastaların yaş ortalaması  $34.44 \pm 8.36$  ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması  $36.6 \pm 11.5$ 'ti. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 4.2.).

**Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Dağılımı**

	N	$\bar{x} \pm SD$	P
<b>Hasta</b>	50	$34.4 \pm 24.0$	<b>0.766</b>
<b>Kontrol</b>	50	$36.6 \pm 28.0$	

Ortalama hastalık süresi  $7.04 \pm 4.74$  yıl ve minimum 1 yıl ile maximum 25 yıl olarak bulundu (Tablo 4.3.).

**Tablo 4.3. Hastaların Hastalık Süresine Göre Dağılımı**

N	Min-Max	$\bar{x} \pm SD$
50	1 – 25	$7.04 \pm 4.74$

Depresyon oranı multipl skleroz hastalarında % 46 ve sağlıklı kontrollerde %30 olarak çıktı. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 4.4.)

**Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Depresyon Dağılımı**

	Var		Yok		P
	N	%	N	%	
<b>Hasta</b>	23	46.0	27	54.0	<b>0.099</b>
<b>Kontrol</b>	15	30.0	35	70.0	

Eğitim düzeyi karşılaştırıldığında hastaların %34'ü ilköğretim, %24'ü ortaöğretim ve %42'si yükseköğretim düzeyindeyken, kontrol grubunun %28'i ilköğretim, %30'u ortaöğretim ve %42'si yükseköğretim düzeyinde çıktı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.5.).

**Tablo 4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Eğitim Düzeyi Dağılımı**

	İlköğretim		Lise		Yükseköğretim		P
	N	%	N	%	N	%	
<b>Hasta</b>	17	34.0	12	24.0	21	42	<b>0.732</b>
<b>Kontrol</b>	14	28.0	15	30.0	21	42	

Kontrol grubu ve hastaların testlerinden elde edilen sonuçların birbirleriyle kolerasyonu bakıldı. Kontrol grubunun PASAT ve SDMT puan ortalamaları hasta grubuna göre daha yüksek olup bu sonuçlar anlamlı bulundu. Fakat kontrol ve hasta grubu Bender Gestalt Testi-Süre ve Bender Gestalt Testi-Hata puan ortalamaları bakımından kıyaslandığında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık bulunamadı (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Testleri Arasındaki Dağılım**

	Hasta $\bar{x} \pm SD$	Kontrol $\bar{x} \pm SD$	P
<b>PASAT</b>	33.08 ± 12.22	38.46 ± 13.04	<b>0.036*</b>
<b>SDMT</b>	41.14 ± 15.11	46.36 ± 13.34	<b>0.031*</b>
<b>Bender Gestalt Testi -Hata</b>	28.94 ± 15.82	26.08 ± 12.75	<b>0.436</b>
<b>Bender Gestalt Testi -Süre</b>	272.74 ± 109.76	243.10 ± 80.49	<b>0.241</b>

\*p<0.05

Hastaların cinsiyetine göre testlerin birbirleriyle ilişkisine bakıldığında PASAT, erkeklerde kadınlara göre anlamlı bulundu (Tablo 4.7.)

**Tablo 4.7. Kadın ve Erkek Hastaların Testleri Arasındaki Dağılımı**

	<b>Kadın</b> $\bar{x} \pm SD$	<b>Erkek</b> $\bar{x} \pm SD$	<b>P</b>
<b>PASAT</b>	22.99 ± 12.25	33.46 ± 9.98	<b>0.030*</b>
<b>SDMT</b>	25.49 ± 10.99	25.54 ± 24.41	<b>0.991</b>
<b>Bender Gestalt Testi -Hata</b>	24.34 ±16.11	29.17 ± 14.98	<b>0.829</b>
<b>Bender Gestalt Testi -Süre</b>	25.25 ± 104.01	26.29 ± 130.34	<b>0.317</b>
<b>Hastalık Süresi</b>	25.62 ± 61.03	25.13 ± 51.50	<b>0.918</b>

\*p&lt;0.05

Hasta grubunda hastalık süresi ve testlerin aralarındaki kolerasyon değerlendirildi. PASAT ve SDMT testleri arasında doğru orantılı anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r:0,419; p<0,01). SDMT ile Bender Gestalt Testi-Süre arasında ters orantılı anlamlı ilişki bulunmuştur (r:-,317; p<0,01). Yine SDMT ile Bender Gestalt Testi-Hata arasında ters orantılı anlamlı ilişki bulunmuştur (r:-,379; p<0,01). Bender Gestalt Testi-Süre ve Bender Gestalt Testi-Hata arasında ise doğru orantılı anlamlı ilişki bulunmuştur (r:,290; p<0,05) (Tablo 4.8.)

**Tablo 4.8. Hasta Grubunda Hastalık Süresi ve Testlerin Kolerasyonu**

		<b>PASAT</b>	<b>SDMT</b>	<b>Bender Gestalt Testi - Hata</b>	<b>Bender Gestalt Testi - süre</b>	<b>Hastalık Süresi</b>
<b>PASAT</b>	<b>r</b>	1	<b>0.419**</b>	-0.139	-0.227	-0.053
	<b>P</b>		<b>0.002</b>	0.334	0.113	0.714
<b>SDMT</b>	<b>r</b>		1	<b>-0.379**</b>	<b>-0.371**</b>	-0.132
	<b>P</b>			<b>0.007</b>	<b>0.008</b>	0.359
<b>Bender Gestalt Testi -Hata</b>	<b>r</b>			1	<b>0.290*</b>	0.132
	<b>P</b>				<b>0.041</b>	0.362
<b>Bender Gestalt Testi -Süre</b>	<b>r</b>				1	0.062
	<b>P</b>					0.667
<b>Hastalık Süresi</b>	<b>r</b>					1
	<b>P</b>					

\*p &lt; 0.01

\*p &lt; 0.05

## 5. TARTIŞMA

MS hastalarında kognitif fonksiyonlarda bozulma sık görülmektedir. İlk kez Jean Martin Charcot tarafından 1877 yılında bahsedilmiştir (21). Kognitif disfonksiyon tüm MS alt tiplerinde ve hastalığın her safhasında görülebilmektedir (34). Kognitif disfonksiyonun olağan seyri hakkında çok şey bilinmemektedir. Kognitif kötüleşme konusunun araştırıldığı çalışmalar yetersizdir. Hastaların hastalık süresi, hastalığın alt tipleri, hastalığın evresi gibi farklı sebepler de kognitif disfonksiyonun seyrini değiştirdiğinden araştırmacıların yorum yapmasını zorlaştırmaktadır (35). Daha kesin bilgilere ulaşmak adına tüm dünyada hala birçok çalışma yapılmaktadır.

Biz de İnönü Üniversitesi Nöroloji AD MS polikliniğinde takip edilen hastalarımızın kognitif fonksiyonlarını; literatürde en çok bakılan PASAT ve SDMT'nin yanı sıra Bender-Gestalt Testi ile değerlendirdik. Literatüre baktığımızda MS hastalarının kognitif değerlendirmesinde PASAT ve SDMT testi sıklıkla kullanılan bir testtir. Bu iki test neredeyse tüm MS hastalarını değerlendirme bataryalarında alt testlerden biri olarak kullanılmaktadır (41, 75, 76). Bu testlere ek olarak literatürde MS hastalarının kognitif fonksiyonlarının değerlendirmesi amacıyla kullanımına rastlamadığımız Bender Gestalt Testi'ni kullandık. Çalışmamıza 38'i kadın, 12'si erkek olmak üzere 50 MS hastası ile 36'sı kadın, 14'ü erkek olmak üzere 50 sağlıklı kişi olmak üzere toplamda 100 kişi katıldı.

Emosyonel durum ve kognitif fonksiyonların birçok nörolojik hastalıkta birlikte etkilendiği ve depresyonun kognitif fonksiyonları bozduğu bilinmektedir. (60, 61). Multipl skleroz tanısı alan hastalarda da depresyon sıklıkla görülmektedir (83). MS hastalarında depresyon tanısı koymak için belirlenen standart bir test olmayıp araştırmacılar arasında da bu konuda görüş birliği yoktur. Aikens ve ark. MS hastalarında depresif semptomları değerlendirmek için Beck Depresyon Envanterini (BDI) tavsiye etmişlerdir (84). Bu nedenle çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının psikiyatrik muayenesinin yapılmasının yanı sıra katılımcılara BDI verilerek katılımcıların depresyon durumunu objektif bir testle de değerlendirdik.

Hastalarımızın depresyon oranı teste göre hastalarda % 46 ve sağlıklı kontrollerde %30 olarak değerlendirdik. Soyuer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu oran %21.4

olarak belirlenmiştir (85). Çalışmamızda depresyon açısından multipl skleroz hastaları ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı bir fark saptayamadık.

Yapılan bir çalışmaya göre depresyonu olan ve olmayan multipl sklerozlu hastalar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi bakımından fark bulunamamıştır (86). Bir başka çalışmada ise MS hastalarında cinsiyet ve hastalık süresinin kognitif fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan gruplarda fark göstermediği ancak hastaların yaşı arttıkça kognitif fonksiyonlarda bozulmanın arttığı da görülmüştür (87). Biz de çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarını yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve depresyon bakımından birbirleriyle olan kolerasyonuna baktık fakat aralarında anlamlı bir fark bulamadık.

PASAT bölünmüş dikkati, bilgi işleme hızını, çalışma belleğini ve yürütücü işlevleri ölçen kompleks bir testtir (88, 89). SDMT' de dikkat, konsantrasyon ve bilgi işleme hızını ölçmektedir (90). PASAT testinde hastanın aritmetik bilgiye sahip olması gerekmektedir. SDMT ve Bender-Gestalt Testlerinde de eğitim düzeyinin test performansını etkileyeceği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada SDMT testini tamamlayan hastaların %13.1'inin PASAT'ı tamamlayamadığı ve bunun nedenlerinden birinin de eğitim düzeyinin düşük olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (91). Çalışmamızda hastaların %34'ü ilköğretim, %24'ü ortaöğretim ve %42'si yükseköğretim ve kontrol grubunun %28'i ilköğretim, %30'u ortaöğretim ve %42'si yükseköğretim düzeyinde çıkmıştı. Hasta ve sağlıklı kontroller eğitim bakımından karşılaştırıldıklarında yine aralarında anlamlı bir fark bulamadık.

Kontrol grubu ve hastaların testlerinden elde edilen sonuçların birbirleriyle kolerasyonuna bakıldı. PASAT ve SDMT puanlarını sağlıklı kontrol grubunda multipl skleroz hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Literatürde multipl skleroz hastalarının kognitif işlevlerinin sağlıklı grupla kıyaslandığında sağlıklı grubun multipl skleroz hastalarından daha yüksek performans (yüksek puan) gösterdikleri yönünde çalışmalar mevcuttur (91). Bu nedenle, sağlıklı grubun PASAT ve SDMT'den almış oldukları puanların hastaların bu testlerden almış oldukları puanlarla kolerasyonuna bakıldığında sağlıklı grubun hasta gruba göre puanının daha yüksek çıkması çalışmamızdan beklenen bir sonuçtur. Bender Gestalt Test-Süre ve Bender Gestalt Test-Hata sonuçlarının kolerasyonuna bakıldığında ise istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık bulamadık.

Çalışmamızda MS hastalarının cinsiyetleri bakımından testlerden aldıkları puanlar arasındaki kolerasyona bakıldığında ise sadece PASAT'da erkek hastaların test puanlarının, kadın hastalarinkinden daha yüksek olduğu yönünde anlamlı bir ilişki bulduk. Çalışmamızdan

çıkan hastaların cinsiyetinin PASAT performansı üzerinde etkisi olduğu yönde bulgusunun aksine, literatürde cinsiyetin kognitif bozulmaya etki etmediği yönünde çalışmalar da mevcuttur (92). Çalışmamızda PASAT dışında SDMT, Bender Gestalt Testi-Süre, Bender Gestalt Testi-Hata testleri bakımından ise erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Çalışmamızda hasta grubunda hastalık süresi, PASAT, SDMT, Bender Gestalt Testi-Süre ve Bender Gestalt Testi-Hata sonuçlarının birbirleriyle kolerasyonuna baktık. Sadece PASAT ve SDMT arasında doğru orantılı anlamlı bir kolerasyonu olduğunu bulduk.

Literatürden farklı olarak çalışmamızda, multipl skleroz hastalarının kognitif değerlendirmesini yaparken Bender Gestalt Testini kullandık. Bu test 1938 yılında Bender tarafından geliştirilmiştir. Yetişkinlerde ve çocuklarda vizüel algı, vizüel motor fonksiyonlarını değerlendirme becerilerini değerlendirmede kullanılan psikolojik bir testtir. Bunun yanı sıra test organik beyin hasarını ölçmek için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmaların çoğu Bender Gestalt Testi'nin organik beyin hasarını ölçmek için kullanıldığı görüşündedir. Dolayısıyla araştırmacılar organik beyin hasarı olan hastaları şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıklardan ayırmak için yararlı olduğu görüşündelerdir (81). Daha önce sıklıkla psikiyatrik hastalıkların teşhisinde, nadiren de bazı nörolojik hastalıkların değerlendirmesinde kullanılan Bender-Gestalt Testi'ni multipl skleroz hastalarının değerlendirmesinde bildiğimiz kadarıyla ilk kez kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarına göre MS'de çok sık kullanılan SDMT ve PASAT testleri ile Bender Gestalt Testi (Süre-Hata) sonuçları arasında kolerasyon bulduk. SDMT ile Bender Gestalt Testi-Süre arasında ters orantılı anlamlı ilişki bulundu. SDMT performansı arttıkça Bender Gestalt Testi-Süre'nin azalması beklenen bir sonuçtur. Hastaların SDMT'den yüksek puan alması hastanın kognitif durumunun sağlıklı olduğunun göstergelerindedir. Kognitif yıkımın seviyesine göre SDMT puanında düşüş beklenmektedir. Aynı şekilde hastanın Bender Gestalt Testi-Süre'de de testi hızlı tamamlaması, hastanın kognitif olarak hızlı hareket edebildiğini ve iyi performans gösterdiğini işaret etmektedir. Dolayısıyla Bender Gestalt Testi-Süre performansının kısa olması yine SDMT performansının yüksek olmasıyla anlamlı derecede ilişkilidir.

Bunun yanı sıra SDMT ile Bender Gestalt Testi-Hata arasında da ters orantılı anlamlı ilişki bulunmuştur. Bender Gestalt Testi-Hata performansının düşük olması hastanın hata puanının düşük olması demek olduğundan ters yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yine aynı şekilde SDMT'nin Bender Gestalt Testi-Süre ile ilgili ilişkisinde olduğu gibi hastaların



SDMT'den yüksek puan alması ve Bender Gestalt Testi-Hata performansının düşük olması hastanın kognitif durumunun iyiliği ile ilişkilidir.

Bender Gestalt Testi-Süre ve Bender Gestalt Testi-Hata puanları arasında ise doğru orantılı anlamlı ilişki bulunmuştur. Hatasız ya da düşük hata puanına sahip kişilerin süre bakımından da Bender Gestalt Testi'ni daha kısa sürede tamamlamış olması arasındaki kolerasyon, bizlere BGT'de düşük hata puanına sahip kişilerin kognitif olarak hata puanı yüksek olan kişilerden daha iyi olduğunu gösterdi.

Çalışmamıza göre erkek hastaların PASAT ve SDMT 'de daha yüksek puan almışlardır. PASAT ve SDMT arasında doğru orantılı istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Yine Bender Gestalt Testi-Süre ve Bender Gestalt Testi-Hata arasında da doğru orantılı, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. SDMT ile Bender Gestalt Testi-Süre ve Bender Gestalt Testi-Hata arasında ters orantılı, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda MS'li hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve depresyon bakımından herhangi bir farklılık olmadığı görülmüştür. Hastalar arasında cinsiyet bakımından kıyas yapıldığında ise erkek hastaların PASAT ve SDMT 'de daha yüksek puan aldıkları görülmüştür. Çalışmamızda hasta grubunda hastalık süresi, PASAT, SDMT, Bender Gestalt Testi-Süre ve Bender Gestalt Testi-Hata sonuçlarının birbirleriyle ilişkisine bakıldı. PASAT ve SDMT arasında doğru orantılı istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Yani hastaların PASAT puanı arttıkça SDMT puanı da artmaktadır. Bender Gestalt Testi-Süre ve Bender Gestalt Testi-Hata arasında ise doğru orantılı, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Bender Gestalt Testi'ni daha kısa sürede tamamlayan hastaların daha az hata puanına sahip olduğu ve aynı şekilde bu testi uzun sürede tamamlayanların daha fazla hata puanına sahip oldukları görülmüştür. SDMT ile Bender Gestalt Testi-Süre arasında ters orantılı, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. SDMT ile Bender Gestalt Testi-Hata arasında ise ters orantılı istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Bu sonuca göre hastalar SDMT'de yüksek puan aldıkça, Bender Gestalt Testi'ni daha kısa sürede ve hata puanı düşük olarak tamamladığı görülmüştür. Bender Gestalt Testi literatürde MS hastalarının kognitif değerlendirmesinde bildiğimiz kadarıyla ilk kez kullanılmış olup, daha önce yaygın bir şekilde tüm dünyada kullanılan SDMT ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunması çalışmamızı diğer çalışmalardan farklı kılmaktadır. Fakat Bender Gestalt Testi'nin MS'li hastaların kognitif fonksiyonlarını değerlendirmesinde kullanılabilmesi için daha geniş popülasyonla yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M (Çeviren) Ankara, Güneş Kitabevi, 2006, 771-97
- 2- Eraksoy M, Akman DG. Merkez sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A. Emre ÖGE (editör). İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2004, 505-35
- 3- İdiman E. Demyelinizan hastalıklar: Oğul E. (Ed), Klinik Nöroloji, Nobel Güneş Yayınevi, 2002, 159-85
- 4- Vukusic S, Confavreux C. The natural history of multiple sclerosis. Cook SD, ed. Handbook of multiple sclerosis. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001, 433-47
- 5- Yüceyar N, Sağduyu A. Multipl skleroz'da tanı kriterleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2009, 2: 22-29
- 6- Nazlıel B. Multiple Sklerozda Etyopatogenez. In: Karakaş S. Kognitif Nörobilimler. 2. Baskı: Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2008, 630-1
- 7- Hahnel S. İnflammatory Diseases of the Brain. 2009, Springer
- 8- Lublin FD, Miller Aaron E. (Çeviri; Kurne A.) Multiple Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demyelinizan Hastalıkları. In: Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J. Neurology in Clinical Practice. 5. Baskı: Medikal Yayıncılık, 2008, 1590
- 9- Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. *Curr Opin Neurol* 2002, 15: 227-31
- 10- Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). Epidemiology and genetics. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. 2 ed. London: Martin Dunitz 2003, 31-33
- 11- İdiman E. Multipl skleroz'un immunopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2004, 2: 171-6
- 12- Eraksoy M, Akman-Demir G. Merkezi Sinir Sisteminin Myelin Hastalıkları. In: Öge A.E., Baykan B. Nöroloji .2.Baskı: Nobel Tıp Kitabevi, 2011, 603-29

- 13- İdiman F. Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004, 2: 161-256
- 14- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (edit), Francis GS, Duquette P, Antel JP. *Neurology in Clinical Practice, İnflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System*. 2. Baskı, Boston: Buttrworth Heinemann 1995, 1324-7
- 15- Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol* 1994, 57: 897-902
- 16- Adams RD, Victor M, Ropper AH. In "Principles of Neurology", *Multiple Sclerosis and Allied Demyelinative Diseases*. Part 4, 36. 6th. New York: McGraw- Hill. 1997, 908-10
- 17- Ropper AH, Brown RH. *Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases*. Adams and Victor's principles of neurology, 8th ed. New York: McGraw Hill Co 2005, 771-96
- 18- McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001, 50 (1): 121–7
- 19- Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of Neurology*. 2005, 58 (6): 840–6
- 20- Polman, Chris et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011, 69 (2): 292–302
- 21- Kraft GH, Cui JY. Multiple sclerosis. In: De Lisa JA (Ed). *Physical medicine and rehabilitation principles and practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005, 1753-69
- 22- Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006, 183-272
- 23- Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro MF, Ricchiuti L, et al. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 2006, 253: 1054-9

- 24- Koçer B, İrkeç C. Multiple Sklerozda Kognitif Bozukluklar ve Tedavisi. In: Karakaş S. Kognitif Nörobilimler. 2. Baskı: Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2008, 638-48
- 25- McDonald IR, Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald IR, Miller DH, Noseworthy J, Smith KJ, Wekerle H; editors. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. 4 th Edition. Churchill Livingstone Elsevier, 2006, 191-221
- 26- R, Kremenchutzky M, Rice GPA: The naturel history of multiple sclerosis. In: Freedman MS ed. *Multiple sclerosis and demyelinating diseases. Avences in Neurology Volume 98*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 2006, 1-15
- 27- Gilroy J. In *Basic Neurology*. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis. 2000, 199-223
- 28- Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol* 1993, 56: 1317-20
- 29- Lucas K, Houhlfeld R. Tolerance and Autoimmune Disease. New insights on immunological Tolerance Mechanisms. *The International MS Journal* 2000, 7: 41-50
- 30- Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005, 112: 463-8
- 31- Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990, 47: 98-104
- 32- Skegg K, Corwin PA, Skegg DC. How often is MS mistaken for a psychiatric disorder. *Psyc Med* 1988, 18: 733-6
- 33- Tuncer N. Multipl Sklerozlu Olgularda Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri* 2006, 26: 559-64
- 34- Lynch, SG, Parmenter, BA, Denney, DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005, 11: 469–76
- 35- Rogers, JM, Panegyres, PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007, 14: 919–27

- 36- Winkelmann A, Engel C, Apel A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008, 255: 309-10
- 37- Ellger T, Bethke F, Frese A, Luettmann RJ, Buchheister A, Ringelstein EB and Evers S. Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis: A cross-sectional study. *J Neurol Sci* 2002, 205: 35-40
- 38- Foong J, Rosewich L, Qaghebeur G, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol* 1998, 64: 529-32
- 39- Catalaa I, Fulton JC, Zhang X, et al. MR imaging quantitation of gray matter involvement in multiple sclerosis and its correlation with disability measures and neurocognitive testing. *AJNR American Journal of Neuroradiology* 1999, 20: 1613– 8
- 40- Amato, MP, Ponziani, G, Siracusa, G, Sorbi, S. Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology* 2001, 58: 1602–6
- 41- Rao SM, Leo GJ, Ellington L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II: Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991, 41: 692–6
- 42- Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Review* 1998, 8: 43–77
- 43- Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995, 132: 222–7
- 44- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008, 8: 1585-96
- 45- Savettieri G, Messina D, Andreoli V, Bonavita S, Caltagirone C, Cittadella R, Farina D. Gender-related affect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2004, 251 (10): 1208-14
- 46- Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychological Medicine* 1991, 21(1): 59-68

- 47- Rovaris M, Filippi M, Falautano M, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998, 50: 1601– 8
- 48- Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, Possa F, Martinelli V, Comi G, Filippi M, Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing– remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *Journal of the Neurological Sciences* 2002, 195: 103– 9
- 49- Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003, 16: 283-8
- 50- Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Natural history, Pathophysiology and Management. *CNS Drugs* 2002, 16: 445-55
- 51- Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martinez JM, Junqué C, Vendrell JM, et al. Multiple memory deficits in multiple sclerosis: exploring the working memory system. *Arch Neurol* 1988, 45: 607-10
- 52- Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, et al. Executive function in multiple sclerosis: the role of frontal lobe pathology. *Brain* 1997, 120: 15-26
- 53- Zarei M, Chandran S, Compston A, Hodges J, Cognitive presentation of multiple sclerosis: Evidence for a cortical variant. *J Neurol* 2003, 250: 872-7
- 54- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Bab JS, Kolson DL, McGowan JC. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001, 22: 470-5
- 55- Van Buchem MA, Grossman RI, Armstrong C, Polansky M, Miki Y, Heyning FH, et al. Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 1998, 50: 1609-17
- 56- Benedict R, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004, 61: 226-30

- 57- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988, 45: 435-7
- 58- Paulesu E, Perani D, Fazio F, Comi G, Pozzilli C, Martinelli V, et al. Functional basis of memory impairment in multiple sclerosis: A[18F]FDG PET study. *Neuroimage* 1996, 4: 87-96
- 59- Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995, 8: 216-20
- 60- Elliott R. The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends Cogn Sci* 1998, 2: 447-54
- 61- Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *J Clin Neuropsych* 1999, 13: 434-46
- 62- McCabe MP, McKern S, McDonald E. Coping and psychological adjustment among people with multiple sclerosis. *J Psychosom Res*; 2004, 56: 355-61
- 63- Aksoy, S., Timer, E., Mumcu, S., Akgün, M., Kivrak, E. ve Necioğlu-Örken, D. Multipl Sklerozda Bilişsel Etkilenmenin MOBİD Ölçeği İle Taranması. *Türk Nöroloji Dergisi* 2013, 19: 52-55
- 64- Özakbaş, S. Multipl Sklerozda Semptomatik Tedavi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011, 48 (2): 83-89
- 65- Leo GJ, Rao SM. Effects of intravenous physostigmine and lecithine on memory in multiple sclerosis: Report of a pilot study. *J Neurol Reh* 1988, 2: 123-9
- 66- Unverzagt FW, Rao SM, Antuono PG. Oral physostigmine in the treatment of memory loss in multiple sclerosis. *J Clin Neuropsych* 1991, 13: 74
- 67- Greene YM, Tariot PN, Wishart H. A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psych* 2000, 20: 350-6
- 68- Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004, 63: 1579-85



- 69- Krupp, LB., Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, WF., Pai, LY., Muenz, LR., Benedict, RHB., Goodman, A., Rizvi, S., Schwid, SR., Weinstock-Guttman, B., Westervelt, HJ. ve Wishart, H. Multicenter Randomized Clinical Trial Of Donepezil For Memory Impairment In Multiple Sclerosis. *Neurology* 2011, 76 (17): 1500-7
- 70- Rubin, SM. Management Of Cognition And Fatigue. *Disease-a-Month* 2013, 59: 269-72
- 71- Birnboim S, Miller A. Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. *Multiple Sklerosis Journal* 2004, 10 (1): 67-73
- 72- Chiaravalloti, ND. DeLuca, J., Moore, NB. ve Ricker, JH. Treating Learning Impairments Improves Memory Performance In Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *Multiple Sclerosis* 2005, 11(1): 58-68
- 73- Güçlü-Altun, İ., Kırbaşı, D., Altun, DU., Soysal, A., Sütlaşı, PN., Yandım-Kuşçu, D., Behrem-Gayır, N., Arslan, E., Topçular, B. Relaps Ve Remisyonlarla Seyreden Multipl Skleroz Olgularında Bilişsel Rehabilitasyonun Etkileri. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2015, 52: 174-9
- 74- Wallin, MT., Wilken, JA., Kane, R. Cognitive Dysfunction In Multiple Sclerosis: Assessment, Imaging And Risk Factors. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 2006, 43(1): 63-72
- 75- Benedict, RH., Fischer, JS., Archibald, CJ., Arnett, PA., Beatty, WW., Bobholz, J., Chelune, GJ., Fisk, JD., Longdon, DW., Caruso, L., Foley, F., LaRocca, NG., Volwes, L., Weinstein, A., DeLuca, J., Rao, SM. ve Munschauer, F. Minimal Neuropsychology Assessment Of MMS Patients: A Consensus Approach. *The Clinical Neuropsychologist* 2002, 16 (3): 381-97
- 76- Portaccio, E., Stromillo, ML., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., Battaglini, M., Giorgio, A., Bartolozzi, ML., Guidi, L., Sorbi, S., Federico, A., Amato, MP., De Stefano, N. Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology* 2009, 73: 498-503
- 77- Langdon, DW. Amato, MP., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Frederikson, S., Hamalainen, P., Hartung, HP., Krupp, L., Penner, IK., Reder, AT. ve Benedict, RH. Recommendations For A Brief International Cognitive Assessment For Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multipl Sclerosis* 2012, 18: 891-8

- 78- 109- Wilken, JA., Kane, R., Sullivan, CL., Wallin, M., Usiskin, JB., Quig, ME., Simsarian, J., Saunders, C., Crayton, H., Mandler, R., Kerr, D., Reeves, D., Fuchs, K., Manning, C. ve Keller, M. The Utulity Of Computerized Neuropsychological Assessment Of Cognitive Dysfunction In Patients With Relapsing-Remitting Multipl Sclerosis. *Multipl Sclerosis* 2003, 9 (2): 119-27
- 79- Rao SM. A manual for the brief, repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. Cognitive Function Study Group, *National Multiple Schlerosis Society* 1991
- 80- Benedict RH, Duquin JA, Jurgensen S, Rudick RA, Feitcher J, Munschauer FE, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Mult Scler* 2008, 14: 940-6
- 81- Bender, L: A visual-motor Gestalt test and its clinical use. Amercan Orthopsychiatric Association Monograph Series Number 3. New York: *American Orthopsychiatric Association* 1938,
- 82- Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2003, 9: 393-6
- 83- Feinstein A, Feinstein K. Depression Associated With Multiple Sklerosis Looking Beyond Diagnosis to Symptom Expression. *J Affect Disord* 2001, 66: 193-8
- 84- Aikens JE, Reinecke MA, Pliskin NH, Fischer JS, Wiebe JS, McCracken LM, Taylor JL. Assessing depressive symptoms in multiple sclerosis: is it necessary to omit items from the original Beck Depression Inventory *Behav Med* 1999, 22: 127-42
- 85- 119- Soyuer F, Ünalın D, Mirza M. MS'te Depresif Semptomlar. *Turk Nöroloji Dergisi* 2010, 16: 31-35
- 86- Emine Bilgi, Hasan Hüseyin Özdemir, Serpil Bulut. Determining the Frequency of Depression and Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *Turk J Neurol.* 2013 19 (1): 11-14

- 87- Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, and Amato MP. A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuro* 2009, 23: 268-75
- 88- Muriel Laffon, Grégoire Malandain, Heloise Joly, Mikael Cohen, and Christine Lebrun. The HV3 Score: A New Simple Tool to Suspect Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis in Clinical Practice. *Neurol Ther*. 2014, 3(2): 113–22
- 89- Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS society clinical outcomes assessment task force. *Mult Scler*. 1999, 5: 244–50
- 90- Smith A. Symbol Digit Modalities Test: Manual. Los Angeles: Western Psychological Services, 1982.
- 91- López-Góngora M, Querol L, Escartin A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurology* 2015, 15: 40
- 92- Dalos NP, Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P. Disease Activity And Emotional satate in multiple sklerosis. *Ann Neurol* 1983, 13: 573-7

## EKLER

### EK.1. ÖZGEÇMİŞ

#### A. KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı soyadı:** Yasemin DEMİRTAŞ

**Doğum tarihi ve yeri:** 26-11-1988 / MALATYA

**Yabancı dil bilgisi:** İngilizce – YÖKDİL (70)

**Görev yeri:** İnönü Üniversitesi TÖTM Nöroloji AD, Malatya

**İletişim bilgileri (e-posta / telefon):** [ysmndmrts@yahoo.com](mailto:ysmndmrts@yahoo.com) / 05548481142

#### B. EĞİTİM BİLGİLERİ

**Mezun olduğu üniversite/fakülte:** İstanbul Üniversitesi / Edebiyat Fakültesi

**Mezuniyet tarihi (yıl olarak):** 2010

**Varsa, akademik unvan (lar):**

#### C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

**Bugüne kadar çalıştığı kurumlar:**

Esila Beş Duyu Özel Eğitim Merkezi

İnönü Üniversitesi TÖTM

Psikiyatri AD- Nöroloji AD

## EK.2. ETİK KURUL ONAYI

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multipl Skleroz (MS) Hastalarının Kongnitif Fonksiyonlarının Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Bender-Gestalt Testleri ile Değerlendirilmesi.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/09

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Özden Kamışlı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlensel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU  
İmza:

17.05.2019  
**ASLI GIBİDİR**  
Kadriye YÜKSEL  
Malatya Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Sekreteri

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

## EK.2. ETİK KURUL ONAYI

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multipl Skleroz (MS) Hastalarının Kongnitif Fonksiyonlarının Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Bender-Gestalt Testleri ile Değerlendirilmesi.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/09

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	ILAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/09	Tarih:20.12.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Saim YOLOĞLU						

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet GÜL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cemalettin AYDIN	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU  
İmza:

**ASLI GIBİDİR**  
17.05.2019  
Kadriye YÜKSEL  
Malatya Klinik Araştırmaları  
Etik Kurulu Sekreteri

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

## EK.2. ETİK KURUL ONAYI

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multipl Skleroz (MS) Hastalarının Kongnitif Fonksiyonlarının Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Bender-Gestalt Testleri ile Değerlendirilmesi.								
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/09								
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sedat AKBAŞ	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU  
İmza:

ASLI GIBİDİR

17.05.2017  
Kadriye YÜKSEL  
Malatya Klinik Araştırmaları  
Etik Kurulu Sekreteri

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

### EK.3. DEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

PROTOKOL:

AD:

SOYAD:

YAŞ:

CİNSİYET:

EĞİTİM:

HASTALIĞIN BAŞLAMA TARİHİ:

UNUTKANLIK:

DEPRESYON:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:



## EK.4. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

### BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o ruh durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra, o maddenin yanındaki harfin üzerine (x) işareti koyunuz.

- 1 (0) Kendimi üzgün hissetmiyorum.  
(1) Kendimi üzgün hissediyorum.  
(2) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.  
(3) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecekte umutsuz değilim.  
(1) Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum.  
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
(3) Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.
- 3 (0) Kendimi başarısız görmüyorum.  
(1) Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.  
(2) Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığım olduğunu görüyorum.  
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.  
(1) Herşeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.  
(2) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.  
(3) Bana zevk veren hiçbir şey yok. Herşey çok sıkıcı.
- 5 (0) Kendimi suçlu hissetmiyorum.  
(1) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.  
(2) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.  
(3) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.  
(1) Bazı şeyler için cezalandırılabileceğimi hissediyorum.  
(2) Cezalandırılmayı bekliyorum.  
(3) Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7 (0) Kendimden hoşnutum.  
(1) Kendimden pek hoşnut değilim.  
(2) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.  
(3) Kendimden nefret ediyorum.
- 8 (0) Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.  
(1) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.  
(2) Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum.  
(3) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
- 9 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.  
(1) Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum, fakat bunu yapmam.  
(2) Kendimi öldürebilmeyi isterdim.  
(3) Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10 (0) Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.  
(1) Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.  
(2) Şu sıralarda her an ağlıyorum.  
(3) Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.

## EK.4. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

- 11 (0) Her zamankinden daha sınırlı değilim.  
(1) Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum.  
(2) Çoğu zaman sinirliyim.  
(3) Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum.
- 12 (0) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.  
(1) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.  
(2) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.  
(3) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
- 13 (0) Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum.  
(1) Şu sıralarda kararlarımı vermeyi erteliyorum.  
(2) Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.  
(3) Artık hiç karar veremiyorum.
- 14 (0) Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.  
(1) Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum.  
(2) Dış görünüşümden artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum.  
(3) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
- 15 (0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.  
(1) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor.  
(2) Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.  
(3) Hiçbir iş yapamıyorum.
- 16 (0) Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum.  
(1) Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.  
(2) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum.  
(3) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17 (0) Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.  
(1) Eskisinden daha çabuk yoruluyorum.  
(2) Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor.  
(3) Öyle yorulduğum ki hiçbir şey yapamıyorum.
- 18 (0) İştahım eskisinden pek farklı değil.  
(1) İştahım eskisi kadar iyi değil.  
(2) Şu sıralarda iştahım epey kötü.  
(3) Artık hiç iştahım yok.
- 19 (0) Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.  
(1) Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim.  
(2) Son zamanlarda istemediğim halde beş kilodan fazla kaybettim.  
(3) Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim.  
Daha az yemeye çalışarak kilo kaybetmeye çalışıyorum. Evet ( ) Hayır ( )
- 20 (0) Sağlık beni pek endişelendirmiyor.  
(1) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var.  
(2) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.  
(3) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 21 (0) Son zamanlarda cinsel yaşamımda dikkatimi çeken bir şey yok.  
(1) Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum.  
(2) Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.  
(3) Artık, cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.

# EK.5. PASAT FORMU

## PASAT - Form A

Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

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

RATE #1 (3")	1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
	5__	12__	9__	6__	6__	4__	10__	9__	8__	15__
	4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
	13__	11__	10__	8__	8__	9__	14__	10__	7__	6__
	5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
	6__	9__	10__	9__	11__	9__	8__	11__	13__	12__
	7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10__	9__	8__	15__	14__	7__	6__	12__	11__	4__	
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9	
9__	13__	12__	8__	9__	10__	6__	13__	16__	16__	
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2	
12__	4__	6__	12__	11__	12__	9__	4__	11__	10__	

Total Correct (raw) = \_\_\_\_\_ Percent Correct = \_\_\_\_\_

## PASAT - Form B

Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

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

RATE #1 (3")	2+7	5	8	2	9	6	4	1	3	6
	9__	12__	13__	10__	11__	15__	10__	5__	4__	9__
	3	6	2	8	4	9	1	6	7	2
	9__	9__	8__	10__	12__	13__	10__	7__	13__	9__
	4	1	5	7	3	9	7	2	6	8
	6__	5__	6__	12__	10__	12__	16__	9__	8__	14__
	4	2	5	8	5	9	3	7	1	4
12__	6__	7__	13__	13__	14__	12__	10__	8__	5__	
2	4	3	6	1	7	3	8	3	9	
6__	6__	7__	9__	7__	8__	10__	11__	11__	12__	
1	3	5	2	6	4	9	7	1	4	
10__	4__	8__	7__	8__	10__	13__	16__	8__	5__	

Total Correct (raw) = \_\_\_\_\_ Percent Correct = \_\_\_\_\_

EK.6. SDMT FORMU

V4

KEY

┆	┆	∇	┆	∠	┆	=	┆	┆
1	2	3	4	5	6	7	8	9

┆	∠	┆	┆	∇	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆

┆	┆	┆	┆	∇	┆	∠	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆

┆	∠	=	┆	┆	∇	=	┆	┆	∠	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆

┆	┆	∠	┆	┆	┆	┆	∠	┆	=	┆	┆	∇	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆

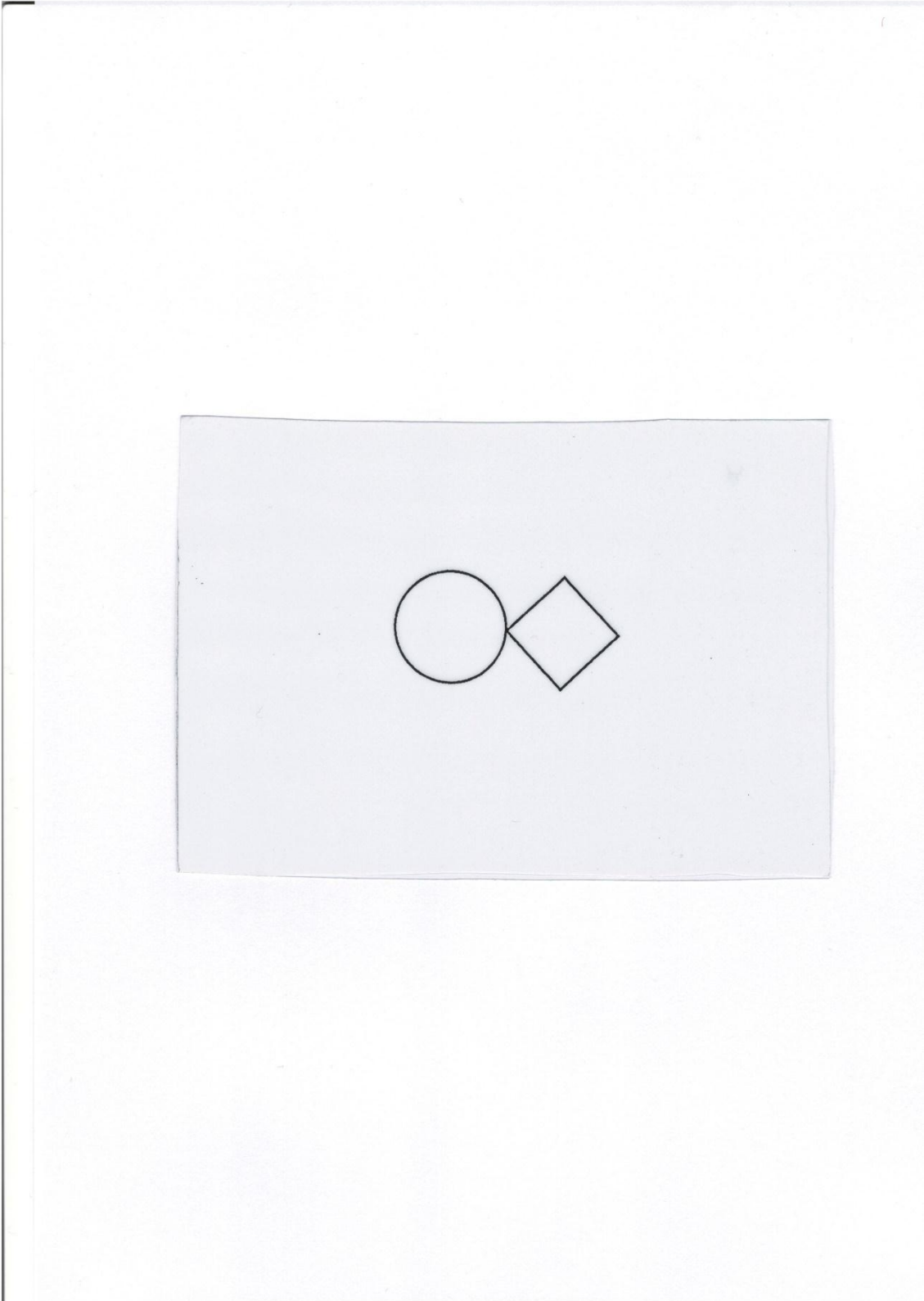
┆	∠	┆	∇	┆	=	┆	∠	┆	∇	=	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆

┆	┆	=	┆	∇	┆	┆	┆	┆	┆	=	┆	∠	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆

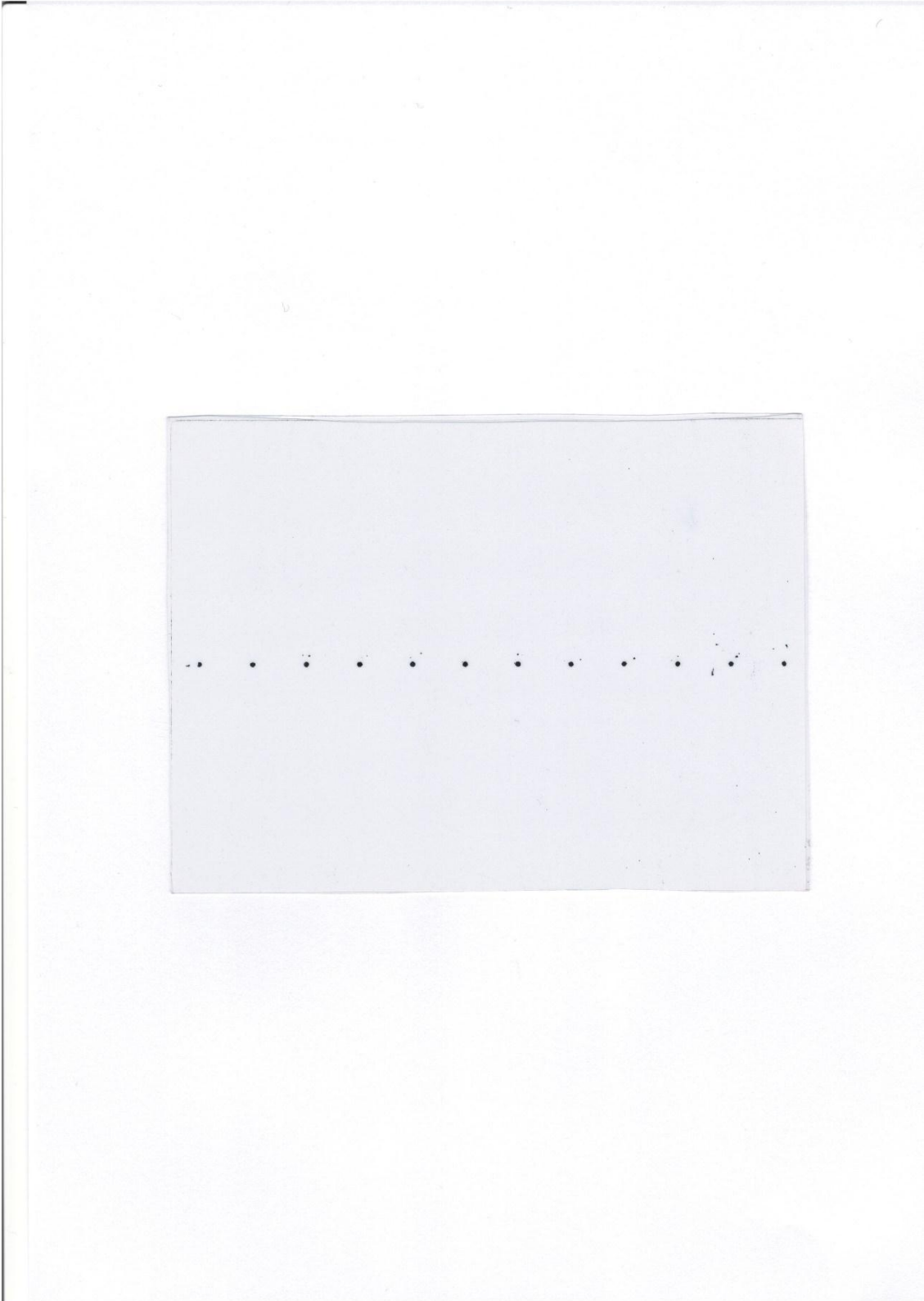
┆	┆	=	┆	∇	=	┆	∠	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆

∠	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	=	∇	∠	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆	┆

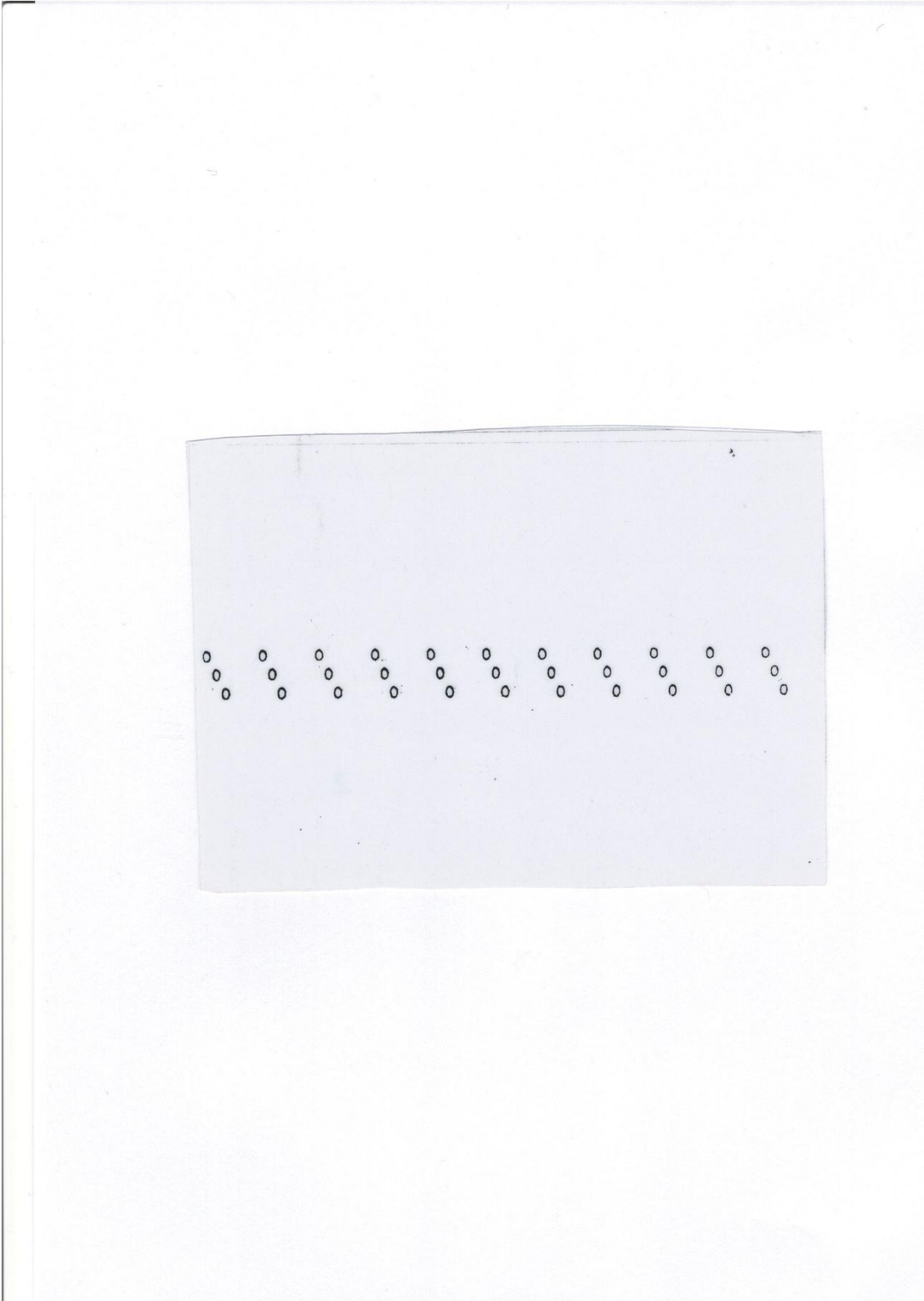
**EK.7. BENDER GESTALT TESTİ KART 1**



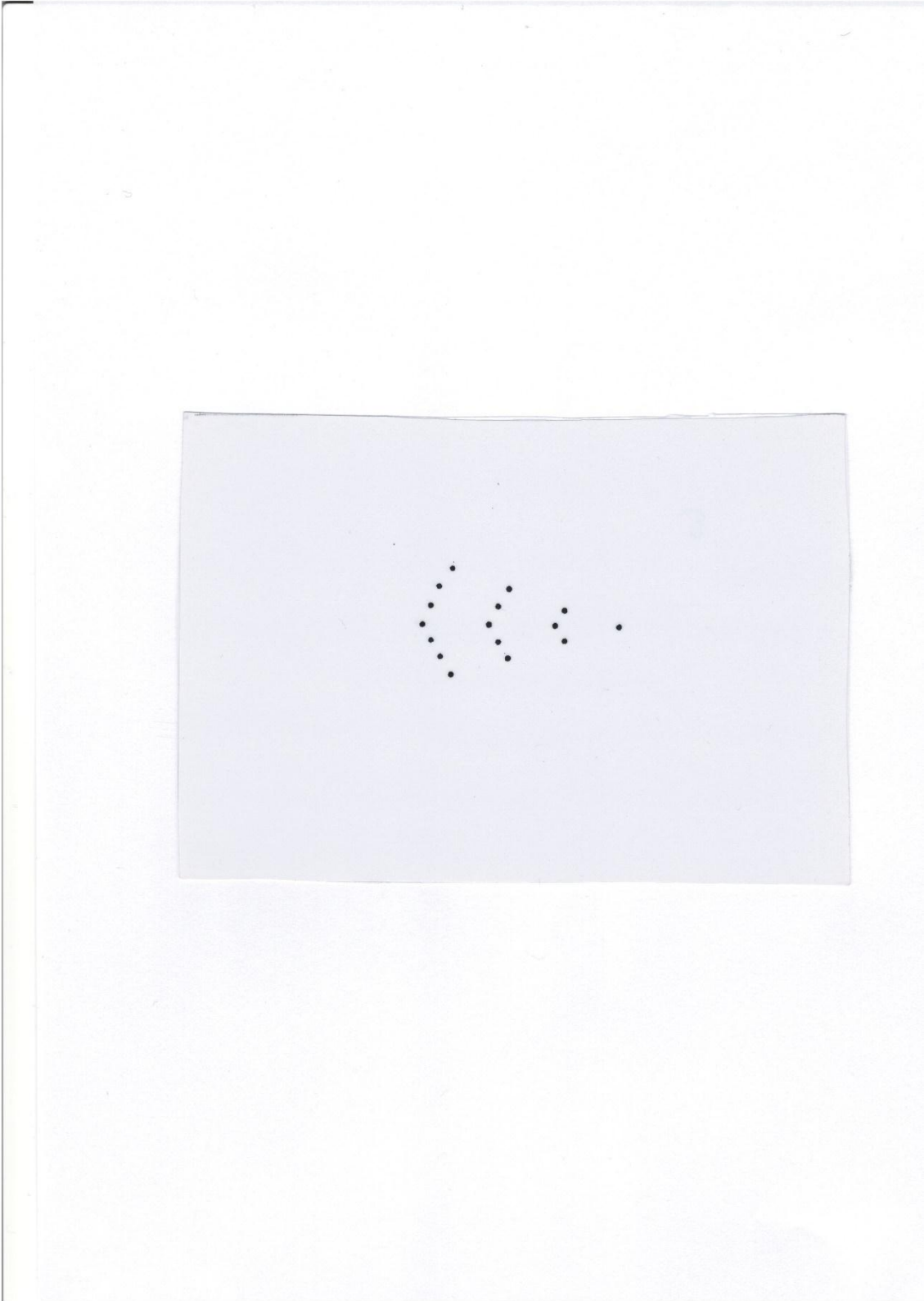
**EK.8. BENDER GESTALT TESTİ KART 2**



**EK.9. BENDER GESTALT TESTİ KART 3**

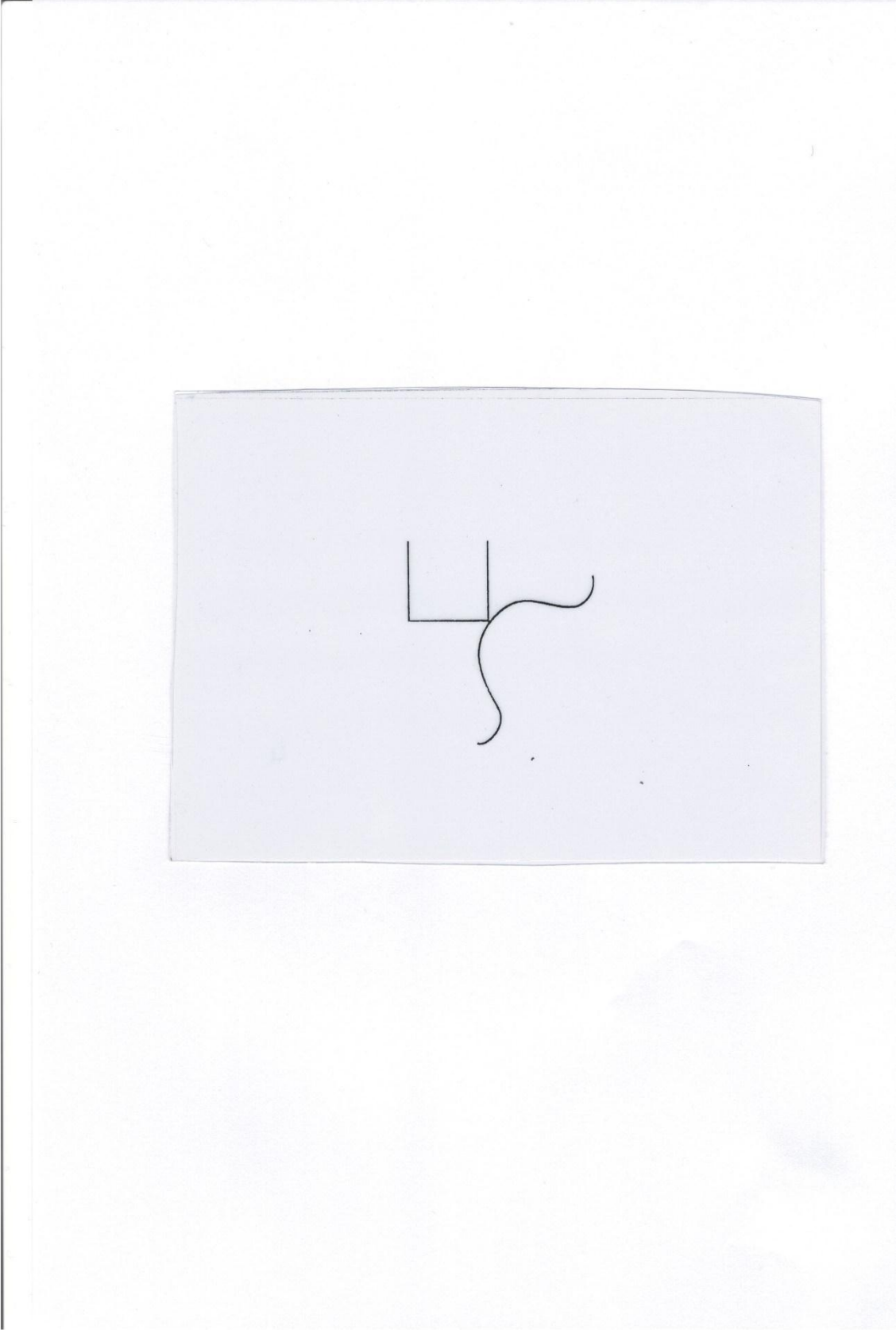


**EK.10. BENDER GESTALT TESTİ KART 4**

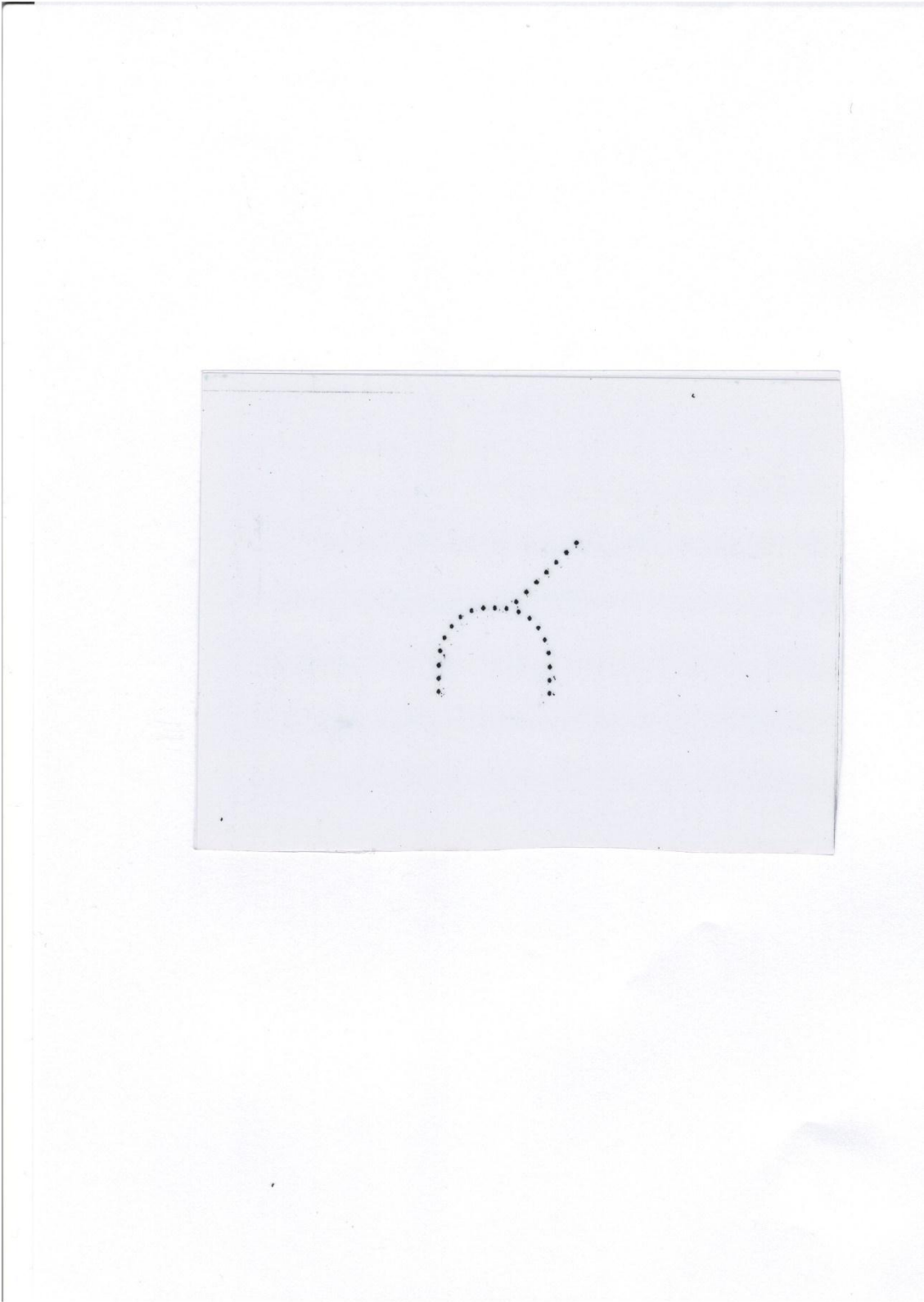




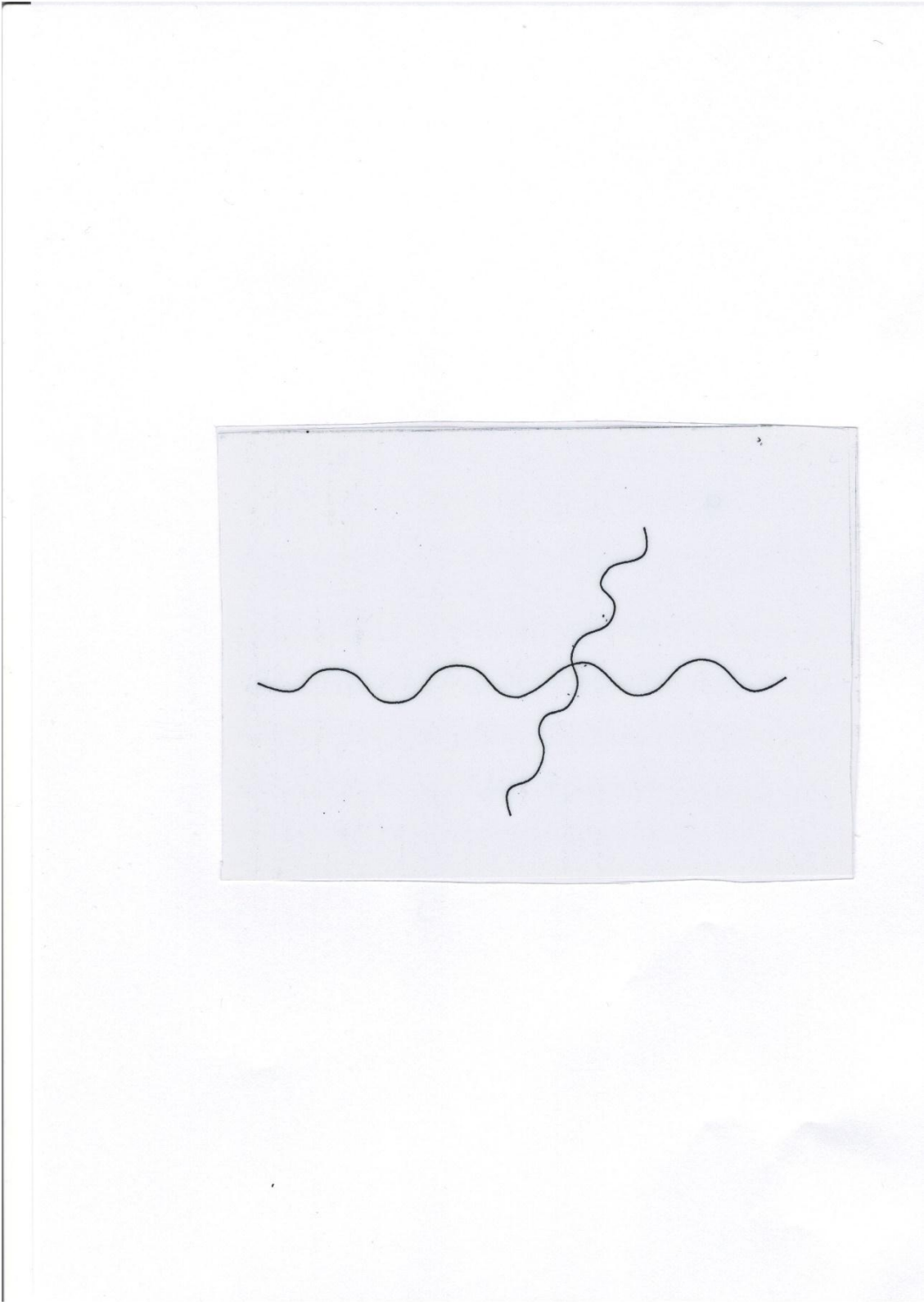
**EK.11. BENDER GESTALT TESTİ KART 5**



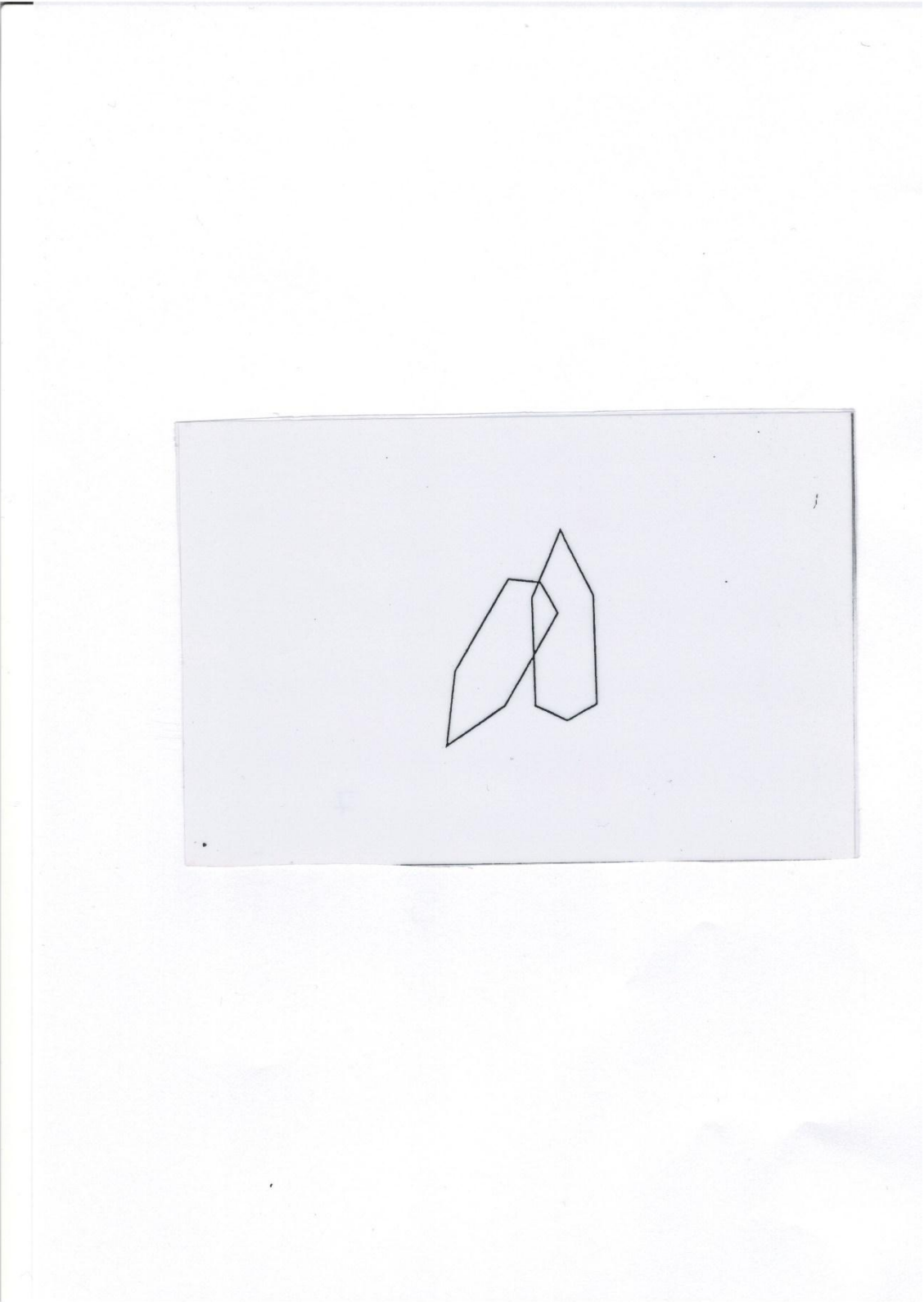
**EK.12. BENDER GESTALT TESTİ KART 6**



**EK.13. BENDER GESTALT TESTİ KART 7**



**EK.14. BENDER GESTALT TESTİ KART 8**



**EK.15. BENDER GESTALT TESTİ KART 9**

