



T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ DÜRTÜSELLİK VE PEKİŞTİRMEYE
DUYARLILIK ÖZELLİKLERİNİN KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN:

DR. Umut Adem ERDOĞMUŞ

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. ÖZDEN KAMIŞLI

MALATYA 2020

TEŞEKKÜR

Tez danıŐmanım olan kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Özden KAMIŞLI'ya,

Uzmanlık sürecimde emeği geÇen diğer kıymetli hocalarım;

Sayın Prof. Dr. Abdulcema1 ÖZCAN'a,

Sayın Prof. Dr. Yüksel KABLAN'a,

Sayın Prof. Dr. Suat KAMIŞLI'ya,

Sayın DoÇ. Dr. Mehmet TECELLİOĞU'na,

Tezimin psikiyatrik boyutuyla ilgili olarak;

Sayın DoÇ. Dr. Lale GÖNENİR ERBAY'a,

Fedakâr eŐim, Dr. Vuslat Kara ÖLMEZTOPRAK ERDOĞMUŞ'a,

Tezimin istatistik analizi ile ilgili olarak;

Sayın DoĐ. Dr. Harika Gözde GÖZÜKARA BAĐ'a,

DeĐerli katkılarından dolayı teşekkür eder,

Asistan arkadaşlarıma, nöroloği bölümü personellerine ve her konuda yardımlarını
esirgemeyen sekreterlerimize de ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Umut Adem ERDOĞMUŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Multipl Skleroz	3
2.1.1 Tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Etiyoloji	4
2.1.3.1 Genetik	4
2.1.3.2 Çevresel	5
2.1.3.3 Otoimmün	6
2.1.4 MS Hastalığının Klinik Belirti ve Bulguları	7
2.1.4.1 Kraniyal Sinir Disfonksiyonları	7
2.1.4.2 Duysal Yolların Hasarı	8
2.1.4.3 Motor Yolların Hasarı	8
2.1.4.4 Serebellar Yolların Hasarı	9
2.1.4.5 Mesane, Bağırsak ve Cinsel İşlevlerde Bozukluklar	9
2.1.4.6 Yorgunluk	9
2.1.4.7 Bilişsel Hasar	10
2.1.4.8 Duygudurum Bozuklukları	10
2.1.4.9 MS hastalığına Özgü Diğer Belirtiler	11
2.1.5 MS Hastalık Profilleri	13
2.1.6 Multipl Sklerozda Tanı	13
2.1.6.1 Beyin Omurilik Sıvısı bulguları	13
2.1.6.2 Uyarılmış Potansiyeller	13
2.1.6.3 MR bulguları	14

2.1.6.4 Tanı Kriterleri	14
2.1.7 MS tedavileri	17
2.1.7.1 Akut Atak Tedavisi	17
2.1.7.2 Koruyucu Tedavi	17
2.1.7.3 Semptomatik Tedaviler	19
2.1.8 MS ile Birlikte Görülen Psikiyatrik Bozukluklar	20
2.2 Dürtüsellik	22
2.2.1 Dürtüsel Özelliklerin Görüldüğü Nörolojik ve Psikiyatrik Bozukluklar	23
2.2.2 Dürtüsellik Ölçüm Yöntemleri	24
2.2.2.1 Dürtüsellik Özbildirim Ölçekleri	24
2.2.2.2 Objektif (Davranışsal – Gözlemsel) Dürtüsellik Ölçümleri	25
2.2.3 Dürtüsellik Özelliklerinin Nöroanatomik Özelliklerle İlişkisi	27
2.3 Multipl Skleroz ve Dürtüsellik	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1 Ölçekler ve Formlar	35
3.1.1 Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ)	35
3.1.2. Davranışsal İnhibisyon Sistemi / Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği (DİS/DAS)	35
3.1.3 Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)	36
3.1.4 Beck Depresyon Envanteri (BDE)	36
3.1.5 Sosyodemografik Veri Formu	36
3.1.6 Genişletilmiş Özürülük Durumu Ölçeği (EDSS)	37
3.2 İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	64
KAYNAKLAR	66
EKLER	75
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	75
EK-2. Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ)	78
EK-3. Davranışsal İnhibisyon / Aktivasyon Sistemi Ölçeği (DİS/DAS)	79
EK-4. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)	80
EK-5. Beck Depresyon Envanteri (BDE)	81
EK-6. Sosyodemografik Veri Formu	83

ÖZET

MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ DÜRTÜSELLİK VE PEKİŞTİRMEYE DUYARLILIK ÖZELLİKLERİNİN KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Multipl Skleroz; merkezi sinir sistemini tutan, demiyelinizasyon, dejenerasyon, nöronal hasar ve aksonal kayıp süreçleriyle izleyen, kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır. MS kliniğinde psikiyatrik belirtiler de tabloya sıklıkla eklenebilmektedir. Dürtüsellik, hala araştırılmakta olan ve çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların bir bileşeni olabilen çok boyutlu bir yapılanmadır. Çalışmamızda MS hastalarında inhibisyon mekanizmalarının etkilenmiş olabileceği düşüncesiyle, hastalarda kontrollere göre dürtüsel özelliklerde artış olup olmadığının gösterilmesi ve dürtüsellik kalıplarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Katılımcılar 18-60 yaş aralığında, nöroloji polikliniğine kontrole gelen 52 MS hastasından ve 50 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Her iki grupta depresyon, madde kullanımı, bipolar bozukluk öyküsü, ek tıbbi – nörolojik hastalığı olanlar, kontrol grubunda da MS aile öyküsü olanlar dışlanmıştır. Tüm katılımcılara WUDÖ, BDE, BDÖ, DİS/DAS ölçekleri, sosyodemografik veri formu uygulanmış, hastaların EDSS değerleri de araştırmacılar tarafından hesaplanmıştır.

Bulgular: Hastalar ve kontroller arasında BDÖ ve DİS/DAS ölçek ve alt ölçek puanlarında anlamlı farklılık bulunmamış, depresyon ve DEHB açısından alt grup analizi yapıldığında da fark gösterilememiştir. Hasta grubunda dürtüsellik bileşenlerinin hastalık tipi veya EDSS ile anlamlı ilişki göstermediği ancak hastalık süresi arttıkça BDÖ toplam (r:0.335, p:0.015) ve özellikle BDÖ/DD alt ölçeğinde (r:0.351 p:0.011) anlamlı artış olduğu izlenmiştir.

Sonuçlar: Hastalar ve kontroller arasında bakıldığında dürtüsellik özelliklerinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Hastalık süresi arttıkça dikkatte dürtüsellik (BDÖ/DD) puanlarında anlamlı şekilde artış görülürken, EDSS ve yaş ile bu artışın görülmemesi; bu artışın dejeneratif süreç ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İleri çalışmalarda MS hastalarının dürtüsellik profillerine göre tedavi uyumu, hastalık prognozu, işlevsellik özelliklerinin nasıl etkilendiği incelenerek farklı profiller için uygun yaklaşımlar belirlenebilir.

Anahtar Kelimeler: multipl skleroz, dürtüsellik, pekiştirmeye duyarlılık

ABSTRACT

COMPARISON OF IMPULSIVITY AND REINFORCEMENT SENSITIVITY PROPERTIES BETWEEN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS AND CONTROLS

Objective: Multiple Sclerosis is a chronic inflammatory disease of the central nervous system, involving processes of demyelination, degeneration, neuronal damage and axonal loss. Psychiatric symptoms frequently accompany the disease course. Impulsivity, a multidimensional construct which could be a component of various neurological and psychiatric diseases, is still under research. Assuming the inhibition mechanisms could be affected in MS patients, we aimed to show if the impulsive properties of the patients were increased compared to the controls and to examine the patterns of impulsivity.

Material and Method: 52 MS patients attending neurology outpatient clinics and 50 healthy controls, aged 18-60 were included. Participants with a history of depression, substance abuse, bipolar disorder, with additional neurologic or systemic diseases and controls with a family history of MS were excluded. WURS, BDI, BIS-11-SF, BIS/BAS and a sociodemographic questionnaire were applied and the EDSS score of the patients were calculated.

Results: No significant difference could be shown between patients and controls in BIS-11-SF, BIS/BAS scores; including subgroup analyses for depression and ADHD. Impulsivity components did not show significant relations with the disease profile or the EDSS; but BIS-11-SF total ($r:0.335$, $p:0.015$) and attentional impulsivity subscale ($r:0.351$ $p:0.011$) scores showed significant correlation to disease duration.

Conclusion: There was no significant difference in impulsivity profiles between patients and controls. The increment of the attentional impulsivity in the patients as the disease duration increases could be related to the degenerative process as the same increment could not be shown with increasing age or EDSS. Further research could be recommended to investigate the effects of different impulsivity profiles of MS patients on treatment compliance, disease prognosis, and functionality to determine particular approaches for each profile.

Keywords: multiple sclerosis, impulsivity, reinforcement sensitivity

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- BAEP:** Brainstem auditory evoked response (Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyel)
- BDE:** Beck Depresyon Envanteri (BDI: Beck Depression Inventory)
- BDÖ:** Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BIS-11-SF: Barratt Impulsivity Scale-11-Short Form)
- BDÖ/DD:** Barratt Dürtüsellik Ölçeği / Dikkatte dürtüsellik alt ölçeği
- BDÖ/MD:** Barratt Dürtüsellik Ölçeği / Motor dürtüsellik alt ölçeği
- BDÖ/PY:** Barratt Dürtüsellik Ölçeği / Plan yapmama tipi dürtüsellik alt ölçeği
- BOS:** Beyin omurilik sıvısı
- CIS:** Clinically Isolated Syndrome (Klinik İzole Sendrom)
- DAS:** Davranışsal aktivasyon sistemi (BAS: Behavioral Activation System)
- DEHB:** Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
- DİS:** Davranışsal İnhibisyon Sistemi (BIS: Behavioral Inhibition System)
- DMF:** Dimetilfumarat
- DOC:** Diffusion Orientational Complexity (Difüzyon oryantasyonel kompleksite)
- EBV:** Epstein Barr Virüsü
- EDSS:** Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş özrürlük durumu ölçeği)
- fMRI:** Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
- GA:** Glatiramer Asetat
- GWAS:** Genome wide association studies (Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları)
- HLA:** Human Leukocyte Antigen (İnsan lökosit antijeni)
- IFN:** İnterferon
- IL:** İnterlökin
- İNO:** İnternükleer oftalmpleji
- KBB:** Kan beyin bariyeri
- KS:** Kraniyal Sinir
- MBP:** Majör Bazik Protein
- MHC:** Major histocompatibility complex (majör histokompatibilite kompleksi)
- MR:** Manyetik Rezonans
- MS:** Multipl Skleroz (Multiple Sclerosis)
- MSS:** Merkezi sinir sistemi
- OKB:** Oligoklonal Bant

PFK: Prefrontal korteks
PPMS: Primer progresif multipl skleroz
PRMS: Primer relapsing multipl skleroz
RIS: Radiologically Isolated Syndrome (Radyolojik İzole Sendrom)
RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
S1PR: Sfingozin 1 Fosfat Reseptörü
SEP: Somatosensory Evoked Potential (Duysal Uyarılmış Potansiyel)
SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
TGF: Transforming Growth Factor (Transforme edici büyüme faktörü)
TNF: Tumor Necrosis Factor (Tümör nekroz faktörü)
UPPS: Urgency (Sıkışıklık), (lack of) Persistence (Sebatsızlık), (lack of) Planning (Tasarım Eksikliği), Sensation Seeking (Heyecan arayışı) dürtüsellik ölçeği
VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecule (Vasküler Hüce Adezyon Molekülü)
VEP: Visual Evoked Potential (Görsel Uyarılmış Potansiyel)
WUDÖ: Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WURS: Wender Utah Rating Scale)

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1	Revize 2010 McDonald MS Tanı Kriterleri.....15
Tablo 4.1	Hasta ve Kontrol Gruplarında Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması.....38
Tablo 4.2	MS Hastalarının Hastalık Özellikleri.....39
Tablo 4.3	Hastalar ve Kontroller Arasında WUDÖ ve BDE Puanlarının Karşılaştırılması.....40
Tablo 4.4	Hastalar ve Kontroller Arasında BDÖ Toplam Puanının Karşılaştırılması.....40
Tablo 4.5	Hasta ve Kontroller Arasında BDÖ Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....41
Tablo 4.6	Hasta ve Kontroller Arasında DİS/DAS Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....41
Tablo 4.7	Hastalar ve Kontroller Arasında Depresyonu Olmanın Karşılaştırılması.....42
Tablo 4.8	Depresyonu Olanlar ve Olmayanlar Arasında BDÖ Toplam Puan Ortalamasının Karşılaştırılması.....42
Tablo 4.9	Depresyonu Olanlarda ve Olmayanlarda BDÖ Alt Ölçeklerinin Karşılaştırılması.....43
Tablo 4.10	Depresyonu Olanlar ve Olmayanlarda DİS/DAS Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....43
Tablo 4.11	Çocukluğunda DEHB Olanlarda ve Olmayanlarda BDÖ Toplam Puanının Karşılaştırılması.....44
Tablo 4.12	Çocukluğunda DEHB Olanlarda ve Olmayanlarda BDÖ Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....44
Tablo 4.13	Çocukluğunda DEHB Olanlarda ve Olmayanlarda DİS/DAS Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....45
Tablo 4.14	Depresyonu Olmayanlarda; Hasta ve Kontroller Arasında BDÖ Toplam Puanının Karşılaştırılması.....45

Tablo 4.15	Depresyonu Olmayanlarda; Hasta ve Kontroller Arasında BDÖ Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.16	Depresyonu Olmayanlarda; Hasta ve Kontroller Arasında DİS/DAS Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	46
Tablo 4.17	Çocukluğunda DEHB Olmayanlar İçinde; Depresyonu Olanlarda ve Olmayanlarda BDÖ Toplam Puanının Karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.18	Çocukluğunda DEHB Olmayanlar İçinde; Depresyonu Olanlarda ve Olmayanlarda BDÖ Alt Ölçek Puanları ve DİS/DAS Alt Ölçek Puanının Karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.19	Çocukluğunda DEHB Olmayanlarda Hastalar ve Kontroller Arasında BDÖ ve DİS/DAS Puanları Karşılaştırılması (Normal Dağılım Gösterenler).....	48
Tablo 4.20	Çocukluğunda DEHB Olmayanlarda Hastalar ve Kontroller Arasında BDÖ ve DİS/DAS Puanları Karşılaştırılması (Normal Dağılım Göstermeyenler).....	48
Tablo 4.21	Hastalar İçinde (Kontroller Dışlandığında) Depresyonu Olanlar ve Olmayanlar Arasında BDÖ, DİS/DAS Puanlarının Karşılaştırılması (Normal Dağılım Gösterenler).....	49
Tablo 4.22	Hastalar İçinde (Kontroller Dışlandığında) Depresyonu Olanlar ve Olmayanlar Arasında BDÖ, DİS/DAS Puanlarının Karşılaştırılması (Normal Dağılım Göstermeyenler).....	49
Tablo 4.23	BDE Puanı ile BDÖ ve DİS/DAS Ölçek Puanlarının İlişkisi.....	50
Tablo 4.24	Hastalarda (Kontroller Çıkarıldığında) BDE Puanı ile BDÖ ve DİS/DAS Ölçek Puanlarının İlişkisi.....	51
Tablo 4.25	Öğrenim Seviyesi ile BDÖ, DİS/DAS Puanları İlişkisi.....	52
Tablo 4.26	Yaş ile BDÖ, DİS/DAS Puanları İlişkisi.....	52
Tablo 4.27	Hastalarda Hastalık Süresi ve Tedavi Süresi ile, BDÖ, DİS/DAS Puanları İlişkisi.....	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz hastalarının klinikte belli bir ortak profile sahip olup olmadığı pek çok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Hastaların tutum ve davranışlarının hastalık gidişini pek çok noktada etkileyeceği düşünülebilir.

Hastaların riskli durumlar karşısındaki tutumları tedavi uyumuna ve tedavi ajanı seçimi üzerine etkili olabilir. Literatürde, hastalık ve sonuçlarının hastalar tarafından çok riskli görülmemesinin tedavi uyumunu bozabileceği gibi, bazı ilaçlara bağlı yan etki riskleri çok yüksek algılandığında ise gereken ajanların kullanımından kaçınmaya yol açabileceği ve bu tutumların kültürel olarak farklılık gösterebileceği tartışılmıştır (1). Hatta hastayı takip eden hekimin tutumlarının da bu 'paylaşılmış karar verme' sürecinde etkili olacağı düşünülmüştür (2).

Hastaların premorbid risk tutumlarının hastalık gelişimi üzerine etkisi olabileceğini öne süren çalışmacılar da olmuştur. Parkinson hastalarının premorbid olarak katı – kuralcı kişilikte olmaları gibi, MS hastalarının da premorbid olarak riskleri görmezden gelen bireyler olabileceği düşünülmüştür. Riskleri görmezden gelen hayat tarzının hastayı MS gelişimine yatkın hale getiriyor olabileceği ve bazı çevresel ajanlara maruz kalıma açık hale getirebileceği de tartışılmıştır (3, 4).

Hastanın kişilik özelliklerinin ve davranışsal inhibisyon sistemi baskınlığının, hayatı daha stresli algılamaya ve yaşamaya bağlı olarak MS şiddetini etkileyebileceğini savunan araştırmacılar da olmuştur (5).

MS ilk tanımlanmaya başlandığından itibaren öfori hastalığın dikkat çekici bir özelliği olmuştur. Sklerotik öfori (euphoria sclerotica) olarak da adlandırılmış, nedeni olmayan bir tür güzel aldırılmazlık olarak dikkat çekmiştir. Alanda dürtüsellik ve disinhibisyon özellikleriyle ilgili kavram karmaşası hala etiyopatogenez açısından aydınlatılmayı beklese de duyguların üzerindeki baskılayıcı kontrolün azalmasının görüldüğü beyin hasarıyla ilişkili kişilik değişimini öfori kavramıyla ilişkili şekilde ele alan çalışmacılar olmuştur. Diaz-Olvarrieta ve ark. 1999'da yaptığı çalışmada öforik semptomların görülme sıklığı %13 olarak bildirilmiştir. Yakın dönemli çalışmalarda ise MR'daki lezyon yükü ve atrofinin artışıyla ilişkisi olduğu öne sürülmüş, Fishman ve ark. 2004'te MS hastaları ve sağlıklı kontrollerle yaptığı çalışmada öfori ve disinhibisyon skorları hastaların %9'unda yüksek olarak bulunmuştur ve bu profilin ise sekonder

progresif gidiş, kişilik bileşenlerinden uyumluluk puanının düşük olması, düşük içgörü, bilişsel hasar ve bakımveren sıkıntısı ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (6-8)

Nadir olarak muhtemel MS ataklarının dürtüsellik belirtileriyle kendini gösterdiği de kaydedilmiştir. Her iki vaka da steroid tedavisinden fayda görmüştür (9, 10).

Christodoulou ve ark. çalışmasında; MS hastaları, kronik yorgunluk sendromu hastaları ve sağlıklı kontroller Cloninger'in kişiliğin biyopsikososyal kuramına göre karşılaştırıldığında, MS hastalarında kronik yorgunluk sendromu hastalarına göre sebat etme özelliğinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu da MS hastalığının dürtüsel özellikleri artırabileceği şeklinde yorumlanabilir (11).

Hipotezlerimiz, klinik izlemlerimizden yola çıkarak, demiyelinizan lezyonlara veya dejeneratif sürece bağlı olarak, MS hastalarının dürtüsellik özelliklerinin kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek olacaktır ve bu durumun hastalık şiddetiyle paralel olacaktır. Bunun yanında MS hastalığına özgü dürtüsellik ve pekiştirme duyarlılığı kalıplarının da Barratt Dürtüsellik Ölçeği ve pekiştirmeye duyarlılığı inceleyen DİS/DAS ölçeği bileşenleri açısından incelenmesi planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS) merkezi sinir sistemini tutan, demiyelinizasyon, dejenerasyon, nöronal hasar ve aksonal kayıp süreçleriyle izleyen, kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır. Tam olarak etiyopatogenezi aydınlatılamamış olsa da genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerin etkileşimiyle ortaya çıkan bir otoimmün bozukluk olduğu düşünülmektedir (12).

2.1.1 Tarihçe

MS ilk olarak 19. yüzyılın ortalarında klinik ve patolojik olarak tanımlanmıştır. Öncesinde insüler skleroz gibi kısmi klinikopatolojik tanılardan bahsedilmiş olsa da, Charcot MS hastalığını bütüncül olarak sklerozan plaklarla giden hastalık şeklinde tanımlayan ilk klinisyen olmuştur. Lezyonlarda miyelin hasarı ve kronik inflamasyon bulguları ile ilişkili klinik bulgular tanımlanmıştır (13).

1935 yılında farelerde deneysel otoimmün ensefalit modelinin keşfedilmesi ve Rivers & Schwentker tarafından hastalığın sebebinin ekstrinsik toksin veya enfeksiyöz ajanlar olmayıp vücudun kendi bağışıklık hücreleri olduğunun gösterilmesiyle hastalığa dair çalışmaların otoimmün mekanizmaya yönelmesi gerçekleşmiştir (14).

2.1.2 Epidemiyoloji

Dünya genelinde MS prevalansı 50-300/100.000 olarak değişken şekilde raporlanmıştır ve 2013 verilerine göre dünyada yaklaşık 2,3 milyon MS hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ancak Çin ve Hindistan gibi bazı yoğun nüfuslu bölgelerde bildirim yetersiz olduğundan muhtemelen bu tahmin gerçek MS vakası sayısının altında kalacaktır. Genelde erken erişkinlik döneminde başlangıcı bildirilse de artan sayıda çocukluk dönemi başlangıçlı vakalar da bildirilmektedir. 60 yaş üstü başlangıçlı vakaların çoğu progresif seyir gösterme eğiliminde izlenmiştir (15). Çoğu popülasyonda kadın – erkek oranı 1,5:1 ve 2,5:1 arasında değişim göstermektedir. Daha yakın zamanlı çalışmalarda da bu oran artış gösterme eğiliminde izlenmiştir. MS Avrupa ülkeleri,

Amerika, Kanada, Yeni Zelanda ve güney Avustralya’da yaygın olarak bildirilirken, Asya’da, tropik ve subtropik bölgelerde nadir olarak bildirilmiştir (16). 2013’te yapılmış MS Atlas çalışmasında Türkiye’nin 20 – 60/100.000 arası değişen prevalans değerlerinde ülkeler arasında olduğu bildirilmiştir (17).

2.1.3 Etiyoloji

MS kompleks bir hastalık patofizyolojisine sahiptir. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, fokal miyelin hasarı, akson kaybı ve fokal inflamatuvar infiltratlara yol açan patolojik bir bağışıklık yanıtı süreçlerini içerir (18).

2.1.3.1 Genetik

MS hastalığının bazı ailelerde yoğunlaşma eğiliminde olması kısmen genetik etkilerin olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda lökositlerin antijen sunan bölgesindeki (Human Leucocyte Antigen; HLA) allelik yapının hastalık riskinin dörtte birini açıkladığı gösterilmiştir. HLA dışı genler çalışılmış olsa da tutarlı bulgular ortaya konulamamıştır (14).

Her ne kadar bazı ailelerde 2-3 aile bireyinin etkilenmiş olduğu gösterilse de MS kalıtım motifi tam olarak ortaya konulamamıştır. MS hastalarının birinci derece akrabalarında MS olması riski genel popülasyona göre daha yüksek (mutlak risk %2) bulunmuştur. MS vakalarının yoğun olduğu ailelerde her nesilde MS görülmesindense, kardeşlerde MS olmanın daha yaygın olduğu izlenmiştir. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre %25 daha fazla konkordans olduğu görülmüştür (12, 19).

Genetik Bağlantı (Genetik Linkage)

MS hastalarının sık görüldüğü ailelerde yapılan çalışmalarda, yüksek penetranslı allellerin yaygın olmadığı görülmüştür. MS olanlarda, kalıtımı normalde beklenenden daha yüksek olan HLA-DRB1*15:01 allelinin, MS olmayanlara göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Genom düzeyinde bağlantı analizi yapan uluslararası bir çalışmada Majör Histokompatibilite Kompleksi (Major Histocompatibility Complex; MHC) bölgesinin dışında istatistiksel olarak anlamlı bağlantı bölgesi gösterilememiştir. Genetik testlerin gücünün zamanla artmasıyla, şüpheli diğer HLA bölgelerinin risk

artırıcı etkilerinin HLA-DRB1*15:01 alleliyle olan bağlantı dengesizliğinden (linkage disequilibrium) kaynaklandığı düşünülmüştür (19). Primer MS yatkınlık sinyalinin MHC sınıf 2 bölgesinden köken aldığı açık şekilde ortaya konulmuştur. Avrupa popülasyonlarında primer risk allelinin HLA-DRB1*15:01 olarak belirlenmiştir, bu allel DRB1*15:01, DQA1*01:02, DQB1*0602 haplotiplerine dahildir. Bu haplotip hücre yüzeyinde T hücrelerine peptid antijen sunan glikoproteinleri kodlar. Bu genler HLA-DR2, DQ6 olarak bilinen serolojik belirteçlerle ilişkilidir (20).

Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (Genome Wide Association Studies; GWAS)

2007 yılında yapılan kapsamlı bir GWAS, MHC bölgesindeki güçlü ilişkiyi teyit etmiştir. Bunun yanında MHC dışı bölgelerden; yine bağışıklık sisteminde görev alan 2 bölgenin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. İmmün regülasyonda görev alan bu bölgeler interlökin-2 reseptör geni ve interlökin-7 reseptör geni bölgeleridir, bu ilişki farklı popülasyonlarda da doğrulanmıştır (20).

2.1.3.2 Çevresel

Genetik faktörler yanında çevresel maruz kalımların da hastalık gelişiminde etkili olduğunu düşündüren bazı çalışmalar olmuştur. Düşük risk bölgesinden yüksek risk bölgesine göç edenlerde, doğum bölgelerinin risk oranının korunduğu izlenmiştir (14). Ekvatordan uzaklaştıkça MS sıklığındaki artış görülmesi, yaşamın erken döneminde gün ışığı alımının hastalık üzerinde bir etken olabileceğini düşündürmüştür (21).

Viral ajanlara maruz kalım; enfekte hücrelerin otreaktivitenin başlangıç noktası olabileceği varsayımıyla, MS dahil pek çok otoimmün hastalığın risk faktörü olarak önerilmiştir. Epstein Barr Virüsü (EBV) ve MS arasında güçlü ilişkiler gösteren çalışmalar yayınlanmıştır ancak diğer enfeksiyöz ajanlarla belirgin ilişki gösterilememiştir (14). Çocukluk dönemi EBV enfeksiyonu öyküsü olanlarda 15 kat, geç dönem EBV enfeksiyonu olanlarda ise 30 kat daha fazla MS gelişme riski olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında enfeksiyöz mononükleoz tablosu görülenlerde riskin daha da arttığı bildirilmiştir (12).

D vitamini de güneşle olan ilişkisiyle çevresel bir risk faktörü olarak çeşitli açılardan incelenmiştir. Ekvatordan uzaklaştıkça MS görülme sıklığının artması ile güneşe bağlı sentezlenen vitamin D eksikliğinin MS için bir risk faktörü olabileceği

düşünülmüştür. Ek olarak Norveç'te kıyı bölgelerinde balık tüketiminin fazla olmasıyla iç bölgelere göre D vitamini seviyelerinin daha yüksek olması ve buna paralel MS oranlarının kıyıda iç kesimlere göre daha düşük olması da nutrisyonel D vitamini alımının MS için koruyucu bir rolü olabileceğini düşündürmüştür (16).

Sigaranın MS riskini artırdığı ve MS hastalarında klinik gidişi kötü etkilediği gösterilmiş olsa da hangi mekanizmayla bunu yaptığı henüz aydınlatılamamıştır. Diğer otoimmün hastalıkların da riskini artırması genel anlamda bağışıklığı olumsuz etkilediğini düşündürmektedir (16).

Tuz oranı daha yüksek diyetle beslenmenin farelerde deneysel otoimmün ensefalit tablosunu kötüleştirdiği, proinflamatuvar sitokinlerin ve otoreaktif hücrelerin arttığına gösterilmesiyle diyetle tuz alımının da MS için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (22).

2.1.3.3 Otoimmün

MS hastalığının primer olarak aktive T hücreleriyle ortaya çıkan, ancak B hücrelerinin de oluşumunda önemli katkısı olduğu bir otoimmün hastalık olduğu düşünülmektedir (12). Buna karşın hastalık esasında tipik otoimmün hastalıklara dair pek çok özelliği taşınamamasıyla da dikkat çekmektedir. Altta yatan mekanizmanın tam olarak otoimmün olup olmadığı tartışmalıdır (18).

İmmünopatogenez

İmmün saldırı otoreaktif T hücrelerinin periferal olarak aktifleşmesi sonucu olur. Miyelin ve diğer merkezi sinir sistemi (MSS) antijenlerine karşı olan toleransın kırılmasıyla T hücreleri aktifleşir. Tetikleyici çevresel olabilirken, endojen bir proteine eksojen bir proteinle çapraz reaksiyon sonucu da oluşabilir. Miyeline reaktif olan T hücreleri kan beyin bariyerini (KBB) geçerler ki bu da inflamatuvar süreç dahilinde adezyon molekülleri, kemokinler ve matriks metalloproteinazların artışı sonucu olur. MSS girdikten sonra otoreaktif T hücreleri lokal antijen sunan hücrelerle reaktif edilir ve inflamatuvar kaskad güçlenerek artış gösterir. T hücreleri, monositler, B hücrelerinin katılımı ve makrofajların kalıcı aktifleşmesi oligodendrosit kaybına ve miyelin hasarına yol açar. Bu hasar sonucu ortaya çıkan ek antijenlerin reaktif T hücrelerine sunumuyla enflamasyon için olan hedefler artar. Demiyelinizasyona ek olarak, aksonal hasar; erken

evrelerde veya kronik inflamasyona bağılı tamir mekanizmalarının yetersiz kaldığı geç evrelerde meydana gelebilir. B hücrelerinin de MS oluşumunda önemli rolü vardır; BOS'ta oligoklonal immünglobulinler tespit edilmesi MS hastalığına dair ilk bulgulardandır. MSS ve periferde klonal B hücre proliferasyonu tespit edilmiştir. Sekonder progresif MS hastalarının meninkslerinde B hücre folikülleri tespit edilmesi bu fikrin ortaya çıkmasında önemli olmuştur (12).

Ektopik B hücresi foliküllerine benzer lenfoid yapıların MS hastalığında kortikal lezyonlarla ilişkisi olabileceği önerilmiştir. Bu B hücre foliküllerine benzer yapıların varlığının, eşlik eden yaygın meningeal inflamasyondaki artışla ilişkili olduğu, bunun da mikrogliya aktivasyonu ve kortikal demiyelinizasyon ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Folikül benzeri yapıları olan hastalar, olmayanlarla kıyaslandığında hastalığın başlangıç yaşı, hastalık progresyonu için geçen zaman, tekerlekli sandalyeye bağımlılık ve ölüm yaşı istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. Meningeal infiltratların gri madde patolojisinde ve hızlanmış bir klinik progresyonda rolü olabileceği önerilmiştir (23).

2.1.4 MS Hastalığının Klinik Belirti ve Bulguları

2.1.4.1 Kraniyal Sinir Disfonksiyonları

Optik nörit genellikle MS gidişinde izlenebilen bir bulgudur, sıklıkla kliniğe geliş semptomu da olabilir. Görme yollarında en sık etkilenen bölge optik sinirdir. Genellikle gözde unilateral olarak akut ya da subakut gelişen ve göz hareketleriyle artan ağrı ve sonrasında bunu izleyen değişken derecede görme kaybı şeklinde kendini gösterir. Genelde akut bir optik nörit atağından sonra görüşün 2 ila 6 ay arasında eski haline dönmesi beklenir.

Oküler motor sinirlerin tek olarak tutulumu nadirdir ancak tek olarak veya bir beyinsapı sendromunun parçası olarak görülebilir. En sık 6., sonra 3. Kraniyal sinir (KS), en nadir olarak da 4. KS tutulumu izlenir. Göz hareket anormallikleri daha sık olarak vestibülooküler ve internükleer bağlantılardaki lezyonlar ile görülür. Nistagmus MS hastalığında sık bir belirtidir; özellikle MS için karakteristik olan nistagmus formu 'edinilmiş pandüler nistagmus' olarak bilinir. Bu türde nistagmusta, gözler primer pozisyondayken hızlı düşük amplitüdü pedinküler osilasyonlar izlenir.

Anormal horizontal göz hareketleri ile giden internükleer oftalmopleji (İNO) bulgusu; göz addüksiyonunun azaldığı taraftaki medial longitüdinel fasikulus lezyonuna bağlı ortaya çıkar.

Yüzde duyu hasarı görece yaygın bir bulgudur; kendi başına veya hemiestetik sendromların bir parçası olarak görülebilir. Trigeminal nevralji genellikle ileri aşamalarda görülebilir. Fasiyal miyokimi; yüzde seyirme ve hemifasiyal spazm şeklinde, bir MS bulgusu olarak görülebilse de fokal beyinsapı lezyonları dışlanmalıdır. Unilateral fasiyal parezi görülebilir. İşitme kaybı ve tat duyusu kaybı belirtileri nadir olarak görülebilir. Alt KS'lerin işlev bozukluğu genellikle üst motor nöron hasarı olarak izlenir (psödobülber sendrom) ve MS seyrinde daha geç bir bulgu olması beklenir. Vertigo sık görülen bir bulgudur ve genellikle komşu beyinsapı veya KS tutulumuyla ilişkilidir (24).

2.1.4.2 Duysal Yolların Hasarı

Duysal belirtiler MS hastalığının sıklıkla kliniğe ilk geliş belirtileridir. Duysal belirtiler genellikle ekstremitelerde veya gövdede olan uyuşukluk, karıncalanma, iğnelenme, üşüme, kaşınma ya da şişme hissi olarak tarif edilir.

Muayenede en sık izlenen duysal anormallikler; değişken derecede vibrasyon duyusu, eklem pozisyonu duyusu kayıpları, ekstremitelerin distalinde ağrı ve hafif dokunma duyusunda azalma, gövde ve ekstremitelerde yama tarzında azalmış ağrı ve hafif dokunma duyusu alanlarıdır.

İlişkili kök giriş bölgelerinde veya spinal kord arka kolon bölgesindeki lezyonlar bu hasarlardan sorumlu olabilir (24).

2.1.4.3 Motor Yolların Hasarı

Kortikospinal trakt hasarı ve buna bağlı güçsüzlük MS tablosunda yaygın olarak görülür. Genellikle paraparezi veya parapleji, üst ekstremitelerde güç kaybından daha sık görülür. Güçsüzlük olan hastaların çoğunda bir dereceye kadar spastisite gelişir. Kaslarda yürürken olan gerginlik, kramp veya katılık şeklinde kendini gösterebilir (24).

2.1.4.4 Serebellar Yolların Hasarı

Serebellar yollardaki hasar yürüyüşte dengesizlik, koordine hareketlerin gerçekleştirilmesinde güçlük ve dizartri ile sonuçlanabilir. Serebellar veya serebellovestibüler bağlantılarda bozukluk olduğunu gösteren oküler bulgulardan; nistagmus, oküler dismetri, sık yeniden odaklanma sakkadları görülmesi sıktır. Özellikle üst ekstremitelerde intansiyonel tremor, dismetri gibi belirtiler ve başın titübasyonu görülebilir. Ataksik yürüyüş görülebilir (24).

2.1.4.5 Mesane, Bağırsak ve Cinsel İşlevlerde Bozukluklar

Sfinkter kusuru ve cinsel işlev bozukluğunun derecesi genellikle alt ekstremitelerdeki motor hasarla paraleldir. Mesane belirtilerinden ilk ve en sık ortaya çıkanı; genellikle kontrolsüz detrusor kası kasılmasına bağlı gelişen sıkışma hissidir. Hastalık ilerledikçe sıkışmaya bağlı üriner inkontinans daha sık görülür. Sakral segmentlerin tutulumuyla mesane hipoaktivitesi de gelişebilir. Mesane sfinkter dissinerjisi mesane boşalmasını engeller, sık düşük hacimli ürinasyonlar görülürken işeme sonrası rezidü idrar miktarı artış gösterir.

Kabızlık oldukça yaygındır ve genellikle spinal kord tutulumu, azalmış genel mobilizasyon, diyet sorunları ve bazı hastaların sıkışma belirtilerini azaltmak için yanlış bir şekilde sıvı alımını kısıtlamalarıyla meydana gelir.

Cinsel işlev bozukluğu hastalarda sıklıkla görülür. Erkeklerde değişken derecelerde erektil disfonksiyon, ereksiyonun sürdürülmesinde güçlük daha sık görülürken, ejeksiyon kusuru görece daha az sıklıktadır. Kadınlarda cinsel işlev bozuklukları; orgazm güçlüğü, azalmış libido olarak kendini gösterebilir (24).

2.1.4.6 Yorgunluk

Oldukça yaygın görülen bir belirtidir, genellikle yapılan aktivite miktarından bağımsız bir his olarak tarif edilir. Yorgunluk belirtisinin; hastalığın şiddeti, MR bulguları veya herhangi bir belirti veya bulguyla ilişkisi zayıftır (25).

2.1.4.7 Bilişsel Hasar

Kortikal, subkortikal ve limbik sistemlerin etkilenmiş olmasının yol açtığı düşünülen bilişsel hasar MS hastalarında oldukça sıktır. Total lezyon yüküyle bilişsel kaybın derecesinin bağlantılı olabileceği bildirilmiştir. Beyin atrofisi, korpus kallosumda incelme ve ventriküllerde genişlemenin bilişsel işlev bozukluğunu daha belirleyici olan radyolojik bulgular olduğu düşünülmektedir. Daha çok etkilenen bilişsel alanların; yakın bellek, dikkat, bilgi işlem süreci ve hızı, görsel – mekansal algılama olduğu gösterilmiştir (25).

2.1.4.8 Duygudurum Bozuklukları

Depresyon en sık komorbid psikiyatrik bozukluk olarak görülür. Diğer kronik hastalıklardaki depresyon sıklığına göre MS hastalığında daha sık görülmesi de hastalıkla baş etmenin güçlükleri dışında, MS hastalığının organik olarak depresyona bir yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmektedir. MS tedavilerinin de bunda bir etkisi olabilir. Bipolar bozukluk ve intihar sıklığı da MS hastalarında topluma göre daha yüksektir. Kontrol edilemeyen gülme ve ağlama atakları görülebilir. Bunun dışında afektif küntleşme, öfori, uygunsuz afekt de görülebilen tablolardandır (24,25).

2.1.4.9 Multipl Skleroza Özgü Diğer Belirtiler

MS hastalığı için özgüllüğü daha yüksek olan belirtiler şunlardır:

- Lhermitte Bulgusu; boynun fleksiyonuyla spinal bölgeye ve ekstremitelere uzanım gösterebilen elektriklenme hissidir.
- Bilateral İNO görülmesi MS için daha özgüldür.
- Paroksizmal epizodlar; kısa süreli motor veya duysal fenomenlerin görülmesidir. Diplopi, fokal parestezi, trigeminal nevralji, akatsi, dizartri, tonik spazmlar bu şekilde paroksizmal epizodlar halinde görülebilir. Eski bir lezyona bağlı gelişebilecekleri gibi nadir olarak tetikleyici bir harekete veya uyarana bağlı da gelişebilirler.
- Uthoff fenomeni; sıcaklık hassasiyeti görülmesi, demiyelinize liflerde daha yüksek vücut sıcaklıklarında ısıda iletimin yavaşlaması sonucu MS tutulumuna

bağlı fokal bir nörolojik sekelin yeniden ortaya çıkması ya da kötüleşmesinin izlenmesidir (24).

2.1.5 MS Hastalık Profilleri

MS hastalığında görülebilen 4 farklı klinik seyir tablosuna göre hastalık profilleri 4 grupta incelenmiştir:

- 1) Relapsing Remitting MS, (RRMS): Başlangıçtaki MS olgularının %85'inde görülür. Genellikle günler ila haftalar (8 – 10 hf) içinde düzelen ataklar izlenir. Sıklıkla haftalar ila aylar içerisinde tam iyileşme görülür.
- 2) Sekonder Progresif MS, (SPMS): Genellikle yineleyici MS olarak başlayan ataklı seyrin yerini yavaş ilerleyen hastalık formu alır. Yineleyici forma göre daha fazla kalıcı özürlülük oluşturur. Yineleyici form ile başlayanların yaklaşık %50'si 15 yıldan sonra ikincil ilerleyici MS formuna dönüşür. Bazı araştırmacılar bu iki formun birbirini izleyen evre ile tek bir form olduğunu düşünmektedir.
- 3) Primer Progresif MS, (PPMS): Olguların %15'inde görülür. Hastalığın başlangıcından itibaren yavaş ilerleyici seyir ile klasik atakların görülmemesiyle karakterizedir. 40 yaşından sonra başlar ve özürlülük hızla gelişebilir.
- 4) Progresif Relapsing MS; (PRMS): Birincil ve ikincil MS olgularıyla keşişir ve MS olgularının %5'inde görülür. Başlangıçtan itibaren yavaş ilerleyen hastalığa nadir atakların da eşlik ettiği klinik tablodur (25).

Ancak bu klinik gidiş ayrımları objektif şekilde biyolojik olarak temellendirilemediğinden, bilimdeki ilerlemelerle mevcut biyolojik ve radyolojik belirteçlerin de kullanılabileceği şekilde bu sınıflandırma geliştirilmiştir. Yeni klinik formlar da eklenmiştir.

Klinik İzole Sendrom (CIS): MS de olabilecek inflamatuvar demiyelinizasyonla karakterize bir hastalık başlangıcı tablosunu işaret eder ancak MS kriterlerini karşılaması açısından henüz zamanda yayılım göstermemiştir. MR lezyonlarının eşlik ettiği CIS tablolarının yüksek olasılıkla MS tablosuna dönüştüğü ve CIS vakalarının da hastalık modifiye edici ilaçlardan fayda gördüğü izlenmiştir.

Radyolojik İzole Sendrom (RIS): Klinik belirti – bulgular olmadan, inflamatuvar demiyelinizasyonu düşündürecek radyolojik bulgular izlenmesi durumudur. MR lezyonlarının morfoloji ve yerleşimi MS şüphesini artırabilir ve gelecekte MS gelişmesinin en olası belirleyicisidir. Spinal kord lezyonları, kontrast (gadolinium) tutan lezyonlar görülmesi ve pozitif BOS bulguları olması tablonun daha yüksek olasılıkla MS tanısına ilerleyeceğini gösterir. Bu tablonun ayrı bir MS fenotipi olarak kabul edilmesi için henüz yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır.

2013'te mevcut klinik sınıflandırmalar revize edilerek yineleyici ve progresif seyir olarak ikiye ayrılmıştır ve bu kategorilerde aktivite ve progresyona göre 2'şer alt kategoriye ayrılmaktadır. Aktivite varlığı kontrast tutan lezyon, yeni veya genişlemiş T2 lezyonu olmasıyla tespit edilirken, progresyon varlığı en az yılda bir yapılan klinik muayene ile tespit edilmektedir. Tanı alt başlıkları şu şekildedir:

- Klinik İzole Sendrom:
 - Aktif olan
 - Aktif olmayan
- Relapsing Remitting MS:
 - Aktif olan
 - Aktif olmayan
- Progresif MS:
 - Aktif olan, progresyonu olan
 - Aktif olan ancak progresyonu olmayan
 - Aktif olmayan ancak progresyonu olan
 - Aktif olmayan ve progresyonu olmayan (stabil seyir) (26).

MS, hastalık şiddeti açısından da 2 alt grupta incelenmektedir. Benign MS hastalık başlangıcından 15 sene itibaren tüm nörolojik sistemlerde tam olarak işlevselliğin korunması olarak tanımlanmıştır. Malign MS ise hastalığın başlangıcından itibaren görece kısa süre içerisinde progresif izlemesi, çoklu nörolojik sistemlerde ciddi sakatlık veya ölüm gerçekleşmesi olarak tanımlanmıştır (24).

2.1.6 Multipl Sklerozda Tanı

MS için tek bir tanısal test bulunmamakla birlikte klinik olarak konulan tanı, nörogörüntüleme, BOS ve uyarılmış potansiyel bulgularıyla desteklenir (27). Çalışmamızda 2010 yılı revize McDonald Kriterleri kullanılmıştır.

2.1.6.1 Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) bulguları:

BOS bulgularının pozitif olması MS için tanı koydurucu olmadığı gibi, negatif olması da MS tanısını dışlayıcı değildir. Ancak tanısı net olmayan alışılmadık vakalarda tanı için yol gösterici olacaktır. BOS'ta açık anormallikler izlenmez; renksiz, berrak, normal basınçlı olması beklenir. Hücre sayımları genel olarak normal olsa da hastaların yaklaşık %20'sinde hafif artış görülebilir. Oligoklonal bant varlığının belirlenmesi en önemli tanısal testtir. Bu bantların görülmesi, bir ya da daha fazla plazma hücresi klonu tarafından aşırı miktarda antikor üretimi olduğunu gösterir. Hastalık seyri boyunca bant paterni görece sabit izler. Ancak klinik olarak kesin tanı konmuş hastaların %10-20'sinde hastalık seyrinde herhangi bir noktada OKB pozitifliği izlenmeyebilir. CIS olan hastalarda OKB'nin pozitif olmasının MS tablosuna dönüşme riskini artırdığı bildirilmiştir (24).

Serum ve BOS oligoklonal bantlarını karşılaştırmak gerekir çünkü periferik monoklonal gamopatilerde de BOS bulguları ortaya çıkabilir (25).

BOS'ta kantitatif olarak BOS IgG indeksi ölçülebilir; $(\text{BOS IgG} / \text{Serum IgG}) / (\text{BOS albumin} / \text{Serum Albumin})$ formülüyle hesaplanır. İndeksin 0,7'den büyük olması pek çok enfeksiyöz ve inflamatuvar MSS hastalığında izlenir. MS tanısı olan hastaların %90'ında Ig G indeksi pozitifdir (24,25).

2.1.6.2 Uyarılmış Potansiyeller

MS hastalığında patolojinin yerini belirlemek için, görme işitme ve duyu yolları boyunca ileti hızını ölçmede uyarılmış potansiyeller kullanılabilir. Optik nörit olan hastaların %90'ından fazlası anormal vizüel uyarılmış potansiyel (VEP) ve klinik olarak kesin MS hastası olan olguların %85'i optik nörit öyküsü olmamasına karşın VEP'te patolojik bulgu verir. Klinik olarak kesin MS tanısı olanların yaklaşık dörtte üçünde duysal uyarılmış potansiyel (SEP) ölçümlerinde yavaşlamış ileti tespit edilir. Beyinsapı

uyarılmış potansiyelleri (BAEP) en az duyarlı testtir, %50 oranında patolojik bulgu tespit edilir (25).

2.1.6.3 MR Bulguları

Klinik olarak kesin MS hastası olan hastaların %85-95'inin beyin MR'ında patolojik bulgu saptanır. Azalmış T1 ve artmış T2 ağırlıklı odaksal sinyal alanları, artmış su içeriğiyle birlikte demiyelinizasyonu gösterir.

Kuvvetle MS gösteren MR özellikleri şunlardır:

- Lezyon sayısının 3'ten fazla olması,
- Lezyon büyüklüğünün 6 mm'den büyük olması
- Uzun eksenleri lateral ventriküle dik olarak uzanan lezyonların bulunması
- Lezyonların periventriküler, korpus kallosum ve arka çukur bölgelerinde yerleşim göstermesi

Kontrast tutan lezyonlar; KBB'nin bozulduğuna işaret eder. Kontrast tutulumu ortalama 2 ila 4 hafta sürebilir. (25).

MS hastalarının %90'ından fazlasında spinal kord lezyonları hastalık seyrinin bir noktasında izlenirken CIS ile gelen hastaların %30'unda spinal korda bakıldığında asemptomatik lezyon varlığı görülür. Lezyonlar özellikle servikal C2-C3 vertebral seviyesindeki spinal kord kısmında yaygındır. Lezyonlar tipik olarak ardışık iki segmentten daha kısadır ve asimetriktir. Spinal kord lezyonları beyindeki lezyonlara göre daha sıklıkla semptomatik izler ve kord atrofisinin nörolojik sakatlıkla güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (24).

2.1.6.4 Tanı Kriterleri

Çalışmamızda revize 2010 McDonald kriterleri kullanılmıştır. Bu tanı kriterlerinde klinik durum tarif edilip her bir durum için gereken ek kriterler tanımlanmıştır. Eğer kriterler karşılanıyorsa ve klinik tablo için daha iyi bir açıklama yoksa tanı MS kabul edilir. Eğer şüpheliyse ve kriterler tam olarak karşılanmıyorsa "muhtemel MS" olarak, eğer hastalık seyri esnasında başka bir tanı ortaya çıkıyorsa ve klinik tabloyu daha iyi açıklıyorsa "MS değil" denir (28).

Tablo 2.1 Revize 2010 McDonald MS Tanı Kriterleri

Klinik Geliş	MS Tanısı için gereken ek kriterler
<p>≥ 2 atak^a;</p> <p>(≥ 2 lezyon için objektif klinik kanıt veya 1 lezyon için objektif klinik kanıt ve muhtemel bir geçmiş atak^b öyküsü)</p>	<p>Gerekmemektedir.^c</p>
<p>≥ 2 atak^a;</p> <p>(1 lezyon için objektif klinik kanıt)</p>	<p>Alanda yayılım izlenmesi gerekir. (MSS’de MS için 4 tipik bölgeden en az 2’sinde [periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord], ≥ 1 T2 lezyon olması gerekir)^d veya Gelecekte başka bir MSS bölgesini düşündürecek yeni bir klinik atak^a beklenir</p>
<p>1 atak^a;</p> <p>≥ 2 lezyon için objektif klinik kanıt</p>	<p>Zamanda yayılım izlenmesi gerekir. (Asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması gerekir veya takip MR’ında, başlangıç MR’ına göre yeni gelişen ≥ 1 T2 lezyon veya kontrast tutan lezyon bulunması gerekir veya yeni bir klinik atak^a beklenir.)</p>
<p>1 atak^a; 1 lezyon için objektif klinik kanıt (Klinik İzole Sendrom)</p>	<p>Alanda ve zamanda yayılım izlenmesi gerekir.</p>
<p>MS düşündürülen sinsi nörolojik progresyon (PPMS)</p>	<p>1 yıllık hastalık progresyonuna (retrospektif veya prospektif olarak belirlenmelidir) ek olarak aşağıdaki 3 kriterden ikisinin karşılanması gerekir^d.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beyinde alanda yayılım izlenmesi 2. Spinal kordda alanda yayılım; ≥ 2 T2 lezyon izlenmesi

3. BOS bulgularının pozitif olması
(oligoklonal bant pozitifliği veya yüksek IgG
indeks)

^a - Bu tanı kriterlerinde “atak” (relaps, alevlenme) hastanın raporladığı veya objektif olarak izlenen tipik akut inflamatuvar MSS demiyelinizan olay şeklinde tanımlanmıştır. Bu atak şimdi mevcuttur ya da geçmişte oluşmuş olabilir. Ateş ve enfeksiyon yokluğunda, en az 24 saat sürmüş olması gerekir. Aynı anda yapılan nörolojik muayene ile belgelenmiş olması gerekir. Ancak MS için karakteristik özellikler taşısa dahi objektif nörolojik bulguların belgelenmemiş olduğu geçmiş olaylar, geçirilmiş muhtemel demiyelinizan olaya dair yeterli destek sağlar.

Geçmişte veya şimdiki zamana dair paroksizmal belirtiler bildirilmişse, bunlar 24 saat veya daha uzun süre içerisinde geçirilen birden fazla epizodlar şeklinde olmalıdır.

Kesin MS tanısı konulmadan önce en az 1 atak; nörolojik muayene bulguları, görmede bozulma olması tarif edenlerde VEP bulguları veya nörolojik semptomların tarif edildiği yerle tutarlı MR bulguları ile desteklenmiş olmalıdır.

^b - MS tanısının 2 atak için objektif klinik kanıta dayanarak konulması en güvenlisidir. Belgelenmiş nörolojik bulguların yokluğunda, semptomları ve seyri önceki bir demiyelinizan olaya işaret eden muhtemel bir geçmiş atak öyküsü olduğunda en azından 1 atak bulgularının objektif olarak kaydedilmiş olması gerekir. MS tanısının 2 atak için objektif klinik kanıta dayanarak konulması en güvenlisidir. Belgelenmiş nörolojik bulguların yokluğunda, semptomları ve seyri önceki bir demiyelinizan olaya işaret eden muhtemel bir geçmiş atak öyküsü olduğunda en azından 1 atak bulgularının objektif olarak kaydedilmiş olması gerekir.

^c - Ek teste ihtiyaç duyulmaz. Ancak herhangi bir durumda MS tanısı koyarken bu kriterlere uyan görüntülemenin mevcut olması daha arzu edildir. Eğer görüntüleme veya diğer testler (BOS gibi) negatif ise, MS tanısı koyarken çok temkinli olmak ve ayırıcı tanıları gözden geçirmek gerekir. Klinik tablo için daha iyi bir açıklama olmamalıdır ve MS tanısını destekleyen objektif kanıtlar olmalıdır.

^d - Kontrast tutan lezyonların olması gerekmez; beyin sapı veya spinal kord sendromları izlenen hastalarda semptomatik lezyonlar aranmaz.

2.1.7 MS tedavileri

MS için uygulanabilen tedavi yaklaşımları 3 ana başlık altında toplanabilir.

- Akut atak tedavisi
- Koruyucu Tedavi
 - İmmünsüpresif tedaviler
 - İmmünmodülatuar tedaviler
- Semptomatik tedaviler ve rehabilitasyon

2.1.7.1 Akut Atak Tedavisi

Nükleer bağlanma noktalarına ulaşan kortikosteroidler, IL 1-2, TNF alfa, proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe ederler, bu antiinflamatuvar etkileriyle akut atak tedavisinde kullanılmaktadır. Nörolojik defekt yaratan atakların tedavisi için önerilen doz 500 – 1000 mg/gün metilprednizolonun 3-10 gün süreyle intravenöz uygulanması şeklindedir. Hastaların 1/3'ü yeterli yanıt vermeyebilir ve ek tedavi gerektirebilir. Hem steroide yanıt vermeyen MS ataklarda ya da fulminan demiyelinizan olaylarda, plazma değişimi 7 – 9 kür, 54 mg/kg günde 14 gün süreyle uygulanır (25).

2.1.7.2 Koruyucu Tedavi

İmmünmodülatuar Tedavi

Interferon Beta: İnterferon (IFN) beta-1b and IFN beta-1a antiinflamatuvar ve antiviral özellikler taşıyan insan tip 1 interferonunun rekombinan preparatlarıdır (29). Etki mekanizmalarında IFN gamma üretiminin baskılanması, antijen sunumunun baskılanması ve T hücre aktivasyonunun bu şekilde azalması, T hücre adezyonunun ve T hücrelerin kan beyin bariyerine geçişi için gereken proteazların azalması bulunur (30).

Glatiramer asetat (GA): Sentetik kopolimer yapısı, miyelin kılıfının majör bileşenlerinden olan Myelin Basic Protein (MBP) molekülüne yapısal olarak benzemektedir. Temel antiinflamatuvar etkisinin MBP'ye reaktif T hücrelerinin inhibisyonu ve MSS'de T-helper 2 (Th2) lenfositlerinin indüklenmesiyle gerçekleştiği düşünülmektedir (29). GA'nın, Th1 sitokinlerinden Th2 sitokinlerine doğru kayma

yaparak (İnterlökin 4 [IL4], IL10 ve TGF-beta) hastalık seyrinde düzelmeye katkı sunduğu düşünülmektedir (30).

Natalizumab: Aktive T hücrelerinde ve diğer mononükleer beyaz kan hücrelerinin VLA-4 reseptörünün alfa-4 subünitesine bağlanan monoklonal antikor yapısında intravenöz olarak kullanılan bir ilaçtır. Normal işlevi olarak endotel üzerindeki vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ve dokudaki fibronektin ile etkileşen VLA-4'ün bloklanması, damar yapılarında ve MSS içerisinde adheransa ve inflamatuvar hücre göçüne engel olur (30).

Fingolimod: Fungal antibiyotik olan myriocin türevi bir ilaçtır, sfingosin fosfat-1 reseptör (S1PR) antagonisti işlevi vardır. S1PR bağışıklık hücreleri dahil pek çok hücrede eksprese edilir. İlaç S1PR'ye bağlandığında reseptörler hücre içine alınarak yıkılır. Normalde S1PR sinyalizasyonu CCR7 taşıyan lenfositlerin lenf nodlarından efektör bölgelere göçü için gerekli olduğundan, fingolimod bu yolu inhibe ederek CCR7 taşıyan lenfositlerin lenf nodunda tuzaklanmasına neden olurken, CCR7 taşımayan hafıza T hücreleri etkilenmez. Sonuç olarak periferde lenfosit azalacağından göreceli bir lenfopeni tablosu oluşur. Bu esas etki mekanizması olarak kabul edilse de bağışıklık hücreleri ve KBB üzerine ek etkileri olduğu da gösterilmiştir (31).

Teriflunomid: Otoimmün hastalıklarda ve özellikle romatoidartritte kullanılan leflunomid'in aktif metabolitidir (Lim 2010). Bu ilaç mitokondrial dihidroorotat dehidrojenazı geri dönüşlü olarak inhibe ederek lenfositlerin proliferasyonun için önemli olan de novopirimidin sentezi inhibe edilir. Dolayısıyla teriflunomidselektif olarak çoğalan lenfositleri hedef alır (24).

Dimetilfumarat (DMF): Fumarik asit türevidir ve öncesinde psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlardandır. DMF'nin relaps hızını azaltma etkinliği muhtemelen fingolimod ile benzerdir. DMF'nin dentritik hücrelerin aktivasyonunu değiştirdiği ve proinflamatuvar immün yanıtı Th2 yanıtı lehine değiştirdiği bilinmektedir. Buna ek olarak sitoprotektif ve regülatuar B hücrelerini indükleyici etkileri vardır (31).

Rituximab ve okrelizumab B hücrelerindeki CD20 yüzey belirteciye bağlanarak, B hücre yıkımı yaparak etkinliğini gösterirler. Okrelizumab ile malignite riskinde artış olduğu (özellikle meme kanseri) bildirilmiştir (32).

Alemtuzumab pek çok beyaz kan hücresinin yüzeyinde bulunan CD52'ye bağlanan IgG1 monoklonal antikor yapısındadır. Alemtuzumab bu hücreleri antikora bağlı selüler sitoliz ile yıkımlarına neden olur (30).

Daclizumab, IL2 reseptörünün alfa subunitine bağlanan monoklonal antikor yapısındadır. Progresyonu azaltma etkisi gösterilmiştir. Otoimmün yan etkiler raporlanmıştır (30).

Kladribin, adenozin deaminaz enzimini inhibe eden bir pürin analogudur. MS tedavisinde oral formda kullanılmaktadır. Bellek B hücreleri üzerine en güçlü etkiyi göstermektedir, lenfosit yıkımına yol açar (32).

İmmünsüpresif Tedavi

Azotiopürin bir pürin antimetabolitidir. MS tedavisinde kullanılmaktadır, lezyon yükünü ve aktif plak sayısını etkilediği gösterilmiştir (25).

Siklofosamid alkilleyici bir ajan olup hızlı bölünen hücreler üzerine sitotoksik etki gösterir (25).

Metotreksat bir folat antagonistidir, DNA sentezini etkileyerek proliferasyonu baskılar (32).

Mitoksantron DNA onarım enzimi topoizomeraz-2'yi inhibe eder. B, T hücrelerin ve makrofajların proliferasyonunu inhibe ederek immünsüpresif etki gösterir (32).

2.1.7.3 Semptomatik tedaviler

Spastisite: Gama aminobütirik asit (GABA) agonisti olan baklofen spastisite tedavisinde 20 – 120 mg/gün dozlarında oral veya intratekal pompa şeklinde kullanılabilir. Tizanidin santral etkili alfa 2 agonistidir, baklofene benzer şekilde etki gösterir ancak baklofen kadar gücü azaltmadığı gösterilmiştir. Spastik kaslara botulinum toksin tip A (botoks) enjeksiyonu da kullanılabilir (24).

Yürüyüş ve Denge Bozuklukları: Demiyelinize aksonlarda iletimi artırarak etki gösterdiği düşünülen dalfampiridin; potasyum kanal blokörü etkisi olan bir ilaçtır ve yürüyüş hızı üzerine iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiştir (24).

Tremor: Klonazepam ve propranolol orta etkide ilaçlar olarak kullanılabilir. Refrakter tremoru olanlarda cerrahi talamotomi veya derin beyin stimülasyonu denenebilir (24).

Yorgunluk: Primer MS yorgunluğu açısından amantadin, modafinil, metilfenidat gibi uyarıcı ajanlar ve uyarıcı özelliği bulunan antidepresanlar (bupropion gibi) kullanılabilir (24).

Mesane Disfonksiyonu: Hiperrefleksif mesanesi olanlara antikolinergik ilaçlar verilebilir (oksibütinin, tolterodin, trospium, darifenasin ve solifenasin gibi). Desmopressin'in de hiperrefleksif mesanede etkili olduğu gösterilmiştir. Çıkımda obstrüksiyona ek olarak mesane hiperrefleksisi varsa Credé manevraları, antispastisite ilaçları kullanılabilir gibi, antikolinergikler terazosin gibi alfa blokörlerle birlikte de kullanılabilirler. Retansiyonu olan hastalarda intermitan kataterizasyon kullanılabilir (24). Gevşek mesane durumlarında ise betanekol tedavisinden fayda görülebilmektedir (25).

Depresyon: Topluma ve diğer kronik hastalıkları olanlara kıyasla MS hastalığında depresyon daha sık görülebilmektedir. MS hastası olan hastalarda prevalansı %14 – 57'yi bulabilmektedir. IFN-beta ilaçlarının yan etkileri olarak da görülebilmektedir. Uygun antidepresan seçenekleri hastalara göre ayarlanılarak kullanılabilir. Genellikle ilk seçenek selektif serotonin geri alım inhibitörleri olsa da, amitriptilin gibi antikolinergik yan etkileri olan ajanlar mesane spastisitesi veya duloksetin gibi serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü ilaçlar MS hastalığına bağlı ağrıları olan hastalarda tercih edilebilir (24).

Cinsel Disfonksiyon: Erektile disfonksiyon için sildenafil kullanılabilir (25).

Bilişsel Hasar: Koruyucu tedavilerin bilişsel hasarı yavaşlattığı gösterilmiştir. MS hastalığına bağlı bilişsel hasar için doğrudan düzeltici bir tedavi yoktur. Antikolinesterazlardan fayda gördüğünü gösterecek yeterli kanıt yoktur. Odaklanma açısından modafinil kullanımı faydalı olabilir. Bunun yanında bilişsel işlevleri kötüleştirebilecek psikiyatrik bozuklukların tedavisi, aile ve iş yaşantısında gündelik hayat işlevselliğini artırabilecek müdahaleler yararlı olabilmektedir (24).

Paroksizmal belirtiler: Düşük doz karbamazepin, tolere edilmezse; difenilhidantoin, asetazolamid, gabapentin, baklofen gibi başka seçenekler de denenebilir (25).

2.1.8 MS ile Birlikte Görülen Psikiyatrik Bozukluklar

Multipl Skleroz hastalarında bilişsel bozulmalar ile birlikte, duygu ve davranış kontrolünde hasar gibi nörodavranışsal sekeller yaygındır (33). MS hastalığındaki mental bozukluklarda biyolojik ve psikososyal faktörlerin rolünü çalışan araştırmacılar, ilk olarak psikiyatrik problemleri; 1) MS seyrinden bağımsız gelişenler 2) özellikle reaktif olarak gelişenler (engellilik ve MS hastalığının öngörülemez seyrine uyum güçlüğüne bağlı) 3) doğrudan lezyonlara – MS hastalığına bağlı-olanlar şeklinde sınıflandırmıştır

(34). Sonrasında MS tedavi ajanlarının kullanımıyla da psikiyatrik bozukluklar gelişebildiği izlenmiştir. Örneğin steroid tedavisiyle geçici depresyon, mani veya psikoz tetiklendiği raporlanmıştır. IFN-beta tedavisine bağlı olarak da depresyon ortaya çıkabildiği ileri sürülmüştür. Yapılan bir sistematik gözden geçirmede, anksiyete ve depresyonun MS hastalarında sık görülen komorbid psikiyatrik bozukluklar olduğu ancak psikiyatrik komorbiditelerin sıklığının, aynı popülasyon içinde bile değişebilen, oldukça heterojen değerler gösterebildiği bildirilmiştir. Bu durum çalışmaların tasarımlarındaki farklılıklara bağlanmıştır (35).

Depresyon MS hastalarında en sık bildirilen nöropsikiyatrik belirti olup, öfori, mani, psikoz, kişilik bozuklukları ve yeme bozuklukları da tarif edilmiştir (6). Neşelilik, iyimserlik, engelliliğin yadsınması ve patolojik gülme gibi öforik duygudurumla ilişkili belirtiler önceleri MS hastalığının karakteristik özelliği olarak görülmüş olsa da aslında daha nadir belirtiler oldukları ve özellikle hastalığın süresi ve şiddetinin ilerlemesiyle ilişkili olarak ortaya çıktıkları görülmüştür. Ajitasyon, irritabilite, apati ve disinhibisyon gibi davranışsal belirtilerin ise erken fazdan itibaren MS hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (36). Davranışsal değişikliklerin hastalık şiddeti hafif olan vakalarda da görüldüğü, genel olarak hastalık durumundan, engellilik seviyesinden ve bilişsel hasarlardan bağımsız seyrettikleri de bildirilmiştir. Depresif belirtilerin ve yorgunluğun da davranışsal değişikliklerle ilişkili olabildiği gösterilmiştir (37).

Depresyon, MS ile ilişkili en yaygın görülen psikiyatrik bozukluk olup; MS hastalarının %3'ünde tamamlanmış intihar girişimi görüldüğü bildirilmiştir. Bu oranın genel popülasyona göre 7,5 kat, diğer kronik – nörolojik hastalıklara göre de anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bipolar afektif bozukluk MS hastalarında genel popülasyondakinin iki katı sıklıkta görülür. Vakaların üçte birinin ilaç tedavilerine bağlı gelişen hipomanik – manik durumlar olabileceği bildirilmiştir. MS hastalarında %2-4 oranında psikoz görülebildiği bildirilmektedir ve bu değer toplum sıklığının yaklaşık üç katı kadardır. MS hastalarında %13,6 oranında hayat boyu alkol kötüye kullanımı – bağımlılığı olabileceği, bu durumun depresif belirtileri, intihar fikirlerini ve koordinasyon güçlüklerini artırabildiği belirtilmektedir. MS hastalarının %20'sinde emosyonel labilite halinin izlenebildiği raporlanmıştır. Patolojik gülme ve ağlama ya da 'istem dışı emosyonel ifade bozukluğu' olarak tarif edilen 'psödobulber affekt', MS hastalarının %10'unda görülmektedir (38).

Multipl Skeroz hastalarında bilişsel hasar prevalansı %40 – 65 olarak tahmin edilmektedir. Uyum sürecinde normal olarak kullanılan bilişsel işlevlerde hasar oluşması,

işlevselliği önemli şekilde etkileyecek olmasının yanında, agresyon, dürtüsellik, depresyon ya da apati gibi davranış ve duygudurum değişikliklerine de yol açabilir. MS hastaları, bilişsel işlevlerindeki azalma sonucu; unutkanlık, düşünce sürecinde yavaşlık belirtilerini göstermekten çekinerek sosyal etkileşimlerini kısıtlayabilirler ve bu durum depresyon gelişmesine yol açabilir (39).

2.2 Dürtüsellik

Dürtüsel davranışlar pek çok işlevsellik alanını kapsamaktadır ve bütün dürtüsellik kalıplarını içerecek bir tanım yapmak oldukça zordur. Dürtüsellliği çeşitli boyutlarıyla ele alan araştırmacılar olmuştur.

Mischel'in, klasik şekerleme deneyi; yani 4-6 yaş okul öncesi çocukların önlerindeki şekeri hemen yeme dürtüsüne dayanabilme kapasitesini ölçen deney, 40 yıl sonra aynı bireyleri erişkin çağda yeniden değerlendirmiştir. Bu deney, çocuklukta ödül erteleyebilme kapasitesinin, erişkin dönemdeki başarıları ve beyin işlevi üzerine etkisini öngörebildiğini gösterilmesi ile, dürtüsellüğün yapısal bir özellik olarak kabul edilmesine katkıda bulunmuştur (40).

Dürtüsel davranışların, kompulsif davranışlarla karşıt uçta bir yelpaze oluşturduğu ve bu yelpazenin ortak özelliğinin davranışları kontrolde bozulma olduğu düşünülmektedir. Bu şekilde bakıldığında; kompulsif davranışların anksiyete veya rahatsızlık hissini gidermek için ortaya çıkarken, dürtüsel davranışların ise ödül elde etmek, uyarılmak ve tatmin olmak için ortaya çıktığı düşünülür. Her iki durumda da ortaya çıkan davranışları erteleme ya da baskılama bozulmuştur. Bu davranışlar bir spektrum olarak ele alındığında kompulsif uçta abartılmış bir zarar görme hissi bulunurken, dürtüsel uçta ise zarar beklentisi gerçekte olduğundan daha önemsiz olarak değerlendirilmektedir (41).

Dürtüsellik bir tür yürütücü işlev yetersizliği olarak da değerlendirilmektedir. Dürtüsel davranışlar; altta yatan mekanizmada baskılayıcı süreçlerde bir bozukluk ve normalden güçlü dürtüler gerektirmesi yanında mizaç ve durum özellikleriyle de tetiklenebilir ve düzenlenebilir özelliklerdir (42).

Dürtüsellik bir kişilik boyutu olarak da çalışılmıştır. İlk olarak Eysenck'in 1940'lardan itibaren geliştirdiği biyososyal kişilik modeli sayesinde kişilik boyutları deneysel olarak çalışılmaya başlanmıştır. Eysenck'in kişiliğin temel boyutlarını aydınlatma ve bunlar için altta yatan nörobiyolojik temeller için kuramlar oluşturma

çabası, kişiliğin nörobilim perspektifinde incelenbilmesini mümkün kılmıştır. Eysenck kişiliğin dışadönüklük boyutunu tanımlarken; içedönük ve dışadönük kişiler arasındaki farkın, kortikal uyarılma eşiklerinde asendan retiküler aktivasyon sistemlerindeki farka bağlı olduğunu öne sürmüştür. Bununla birlikte; diğer bir kişilik boyutu olarak tanımladığı nevrotikliği ise duygu düzenleme güçlüklerine bağlamış ve limbik sistem ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Gray ise, 1970 yılında oluşturduğu ödül duyarlılığı kuramında; kişilik boyutlarını anksiyete ve dürtüsellik olarak değiştirmiş, sırasıyla ceza duyarlılığı ve ödül duyarlılığı ile ilişkili olduklarını savunmuştur (43).

2.2.1 Dürtüsel Özelliklerin Görüldüğü Nörolojik ve Psikiyatrik Bozukluklar

Dürtüsellik pek çok nörolojik ve psikiyatrik bozukluğun bileşenleri ve tanı kriterleri içinde tarif edilmektedir. DSM-5'te ayrı bir bölüm olarak ele alınan dürtü kontrol bozuklukları (karşıt olma / karşı gelme bozukluğu, aralıklı patlayıcı bozukluk, davranım bozukluğu, piromani, kleptomani) yanında, sınırda kişilik bozukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu, DEHB, bipolar afektif bozukluk, manik atak, demans, bulimiya nervosa, bağımlılık bozuklukları ve parafililerde de dürtüselliklerin ortak tanısal özellik olması dikkat çekicidir (44).

Barratt Dürtüsellik Ölçeği modeli ile dürtüselliklerin incelendiği bir çalışmada dürtüselliklerin mani ve ünipolar depresyon ile farklı boyutlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dikkatte dürtüsellik hem manide hem depresyonda yüksek gelirken, motor dürtüsellik maniyeye özgü, plan yapmama tarzı dürtüsellik ise depresyona özgü yükseliş göstermiştir. Bunun yanında dikkatte dürtüselliklerin intihara yatkınlık ölçeği puanlarını artırdığı görülmüştür (45).

Davranış patolojileri ile seyreden dürtüsellik, demans dışında diğer nörolojik hastalıklarda da tariflenmiştir. Davranış problemleri özellikle prefrontal korteks bölgesinde veya frontal korteks ile diğer beyin bölgelerini birleştiren liflerde lezyonu olanlarda izlenmiştir. MS hastalarında ise, genelde subkortikal tarzda demans tipi görülebilse de frontal lob sendromuna benzer davranış problemleri olabildiğini bildiren çalışmalar da olmuştur (46).

Parkinson hastalığı da çeşitli mekanizmalarla artış gösteren dürtüsel özellikler açısından incelenmiştir. Parkinson hastalığının yanıt baskılanmasına hasar verdiği, riskli kumar davranışını artırabildiği, ilaç kullanımıyla birlikte riskli karar almayı artırabildiği ve zaman algısını sabırsızlığa yol açacak şekilde bozabildiği belirtilmiştir (47).

Şizofrenide proaktif girişimleri baskılama kapasitesinin (belleğe dayalı, iç dünyadan kaynaklı ilişkisiz uyaranların baskılanması) etkilendiği, Alzheimer hastalığında dışsal dikkat dağıtıcıların baskılanmasının etkilendiği, psikoaktif madde kullanımıyla ve artan kullanım sıklığıyla ilişkili olarak zaman algısının dürtüsellik lehine bozulabileceği (zaman daha yavaş geçiyormuş gibi bozularak dürtüsellik artması) bildirilmektedir. Davranım bozuklukları olan adolesanlarda, intihar eğilimi olanlarda ve psikopati eğilimi olanlarda gelecekteki ödüllerin daha hızlı şekilde gecikme indirimine uğradığı, davranım bozukluğu olan ve intihara eğilimli olanlarda prepotent yanıt baskılanmasının (inhibisyon mekanizmasının) bozulduğu bildirilmiştir (48).

2.2.2 Dürtüsellik Ölçüm Yöntemleri

2.2.2.1 Dürtüsellik Özbildirim Ölçekleri

Subjektif olarak doldurulan bu ölçeklerden en yaygın kullanılanı ‘Barratt Dürtüsellik Ölçeği’, 3 alt ölçeği bulunan (motor dürtüsellik, dikkatte dürtüsellik ve plan yapmama tarzı dürtüsellik) güncel olarak 11. versiyonu kullanılan likert tipi bir ölçektir (40, 49). Ölçek yıllar içinde revize edilerek ve kısaltılarak yeni formlarında kullanılmıştır.

‘Dickman Dürtüsellik Ölçeği’, dürtüselligi işlevsel ve işlevsel olmayan olarak iki alt ölçekle inceleyen likert tipi bir ölçektir (50).

‘UPPS Dürtüsellik Ölçeği’ dürtüselligi 4 farklı boyutuyla incelerken, (sıkışıklık, tasarım eksikliği, sebatsızlık, heyecan arayışı), sonrasında geliştirilen UPPS-P ölçeğinde yoğun duygular hissedildiğinde hareketlerini kontrol edememek şeklinde tanımlanan ‘sıkışıklık’ boyutu; negatif ve pozitif sıkışıklık olarak ikiye ayrılmıştır. UPPS-P ölçeği, 5 alt ölçek içeren likert tipi bir ölçek olarak kullanılmaktadır (44, 51).

Ödül duyarlılığı teorisine dayalı olarak oluşturulan ‘Davranışsal İnhibisyon – Davranışsal Aktivasyon Ölçeği’, 4 alt ölçekli, likert tipi bir ölçek olup davranışsal inhibisyon alt ölçeği anksiyeteye yatkınlığı davranışsal aktivasyon ölçeği ise dürtüsellik yatkınlığı incelemektedir. Davranışsal aktivasyon ile ilişkili 3 faktörlü yapı tanımlanmıştır. Bunlar ödüle duyarlılık, eğlence arayışı ve dürtü alt ölçekleridir.

‘Yenilik arayışı’ ölçeği (52), Dürtüsellik – Maceraperestlik – Empati alt ölçekleri içeren I-7 anketi (53), diğer yaygın kullanılan ölçeklerdendir.

2.2.2.2 Objektif (Davranışsal – Gözlemsel) Dürtüsellik Ölçümleri

Dürtüsellik özellikleri aynı zamanda bazı davranışsal tepkilerin gözlemlenmesi ile ölçülebilmektedir. Hayvan deneylerinde de benzer paradigmlar kullanılmaktadır. Böylelikle davranış üzerine farmakolojik müdahalelerin etkisi gözlemlenebilmekte ve dürtüsel özellikler daha objektif olarak ölçülebilmektedir. Özbildirim ölçeklerinde bildirilen dürtüsellik seviyesinin, gözlenen dürtüsel eylemler ve dürtüsel seçimlerle örtüşmediği, 3 farklı dürtüsellik bileşeni gibi davranabildiği, bu durumun dürtüsellik çok boyutlu bir yapıdan kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Özbildirim ölçeklerinin kullanıldığında kelimelerin farklı kültürel ve kişisel anlamlarından kaynaklanabilecek sınırlılığın olmaması ve katılımcının kendilik algısından bağımsız olması; gözlemsel ölçümlerin faydalarındandır (42). Bunun yanında özbildirim ile ölçülen dürtüsellik daha kalıcı, karakter özelliklerini yansıtacak şekilde olduğu, ancak davranışsal testlerin; kişinin o günkü stres – anksiyete – depresyon seviyesinden ve kişilerin problemlere farklı çözüm yolları bulabilmesinden etkilenebileceği için daha durumsal olan dürtüsellik ölçtüğü de öne sürülmüştür (48). Bunun yanında davranışsal testleri yaparken, özellikle inhibisyon mekanizması içeren testlerde yürütücü işlevlerin diğer bileşenleri de kullanıldığından tek başına dürtüsellik ölçmüyor olduğu da öne sürülmüş, davranışsal testlerde ölçümdeki saflığı bozan bu sınırlılığa dikkat çekilmiştir. Durumsal ve özelliksel dürtüsel özelliklerinin birlikte değerlendirilebilmesi için testlerin kombine halde kullanılması da önerilmiştir (42).

Dürtüsellik için olan objektif testleri değişik şekillerde sınıflandıranlar olmuştur. Genel anlamda motor dürtüsellik ve karar vermede dürtüsellik şeklinde ayrılabilirliği önerilmiştir. Motor dürtüsellik içinde başlamış olan yanıtı durdurma ve prematür yanıtların durdurulması, karar vermede dürtüsellik ise gecikme indirimi, risk indirimi paradigmları yanında yeterince plan – araştırma yapmadan harekete geçmeyi ifade eden planlamada dürtüsellik kapsamaktadır (40). Aragues ve ark. objektif testleri; davranışsal inhibisyon (düşünce ve eylemlerin uygun şekilde baskılanabilmesi) ve kişinin davranışını anlık ödülleri (sonuçları) veya gecikmiş ödülleri belirleyebilme gücünün ölçülmesi şeklinde iki ana başlığa ayırmıştır. Ödül erteleyebilme ile ilişkili testler içerisinde risk alma testi, gecikme indirimi testi, Iowa kumar oynama testi, düşük seviyede yanıt vermenin ayırıcı olarak pekiştirilmesi testi alınmıştır (54). Cyders ve ark. çalışmasında objektif testleri bozukluğun beklendiği alanlara göre beş ana başlığa ayırmıştır (47, 48, 55):

1. Dominant otomatize yanıtları durdurma kapasitesi (prepotent yanıt inhibisyonu)
 - a. Antisakkad (ilişkisiz bir uyarana refleks göz hareketini baskılayabilme)
 - b. Sürekli performans testi (ilişkisiz uyarana yanıt vermeden hedef uyarana mümkün olduğunca hızlı yanıt verme)
 - c. Dur sinyali görevi (kelimeleri kategorize ederken öğrenilmiş yanıtların baskılanması)
 - d. Yap / Yapma (Go/NoGo) görevi (öncesinde pekiştirilmiş olan yanıtı baskılayabilme)
2. Görevle ilişkisiz dışsal uyarınları baskılayabilme kapasitesi (dikkat dağıtıcı girişimlerin baskılanabilmesi)
 - a. Eriksen Flanker testi ve benzeri testler (ilgisiz uyarınlardan hedef uyarının seçilmesi)
 - b. Stroop testi (daha az potent olan bir seteye uyum gösterebilme)
3. Araya giren ilişkisiz bellek bilgilerinin baskılanabilmesi (proaktif girişimlerin baskılanabilmesi)
 - a. Brown Peterson görevi (aynı kategoriden kelimelerin olduğu listeleri öğrenme ve hatırlama veya iki sözcük listesi gördükten sonra en yakın görüleni hatırlama gibi görevler)
 - b. İpucu ile Hatırlama görevi
4. Daha büyük bir ödül olasılığı varken yanıt vermeyi baskılayabilme kapasitesi
 - a. İki seçeneğe dürtüsellik paradigması (hemen elde edilebilen küçük ödüller ve gecikmeli büyük ödüller arasında tercih yapma paradigması)
 - b. Tek anahtarlı dürtüsellik paradigması (gecikme arttıkça ödül büyüklüğünün arttığı paradigma)
 - c. Kumar oynama testleri (Nombela ve ark. risk değerlendirme testlerinden kumar oynama testlerini, sonuçlar kesin olmadığında davranışların uygun şekilde ayarlanabilmesi anlamında dürtüsel özellikler içinde değerlendirmiştir)
5. Geçen zamanı doğru değerlendirme kapasitesi
 - a. TIME paradigması (bir zaman dilimini başlangıcında ve bitişinde bir eylem yaparak tahmin etme veya başlangıcından bitişine bir eylemi devam ettirerek öngörme kapasitesi)

2.2.3 Dürtüsellik Özelliklerinin Nöroanatomik Özelliklerle İlişkisi

Dürtüsellüğün farklı boyutları için altta yatan nöral mekanizmaların örtüşebildiği veya farklılaşabildiği belirtilmiştir (40).

Prefrontal korteksin (PFK) dikkat dağıtıcıların ayıklanmasında rolü olduğu, PFK lezyonu olanların dışsal dikkat dağıtıcılara daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Ventrolateral PFK aktivitesinin özellikle inhibisyonda ve ilişkisiz uyarıların ayıklanmasında görev aldığı belirtilmiştir (48).

Gecikme indirimi paradigması çalışıldığında, daha kısa gecikme sürelerini tercih edenlerde artmış sol kaudat nükleus ve putamen aktivitesi, daha uzun gecikme süresini tercih edenlerde bilateral posterior insular kortekste güçlü aktivasyon olduğu bildirilmiştir (48) Gecikme intoleransı olarak da bilinen dürtüsel seçim yatkınlığı, nörolojik korelatları açısından incelendiğinde; lateral – ventromedial PFK, parietal korteks ve ventral striatumdaki işlev bozukluklarıyla ilişkili olabileceği görülmüştür. Riskli seçimler ve gecikme indirimi paradigmasıyla yapılan bir çalışmada, ventrolateral PFK ve pregenueal anterior singulat kortekste artmış aktivitenin; uygun olmayan yanıtların baskılanmasının zorlaşması ve yakın zamanlı ödülün çekiciliğinin artmasına neden olarak dürtüsellik özelliklerini artırabileceği düşünülmüştür (56).

Subjektif zaman algısında lateral intraparietal alanın görev aldığı bildirilmiştir (48).

Davranışsal inhibisyon testlerinin sağ inferior frontal korteks (pars operkularis – Brodmann 44) ile ilişkili olduğu, bu bölgeden verilen ‘dur’ sinyalinin bazal gangliyaya ulaşarak ‘yap’ sinyalini baskıladığı öne sürülmüştür. ‘Yap – yapma’ testlerinde globus pallidus ve subtalamik nükleusların görev aldığını bildiren çalışmalar olmuştur. Orbital prefrontal korteks bozukluğunun ödül erteleyebilmeyi etkilediği, diğer ilişkili bölgelerin intraparietal sulkus, dorsal anterior singulat girus, ventrolateral ve dorsolateral PFK olduğu bildirilmiştir (54).

Duygu düzenleme güçlüğü olan öfkelenmeye yatkın sınırdaki kişilik bozukluğu olan kadınlarda yapılan bir çalışmada emosyonel davranış kontrolü esnasında lateral PFK ve amigdala arasındaki baskılayıcı iletimin etkilendiği izlenmiş ve agresif bireylerde benzeri bulgunun önceki çalışmalarda da gösterildiği bildirilmiştir (57).

Anterior singulat korteksin diğer beyin bölgeleriyle dinlenme esnasında olan iletiminde farklılıkların çeşitli dürtüsel özelliklerin bir arada bulunmasını açıklayabileceği öne sürülmüştür. Dikkati sürdürme güçlüğüne supragenüal singulat ve

bilateral frontal korteksin lateral kısımları ile artmış işlevsel bağlantıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Buna karşın, bir eylemin olası sonuçlarını görmezden gelmek ise supragenüal singulat ve bilateral oksipital ve parietal korteks arasındaki işlevsel bağlantının azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Olumlu duygular yoğun yaşandığında dürtüsel hareketlerde bulunmak ise subgenual singulat ile bilateral medial parietal korteks arasında zayıf işlevsel bağlantı ile ilişkili bulunmuştur. Tümüne bakıldığında bu bulgular, anterior singulat korteksin dinlenme esnasındaki işlevsel bağlantılarının dürtüsellik çeşitli boyutlarıyla ilişkili olabildiğini gösterdiğinden, bu bölgenin farklı dürtüsellik boyutlarının bir kişide aynı anda bulunmasında payı olduğunu gösterebileceği düşünülmüştür (58).

Dürtüsellik frontostriatal devrelerde dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik düzenleme bozukluklarına bağlanmıştır. Lansdall ve ark.'ın 2017'de yaptığı çalışmada dürtüsellik ve apatinin; frontotemporal lobar dejenerasyon ile izleyen hastalıklarda birlikte görülebilmesine dikkat çekilmiş ve bu hastalarda bu özellikler hastalarına ve bakım verenlerine yapılan anketler, davranışsal testler ve MR incelemeleriyle araştırılmıştır. Bakım verenlerin zorlayıcı davranışları değerlendirdiği bileşene bakıldığında (dürtüsellik ve apati bileşenlerini içermektedir) bildirilen zorlayıcı davranışlar arttıkça, temporal polde, frontal polde, orbitofrontal – medial frontal kortekste ve bunların bağlayıcı traktlarında anlamlı beyaz ve gri madde kaybı görülmüştür. Bulgular ışığında apati ve dürtüsellik yapılanmalarının birbiriyle ilişkili bulunmasının yanında, motivasyon ve ödül işleme devrelerindeki bozuklukların hem apati hem de dürtüsellik için ortak olabileceği görülmüş, geçmiş çalışmalardan elde edilen orbitomedial PFK ve anterior singulattan ventral striatuma olan uzantıların ödül, motivasyon ve pekiştirme düzenlenmesiyle ilişkili olduğu bulgusu ile tutarlı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Motor / sakkad yanıt baskılama, ipucu pekiştirme ve bilgi örnekleme görevleri dürtüsel davranışlar olarak adlandırılan aynı bileşen kapsamında ele alınmıştır. Ölçülen dürtüsel davranış şiddeti arttıkça, talamus, lateral temporal korteks, posterior – dorsal anterior singulat korteks ve parietookspital korteks bölgelerinde gri maddede anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Bu testlerin skorları, hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Dur sinyali görevi ile ilişkilendirilen bileşende ise yanıt baskılama dürtüsellik azaldıkça sağ inferior frontal bölgede, anterior singulatta gri madde, sol frontal lobda ise beyaz madde miktarında anlamlı artış olduğu izlenmiştir. Yanıt baskılama dürtüsellik azaldıkça (dur sinyali tepki zamanı kısaldıkça) sağ inferior frontal girus ve onun striatuma olan bağlantılarına dair volümlerde artış gösterilmesinin

de önceki çalışmalarla tutarlı olduğu bildirilmiştir. Dur sinyali görevinin önceki çalışmalarda serotonerjik ve noradrenerjik işlevlerle ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada dur sinyali görevinde hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark gösterilememiştir (59).

Parkinson hastalarında dürtüsellik kortikal kalınlık ile ilişkisine bakılan bir çalışmada Barratt Dürtüsellik Ölçeği kullanılmış, dikkatte dürtüsellik alt ölçeği puanları ile inferior ve superior frontal, anterior singulat ve presantral bölgelerde kortikal incelenen istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu, bunun proaktif yanıt baskılanması ve reaktif baskılayıcı kontrol modelleri ile tutarlı olduğu bildirilmiştir (60).

Subtalamik nukleus bölgesinin yakın ödülleri arasında seçim yapabilmek için gerekli eşiği ayarladığı düşünülmektedir. Yakın değerlikli seçimler arasında karar verme paradigması kullanılan bir çalışmada, Parkinson hastalarında kontrollere göre ve subtalamik nukleus bölgesine derin beyin stimülasyonu tedavisi alanlarda yalnızca ilaç kullanan hastalara göre; yakın ödülleri arasında seçim yaparken olması beklenen doğal erteleme süresinin kısaldığı izlenmiştir. Tedavi olarak yalnızca dopaminerjik ilaç kullanımının ise seçimlerin kötü sonuçlarının öğrenilmesini baskıladığı doğrulanmıştır (61).

Kronik sigara içicileriyle aşerme paradigmasıyla yapılan bir çalışmada sigara hatırlatıcı uyaranlara maruz bırakılan sigara bağımlılarına eşzamanlı fMRI çekilmiş ve hastaların dürtüsellik özelliklerinin ölçümü için Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ) uygulanmıştır. Dürtüsellik puanlarıyla bildirilen aşerme seviyesi arasında anlamlı ilişki görülmüştür. İpucu uyaranlar gösterildiğinde singulat ve PFK bölgelerinde artmış uyarı izlenmiştir. Dürtüsellik skorlarıyla posterior singulat korteks aktivitesi arasında anlamlı negatif korelasyon görülmüştür. İnsula, dorsal anterior singulat korteks, dorsolateral PFK bölgelerinin posterior singulat korteks ile negatif bağlantı izlenmiştir. Daha dürtüsel sigara içicilerinde bu bölgelerde oluşan sigara içme dürtüsünün baskılanma zorluğunun düşük posterior singulat korteks aktivitesi aracılığıyla oluştuğu öne sürülmüş, bu bölgenin dürtü denetiminde rolü olabileceği düşünülmüştür. Posterior singulat korteks aktivitesinin aynı zamanda BDÖ alt ölçeklerinden plan yapmama (PY) alt ölçeğiyle negatif korelasyonu olduğu izlenmiştir, kendi hareketlerini gözden geçirme ve kendini kontrol edebilme becerilerinin bu bölge aktivitesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (62).

2.3 Multipl Skleroz ve Dürtüsellik

MS seyrinde görülebilen psikiyatrik hastalıklar ve yaşam kalitesini etkileyebildikleri yaygın olarak bilinmektedir ancak MS hastalığının çok boyutlu bir yapılanma olan dürtüsellik ile ilişkisi yeteri kadar araştırılmamıştır (63). MS hastalarında ‘karar verme yeteneğinde bozulma’ araştırmalarda dikkat çekmiş bir başka konudur ve yürütücü işlev bozukluğu olması yanında ‘dürtüsel karar verme’ bileşeni nedeniyle, karar verme bozukluklarının da dürtüsellik kapsamında ele alınabileceği görüşündeyiz.

Dürtüsel belirtiler MS veya MS tedavileriyle ilişkili mani / hipomani durumlarında, bipolar afektif bozukluk kapsamında görülebilmesiyle dikkat çekmiştir. İlk belirti olarak manik belirtiler görülebilsede genellikle hastalık başlangıcından 1 yıl sonrasında görülme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (38).

İleri bilişsel yıkımı olmayan MS hastaları ve sağlıklı kontroller karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada risk tutumları UPPS dürtüsellik ölçeği kullanılarak değerlendirilmiş, iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (64).

MS hastaları ve sağlıklı kontrollerde difüzyon oryantasyonel kompleksite (DOC) metoduyla difüzyon MR çekilerek gri madde patolojisinin ve bunun karar verme mekanizmasındaki hasarla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada MS hastalarının riske uyumunun daha az olduğu ve karar verme süreçlerinin kontrollere göre daha yavaş olduğu izlenmiştir. Karar verme süreçlerinin en çok SPMS olanlarda bozulmuş olduğu, bilişsel kaybı olanlarda ve olmayanlarda da görülebildiği belirtilmiştir. Çalışmada bilişsel değerlendirme bataryası yanında Cambridge Kumar Görevi testi kullanılmış, dürtüsellik, risk alma, karar verme ve riske uyum sağlama bu test ile ölçülmüştür. Yapılan DOC tipi difüzyon MR incelemelerinde MS hastalarının oksipital korteks hariç diğer tüm bölgelerde kontrollere göre gri maddede anlamlı değişiklikler gösterdiği, riske uyum sağlamanın hipokampüsteki gri madde işlerliğiyle, karar verme zamanının ise medial prefrontal ve orta frontal girus, anteriorsingulat ve kaudat bölgelerindeki gri madde işlerliği yanında beyaz madde lezyon volümleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (65).

Bilişsel hasarı olan MS hastaları ve sağlıklı kontrollere fonksiyonel MR görüntüleme (fMRI) eşliğinde Yap/Yapma görevi uygulanan bir çalışmada MS hastalarının kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla komisyon hatası (yanlış pozitif; baskılama güçlüğü nedeniyle yapılan hatalar) yaptığı, görev esnasındaki fMRI kayıtlarında ise; MS hastalarının fusiform girus, singulat girus (anterior singulat girus dahil), serebellum ve putamen bölgelerinde daha yüksek aktivasyon gösterdiği,

supramarginal girus bölgesinde ise kontrollere göre daha az aktivite gösterdiği izlenmiştir. Yanıt baskılanması gerektiğinde, MS hastalarında kontrollere göre anlamlı şekilde daha fazla nöral kompensasyon gerçekleştiği izlenmiştir. Bu bulguların özellikle bilişsel hasarları olan MS hastalarında görülen dürtüsel ve disinhibe davranışların altında yatan mekanizmaya ışık tutabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada dürtüsel davranışlar bilişsel hasarın bir sonucu olarak ele alınmıştır. Bilişsel bozukluklardan yanıt baskılanmasındaki bozulmanın kendini değerlendirmede bozulmaya yol açacağı ve farkındalığı bozarak dürtüsel davranışları artırabileceği öne sürülmüştür. Bellek ve dikkati içeren görevlerle yapılan fMRI çalışmalarında öncesinde de ileri bilişsel yıkımı olmayan MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre farklı beyin bölgelerinin de devreye girdiğinin gösterilmiş olduğu belirtilmiştir (66).

Simioni ve ark. RRMS olanlar ve kontroller ile yaptığı, karar vermede bozukluğu incelediği çalışmada, karar çıktılarının gelecekteki seçimler üzerindeki beklenen duygusal etkilerini ölçen ‘Wheel of Fortune’ ve risk almayı değerlendiren Cambridge Kumar Testi paradigmaları kullanılmış, karar vermedeki bozukluğun belli bir bilişsel işlev / yürütücü işlev kaybıyla ilgili olup olmadığının anlaşılması için ek nöropsikolojik testler de uygulanmıştır. Yürütücü işlev değerlendiren testler kapsamında dürtüsellik özellikleri de incelenmiştir. Bunun yanında ‘Wheel of Fortune’ testi yapılırken; kaçırılan olumlu sonucun izlenmesi sonucu oluşan ‘pişmanlık’ hissini (hayal kırıklığının) fizyolojik korelatı olarak düşünülen, bu durumda artacağı düşünülen, cilt iletkenlik yanıtına da bakılmıştır. RRMS hastalarında; karar verme kalitesinin yürütücü işlevlerle bir ilişkisi gösterilememiştir. Cambridge kumar testi sonucunda; hastaların kontrollere göre karar verme kalitesi ve karar verme süresinin anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuş, karar verme süresinin ise dikkat ve işleme hızlarıyla negatif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği izlenmiştir. ‘Wheel of Fortune’ testi esnasında; RRMS hastalarının konrollere göre başka olasılıklarla daha olumlu sonuçlar olabileceğine dair verileri bütünleştirmesi anlamlı olarak daha başarısız çıkarken, riskten kaçınmaları daha yüksek bulunmuştur. Kontrollere göre daha az olumsuz duygulanım (pişmanlık – hayal kırıklığı) bildirmişlerse de örtük emosyonel yanıtları ölçmek için bakılan cilt iletim yanıtlarında hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Tüm bu değişimlerin genel anlamda görevlerdeki performansın sonucunu etkilemediği gösterilmiştir (total kazanım). MS hastalarındaki riskten kaçınma bulgusunun önceki çalışmalarla çelişmesini, lezyonları ventromedial PFK’ye sınırlı hasta grubu olmamasından ya da beyaz madde lezyon yükü

farklılıklarından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Karar verme bozukluklarının yürütücü işlevlerden bağımsız olabileceğini düşünmüşlerdir (67).

MS hastaları ve sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada, katılımcılara karar verme paradigması olarak modifiye edilmiş Iowa kumar testi elektronik ortamda uygulanmış, olayla ilişkili potansiyeller (ERP) eş zamanlı 1 saatlik EEG ile ölçülmüş ve MR'da 1 mm³'ten büyük olan hiperintens lezyonlar FLAIR sekansında frontal, temporal, parietal bölgelere sınıflandırılarak sayılmıştır. Bu çalışmada MS hastalarındaki karar verme bozukluklarının özellikle seçenekleri / sonuçları doğru değerlendirme bozukluklarıyla ilişkisi araştırılmıştır. MS hastalarının kontrollere göre daha fazla sayıda yüksek riskli kart seçtikleri ve 10 blok şeklinde yapılan kumar görevinin 2 bloklu kısmında kontrollere göre anlamlı olarak daha verimsiz sonuç aldıkları izlenmiştir. Bakılan ERP değerlerinden kartın sunulması uyarısına verilen değerlendirme yanıtı latansı veya amplitüdünde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kartın nasıl sonuçlandırıldığının sunulmasına verilen yanıt ise gruplar arasında fark göstermiştir. Bir seçim yaptıktan sonraki sonuç için erken bir değerlendirme sayılabilecek "ölçülen geribildirimle ilişkili negatiflik değeri" (Feedback Related Negativity; FRN) amplitüdünde kontrol grubunda kazanma ve kaybetme durumunda nötr duruma göre anlamlı fark görülürken MS hastalarında bu fark izlenmemiştir. Karar verme indeksi (verimliliği) ile sol ve sağ temporal bölge lezyonlarının sayısı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon izlenmiştir. Sol temporal bölge lezyon sayısı ile kayıp ve kazanımların değerlendirildiği P3b amplitüdüleri, sağ temporal bölge lezyonları ile kazanımların değerlendirildiği P3b amplitüdü arasında negatif yönde anlamlı korelasyon izlenmiştir. Çalışmada yürütücü işlevlerde bozuklukla karar verme bozukluğu arasında belirgin ilişki gösterilememiştir (68). Bu bulgulara göre elektrofizyolojik korelatları ile ele alındığında MS hastalığında karar verme mekanizmasında izlenen hasarın olasılıkları değerlendirme aşamasından çok sonuçları değerlendirme aşamasında olduğu düşünülebilir. Sonuçların doğru değerlendirilememesi sonucu oluşan seçim başarısızlıkları dürtüsel seçimler şeklinde de yorumlanabilir. Azcarraga Guirola ve ark. çalışmasında bu durumun MS hastalarında kayba/cezalandırmaya duyarsızlık şeklinde kendini gösterebileceği öne sürülmüş, temporal korteksin duygusal işleme ve geribildirim değerlendirmesindeki (ödül / ceza) rolünün önemi vurgulanmıştır.

Benedict ve ark. 2004'te 31 MS hastasının MR çekilerek ve bilişsel testler yapılarak incelenmesi ve bakımverenlerine hastaya dair nöropsikiyatrik envanter (ajitasyon, depresyon, öfori, disinhibisyon bileşenlerini içerecek şekilde) uygulanmasıyla

yaptığı çalışmada depresyon ve ajitasyonun lezyon yükü ölçütleriyle pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği, öforinin de lezyon yüküyle pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterse de atrofi ile daha güçlü şekilde korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Yazarlar tarafından; dürtüsel olarak aklına geleni söyleme, utanç verici şeyler yapma ya da söyleme olarak tanımlanan ‘disinhibisyon’ ise yalnızca atrofi ölçütleriyle anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon göstermiştir. Bilişsel testler ile nöropsikiyatrik envanter bileşenlerinin ilişkisi incelendiğindeyse, yalnızca öfori ve disinhibisyonun bilişsel performans testleriyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde negatif yönde korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Yapılan ileri analizlerde ise duygusal bozukluğun bu bileşenlerinin atrofiyle gösterdiği anlamlı ilişkinin bilişsel kayıplarda artış aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmüştür (69).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için İnönü Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019/149 protokol koduyla onay alındı (bkz Ek-1). Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmaya 52 MS hastası ve 50 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar İnönü Üniversitesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuranlardan, gönüllülük usulüyle, dışlama ve dahil etme kriterlerine göre alındı. Kontroller ise hastane personelinden yaş ve cinsiyet benzer olacak şekilde gönüllülük usulüyle seçildi.

Dahil edilme kriterleri:

- 18-60 yaş arası olmak
- Revize 2010 McDonald tanı kriterlerine göre MS ile takipli olmak (hastalar için)
- Katılmayı kabul etmek ve aydınlatılmış onam vermek

Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük veya 60 yaşından büyük olmak
- Sistemik ek hastalık olması
- MS dışı ek bir nörolojik hastalık olması
- Geçmiş depresyon öyküsü olması, aktif madde kullanımı veya bağımlılığı olması, bipolar afektif bozukluk öyküsü, mental retardasyon olması, şizofreni veya diğer psikotik bozukluk olması
- Ailede MS tanısı olması (sağlıklı kontroller için)

Tüm katılımcılara; Wender Utah Değerlendirme Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, Barratt Dürtüsellik Ölçeği 11. versiyon - kısa formu, Davranışsal İnhibisyon Sistemi – Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçekleri ve çalışmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formu uygulandı. Dışlama kriterleri sosyodemografik veri formundaki sorular aracılığıyla psikiyatrik öyküye dair kısa bir klinik görüşme yapmak yoluyla tarandı ve dahil olma kriterlerini karşılayanlara diğer anketler uygulandı. Geçmişte anksiyete, uyum bozukluğu ve yorgunluk belirtileri gibi sebeplerle psikiyatrik başvurusu olanlar ve tedavi alanlar dışlanmadı. Katılımcıların bilişsel yeterliliklerinin en az soruları uygun şekilde yanıtlayabilecek kadar olması göz önünde bulunduruldu.

3.1 Ölçekler ve Formlar

3.1.1. Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ)

Orijinal olarak Barratt tarafından oluşturulan ve üç farklı boyutuyla (motor dürtüsellik, dikkatte dürtüsellik, plan yapmama tipi dürtüsellik) dürtüsellik özelliklerinin değerlendirilmesi için kullanılan bu ölçeğin yıllar içinde pek çok gözden geçirme sonucunda 11. versiyonu kullanılmaktadır. Araştırmacılar bu versiyonu da yeniden değerlendirerek kısaltmış ve yine 3 faktörlü kısa form tariflenmiştir. Tamam ve ark. tarafından BIS-11-KF'nin Türkçeye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış, Spinella ve ark. benzer şekilde 3 faktörlü yapı doğrulanmıştır: Dikkatte dürtüsellik (DD), Motor dürtüsellik (MD), Plan yapmama tipi dürtüsellik (PY). Ancak kısa form için faktör yükü en yüksek bulunan maddeler ülkemiz popülasyonunda kısmen farklılık göstermiştir ve sonuçlar yorumlanırken bu farklılıkların dikkate alınması önerilmiştir. BIS-11-KF; 15 soruluk likert tipi bir ölçek olup (her soru 1-4 puan, toplamda 15-60 puan), artan puanlar dürtüsellikteki artışı yansıtmaktadır (bkz. Ek-2). Ölçeğin Türkçe uyarlaması ülkemiz popülasyonunda geçerli ve güvenilir bulunmuştur (Cronbach alfa: 0,82). Üniversite öğrencisi sağlıklı gönüllülerle ve genel toplumdan bireylerle yapılan bir çalışmadır ve patolojileri ayırt edici olarak kullanılacak kesme değerleri belirlenmemiştir (70, 71).

3.1.2. Davranışsal İnhibisyon Sistemi / Davranışsal Aktivasyon Sistemi Ölçeği (DİS/DAS)

Biyopsikolojik kişilik modellerinden 'pekiştirmeye duyarlılık kuramı' temel alınarak hazırlanmış bu ölçek davranışsal inhibisyon sistemi (DİS) ve davranışsal aktivasyon sistemi (DAS) kısımlarından oluşmakta olup yaklaşma (dürtüsellik) ve kaçınma (anksiyöz yapı) davranışlarını incelemektedir. DİS yapısı tek faktörlü bulunurken, DAS; 'ödüle duyarlılık', 'eğlence arayışı' ve 'dürtü' olmak üzere üç alt ölçeğe sahiptir. Toplamda 24 sorudan oluşan ölçekte dört soru doldurma maddesi olup değerlendirmeye alınmamaktadır, esasen 20 soruluk likert tipi ölçekte (her soru 1-4 puan), DİS alt ölçeğinde (toplamda 7-28 puan) artan puanlar kaçınma ve anksiyöz yapıdaki artışı göstermekte iken, DAS alt ölçeklerinde (toplamda 13-52 puan) artan

dürtüsellik ve yaklaşım davranışı eğilimini göstermektedir (bkz. Ek-3). Ülkemizde, ölçeğin Türkçeye uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması sağlıklı üniversite öğrencisi gönüllülerle yapılmıştır. Orijinal ölçek çalışmasına benzer faktör yapısı bulunmuş, ölçeğin geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (Cronbach alfa; davranışsal inhibisyon: 0,69, ödüle duyarlılık: 0,57, eğlence arayışı: 0,63, dürtü: 0,69) Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada patolojiler için kesme değeri belirlenmemiştir (72, 73).

3.1.3. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)

Geçmişe yönelik dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) belirtilerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan 25 sorudan oluşan Likert tipi (her soru 0-4 puan, toplam 0 – 100 puan) ölçeğin Türkçeye uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış, kesme değeri olarak 36 ve üzeri önerilmiştir (bkz. Ek-4). Ölçeğin toplumumuzda geçerli ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (Cronbach alfa 0,93) (74, 75).

3.1.4. Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Depresyon kriterlerini inceleyen 21 soruluk Likert tipi bir ölçek olan Beck Depresyon Envanteri'nin (her soru 0-3 puan, toplam 0-63 puan) Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Hisli ve ark tarafından yapılmış (Cronbach alfa:0,80), 17 ve üzeri puanın klinik depresyonu belirlemede uygun bir kesme noktası olduğu düşünülmüştür (76-78) (bkz. Ek-5). MS hastalarında depresif belirti ölçeklerinin klinikle uyumluluğuna bakılan bir çalışmada BDE'nin MS hastalarında depresyon tanısı için uygun olduğu belirtilmiş, '17' kesme değeri için olan sensitivite değeri %58.33, spesifite değeri ise %80 olarak bildirilmiştir (79).

3.1.5 Sosyodemografik Veri Formu

Hasta ve kontrollerin sosyodemografik verilerine ek olarak dışlama kriterlerinin değerlendirilmesiyle ilgili sorular ve hasta grubuna ise MS başlangıcı, tipi ve gidişyle ilgili sorular eklenmiştir. Bunun yanında hastaların EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği) puanı da çalışmacılar tarafından hesaplanarak bu forma eklenmiştir. (bkz. Ek-6).

3.1.6 Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS)

Nörolojik sistemlerdeki özürllüğün puanlanması ile hesaplanan bu puan 0 ila 10 arasında yarım puanlar şeklinde bölünmüştür, değerlendirici tarafından hasta öyküsü ve muayenesine göre puanlanır. Sistemler işlevlerine göre ayrılmıştır: Piramidal işlevler, serebellar işlevler, beyin sapı işlevleri, duysal işlevler, barsak ve mesane işlevleri, vizüel işlevler, serebral (zihinsel) işlevler ve diğer işlevler. Nörolojik muayenesi tamamen normal olanlara en az 0, MS hastalığına bağlı ölüm gerçekleşmiş olduğunda ise en fazla 10 puan verilebilirken, arada kalan özürllükler ise basamaklanmış şekilde puanlanır. Yardımla yürüyebilenlerin puanı 6 ve üstü, yardımla dahi ambulasyon sağlayamayan ve tekerlekli sandalyeye mahkûm olanların puanı 8 puan ve üstüdür. Ölçek hasta işlevselliğinin daha objektif şekilde değerlendirilmesi ve takibini amaçlar. Daha önceki özürllük değerlendirme ölçekleri revize edilerek aynı araştırmacılar tarafından bu son versiyon oluşturulmuştur (80). Çalışmamızda hastanın anamnez, muayene bulguları ve tıbbi kayıtları incelenerek EDSS puanı çalışmacılar tarafından hesaplandı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik analizleri IBM SPSS Statistics for Windows version 23.0 programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol grubunu %95 güven düzeyinde ($\alpha=0,05$) %80 güç ile ($\beta=0,20$) karşılaştırmak için etki büyüklüğü 0,6 olarak öngörüldüğünde grup başına alınması gereken minimum birey sayısı 45 olarak hesaplandı.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare analizi kullanıldı. Beklenen göze sıklıkları <5 olduğunda ise Fisher'in Kesin Testi, gözlenen göze sıklıkları >25 olduğunda Pearson, <25 olduğunda Süreklilik Düzeltmesi (continuity correction), değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için test edilen örneklem büyüklüğü >50 olduğu durumlarda Kolmogorov – Smirnov, <50 olduğu durumlarda ise Shapiro Wilk testi kullanıldı. İki grubun sürekli değişkenlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında değişkenler normal dağılıma uyuyorsa bağımsız örnekler T Testi, uymuyorsa Mann Whitney U Testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde normal dağılıma uyuyorsa Pearson Korelasyonu, uymuyorsa Spearman Korelasyonu kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 52 hasta, 50 sağlıklı kontrol katıldı. Katılımcıların demografik özellikleri tablo 4.1’de sunuldu. MS hastası olan katılımcı grubunun hastalık özellikleri tablo 4.2’de sunuldu.

Tablo 4.1 Hasta ve Kontrol Gruplarında Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

	Hastalar	Kontroller	Toplam	p
Sayı	52	50	102	
Yaş (Ortalama, standart sapma)	34.40 ±9.23	34.58 ±8.90	34.4 ±9.02	0.922*
Cinsiyet:				
Kadın	37(%71.15)	30 (%60)	67 (%65.69)	0.328**
Erkek	15 (%28.85)	20 (%40)	35 (%34.31)	
Öğrenim Durumu:				
İlkokul ve altı	12 (%23.08)	2 (%4)	14 (%13.73)	
Ortaokul	4 (%7.69)	5 (%10)	9 (%8.82)	
Lise	12 (%23.08)	14 (%28)	26 (%25.49)	0.048**
Üniversite ve üstü	24 (46.15)	29 (%58)	53 (%51.96)	
Medeni Hali				
Bekar	16 (%30.77)	15 (%30)		1.000**
Evli	36 (%69.23)	35 (%70)		

*t testi

**ki kare

Tablo 4.2. MS Hastalarının Hastalık Özellikleri

	Ortalama \pm Standart Sapma Medyan, Min. – Maks.	Sayı, Yüzde
MS Başlangıç Yaşı	28.51 \pm 8.63 26.5, 13 – 51	52, 100
MS Hastalık Süresi (Yıl)	5.88 \pm 5.05 4.5, 0 – 20 yıl	52, 100
Tedavi Süresi (Yıl)	5.00 \pm 4.55 4, 0 – 19 yıl	52, 100
Tedavi Ajanı:		
1. Basamak Enjektabil	-	9, 17.3
1. Basamak Oral	-	4, 7.7
2. Basamak Oral	-	28, 53.8
2. Basamak I.V.	-	4, 7.7
3. Basamak İndüksiyon	-	4, 7.7
Koruyucu Tedavi Yok	-	3, 5.8
Toplam	-	52, 100
Atak Sıklığı		
\leq 6 ay	-	5, 9.6
>6 ay – 1 yıl	-	2, 3.8
>1 yıl	-	40, 76.9
Yeni Tanı / Belirsiz	-	5, 9.6
Toplam	-	52, 100
MS Tipi		
RRMS		39, 75
SPMS		13, 25
Toplam		52, 100
EDSS	2.11 \pm 1.34 1.75, 0 – 6.5	

Tablo 4.3. Hastalar ve Kontroller Arasında WUDÖ ve BDE Puanlarının Karşılaştırılması

	Hastalar	Kontroller	Toplam	p
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
WUDÖ				
Toplam Puan (0-100 puan)	19.5 (0 – 67)	16 (1 – 60)	17 (0 – 67)	0.474
BDE				
Toplam Puan (0 – 63 puan)	12 (0 – 40)	9 (0 – 32)	10 (0 – 40)	0.041*

*p<0.05 (Mann Whitney U Testi)

Hastaların BDE puanı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). WUDÖ puanı iki grup arasında anlamlı fark göstermedi.

Tablo 4.4. Hastalar ve Kontroller Arasında BDÖ Toplam Puanının Karşılaştırılması (T testi)

	Hastalar	Kontroller	Toplam	p
	Ortalama, ±St. Sapma	Ortalama, ±St. Sapma	Ortalama, ±St. Sapma	
BDÖ Toplam Puan (15 – 60)	28.00 ± 7.24	26.88 ± 5.48	27.45 ± 6.43	0.379

Hastaların ve kontrollerin BDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 4.5 Hasta ve Kontroller Arasında BDÖ Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması (Mann Whitney U)

	Hastalar	Kontroller	Toplam	p
	Median (Min. – Maks.)	Median (Min. – Maks.)	Median (Min. – Maks.)	
Plan Yapmama (PY)	10 (5 – 20)	10 (5 – 16)	10 (5 – 20)	0.344
Motor Dürtüsellik (MD)	8 (5 – 17)	8 (5 – 15)	8 (5 – 17)	0.970
Dikkatte Dürtüsellik (DD)	9 (5 – 15)	9 (5 – 14)	9 (5 – 15)	0.746

Tablo 4.6. Hasta ve Kontroller Arasında DİS/DAS Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması (Mann Whitney U)

	Hastalar	Kontroller	Toplam	p
	Median (Min. – Maks.)	Median (Min. – Maks.)	Median (Min. – Maks.)	
DİS	18 (11 – 22)	18 (12 – 23)	18 (11 – 23)	0.962
DAS - Ödül	19 (14 – 20)	19 (11 – 20)	19 (11 – 20)	0.850
DAS - Eğlence	12 (7 – 16)	12 (6 – 16)	12 (6 – 16)	0.313
DAS - Dürtü	12 (4 – 16)	12 (4 – 16)	12 (4 – 16)	0.744

Hastalar ve kontroller arasında BDÖ alt ölçek, DİS/DAS alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Hastalar ve Kontroller Arasında Depresyonu Olmanın Karşılaştırılması (BDE kesme değeri 17 ve üstü) (Ki Kare)

	Hastalar Sayı, Satır Yüzdesi	Kontroller Sayı, Satır Yüzdesi	Toplam Sayı, Satır Yüzdesi	p
Depresyonu Olanlar	17, %70.8	7, %29.2	24, %100	0.046*
Depresyonu Olmayanlar	35, %44.9	43, %55.1	78, %100	

*p<0.05, ki kare continuity correction

BDE kesme değeri kullanılarak 17 puan ve üstü alanlar klinik depresyonu olanlar şeklinde sınıflandırıldığında; hastalar ve kontroller arasında depresyonu olma ki kare süreklilik düzeltmesi analizi kullanılarak karşılaştırıldığında hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık depresyonu olduğu görüldü (p<0.05).

Tablo 4.8. Depresyonu Olanlar ve Olmayanlar Arasında BDÖ Toplam Puan Ortalamasının Karşılaştırılması (T testi)

	Depresyonu Olanlar Ort. ± S.S.	Depresyonu Olmayanlar Ort. ± S.S.	Toplam Ort. ± S.S.	p
Sayı, Yüzde	24, %23.5	78, %76.5	102, %100	
BDÖ Toplam Puan (15 – 60)	31.71 ± 6.80	26.14 ± 5.75	27.45 ± 6.43	0.000*

*p<0.001

BDE kesme değeri (17 ve üstü) depresyonu olanlar ve olmayanlar arasında BDÖ puanları karşılaştırıldığında depresyonu olanlarda ortalama 31.71 ± 6.80, olmayanlarda ise ortalama 26.14 ± 5.75 olduğu, depresyonu olanlarda BDÖ puan ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001)

Tablo 4.9 Depresyonu Olanlarda ve Olmayanlarda BDÖ Alt Ölçeklerinin Karşılaştırılması (Mann Whitney U)

	Depresyonu Olanlar	Depresyonu Olmayanlar	Toplam	p
	Median (Min - Max)	Median (Min - Max)	Median (Min - Max)	
PY	11.50 (5 – 20)	9.00 (5 – 16)	10.00 (5 – 20)	0.000*
MD	8.50 (5 – 14)	8.00 (5 – 17)	8.00 (5 – 17)	0.247
DD	10.50 (5 – 15)	9.00 (5 – 15)	9.00 (5 – 15)	0.007*

*p<0.01

BDE kesme değerine (17 ve üstü) göre bakıldığında depresyonu olanlar ve olmayanların BDÖ alt ölçek puanları karşılaştırıldığında, depresyonu olanlarda BDÖ/PY ve BDÖ/DD alt ölçek puanlarının depresyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (p<0.01).

Tablo 4.10 Depresyonu Olanlar ve Olmayanlarda DİS/DAS Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması (Mann Whitney U)

	Depresyonu Olanlar	Depresyonu Olmayanlar	Toplam	p
	Median (Min - Max)	Median (Min - Max)	Median (Min - Max)	
DİS	18 (14 – 22)	18 (11 – 23)	18 (11 – 23)	0.262
DAS/Ödül	18 (14 – 20)	19 (11 – 20)	19 (11 – 20)	0.026*
DAS/Eğlence	12 (8 – 16)	12 (6 – 16)	12 (6 – 16)	0.630
DAS/Dürtü	12 (4 – 16)	12 (4 – 16)	12 (4 – 16)	0.946

*p<0.05

BDE kesme değerine (17 ve üstü) göre bakıldığında depresyonu olanlar ve olmayanların DİS/DAS alt ölçek puanları karşılaştırıldığında, depresyonu olanlarda DAS/Ödül alt ölçeği puanının olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü (p<0.05).

Tablo 4.11. Çocukluğunda DEHB Olanlarda ve Olmayanlarda (WUDÖ kesme değer 36 ve üstü) BDÖ Toplam Puanının Karşılaştırılması (T testi)

	DEHB Olanlar Ort. ± S.S.	DEHB Olmayanlar Ort. ± S.S.	Toplam Ort. ± S.S.	p
Sayı, Yüzde	18, %17.65	84, %82.35	102, %100	
BDÖ Toplam Puan (15 – 60)	33.00 ± 6.83	26.26 ± 5.71	27.45 ± 6.43	0.000*

*p<0.001

WUDÖ kesme değerine göre 36 ve üstü alanlar çocukluğunda DEHB olanlar şeklinde alındığında, 18 kişi (%17.65) çocukluğunda DEHB olanlar olarak sınıflandırıldı. Çocukluğunda DEHB olanlar ve olmayanların BDÖ toplam puan ortalaması karşılaştırıldığında DEHB olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001).

Tablo 4.12. Çocukluğunda DEHB Olanlarda ve Olmayanlarda BDÖ Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması (Mann Whitney U)

	DEHB Olanlar Median (Min - Max)	DEHB Olmayanlar Median (Min - Max)	Toplam Median (Min - Max)	p
BDÖ/PY	12 (5 – 20)	9 (5 – 20)	10 (5 – 20)	0.001*
BDÖ/MD	10 (5 – 14)	8 (5 – 17)	8 (5 – 17)	0.030*
BDÖ/DD	11 (6 – 15)	8.5 (5 – 15)	9 (5 – 15)	0.001*

*p<0.05

Çocukluğunda DEHB olanlarda (WUDÖ 36 ve üstü), olmayanlara göre; BDÖ alt ölçek puanlarının hepsinin (PY, MD, DD) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (p<0.05).

Tablo 4.13 Çocukluğunda DEHB Olanlarda ve Olmayanlarda DİS/DAS Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması (Mann Whitney U)

	DEHB Olanlar Median (Min - Max)	DEHB Olmayanlar Median (Min - Max)	Toplam Median (Min - Max)	p
DİS	18 (12 – 22)	18 (11 – 23)	18 (11 – 23)	0.651
DAS/Ödül	17 (11 – 20)	19 (14 – 20)	19 (11 – 20)	0.024*
DAS/Eğlence	13.5 (6 – 16)	12 (7 – 16)	12 (6 – 16)	0.315
DAS/Dürtü	12 (4 – 16)	12 (4 – 16)	12 (4 – 16)	0.926

*p<0.05

Çocukluğunda DEHB olanlarda (WUDÖ 36 ve üstü), olmayanlara göre DİS/DAS alt ölçeklerinden yalnızca DAS/Ödül alt ölçeğinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü (p<0.05).

Tablo 4.14 Depresyonu Olmayanlarda (BDE <17 olanlar); Hasta ve Kontroller Arasında BDÖ Toplam Puanının Karşılaştırılması (t testi)

	Ötimik Hastalar Ort. ± S.S.	Ötimik Kontroller Ort. ± S.S.	Toplam Ort. ± S.S.	p
Sayı, Yüzde	35, %44.87	43, %55.13	78 , % 100	
BDÖ Toplam Puan (15 – 60)	25.74 ± 6.21	26.47 ± 5.39	26.14 ± 5.75	0.584

Depresyonu olanlar (BDE 17 ve üstü) analizden çıkarıldığında; toplamda 78 katılımcı dahilinde, hastalar ve kontroller arasında BDÖ ortalama puan farkına bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Tablo 4.15 Depresyonu Olmayanlarda (BDE <17 olanlar); Hasta ve Kontroller Arasında BDÖ Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması (Mann Whitney U)

	Ötimik Hastalar Median (Min - Max)	Ötimik Kontroller Median (Min - Max)	Toplam Median (Min - Max)	P
PY	9 (5 – 15)	9 (5 – 16)	9 (5 – 16)	0.750
MD	8 (5 – 17)	8 (5 – 15)	8 (5 – 17)	0.831
DD	8 (5 – 15)	9 (5 – 14)	9 (5 – 15)	0.278

Depresyonu olmayanlar (ötimik olanlar) içinde (78 kişi), BDÖ alt ölçek puanları hasta ve kontroller arasında karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.16 Depresyonu Olmayanlarda (BDE <17 olanlar); Hasta ve Kontroller Arasında DİS/DAS Alt Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması (Mann Whitney U)

	Ötimik Hastalar Median (Min - Max)	Ötimik Kontroller Median (Min - Max)	Toplam Median (Min - Max)	p
DİS	18 (12 – 22)	17 (12 – 23)	18 (11 – 23)	0.867
DAS/Ödül	20 (15 – 20)	19 (11 – 20)	19 (11 – 20)	0.150
DAS/Eğlence	12 (7 – 15)	12 (6 – 16)	12 (6 – 16)	0.835
DAS/Dürtü	13 (6 – 16)	12 (4 – 16)	12 (4 – 16)	0.517

Depresyonu olmayanlar (ötimik olanlar) içinde (78 kişi), DİS/DAS alt ölçek puanları hasta ve kontroller arasında karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.17 Çocukluğunda DEHB Olmayanlar (WUDÖ<36) İçinde; Depresyonu Olanlarda ve Olmayanlarda BDÖ Toplam Puanının Karşılaştırılması (T testi)

DEHB Olmayanlar İçinde;	Depresyonu Olanlar Ort. ± S.S.	Depresyonu Olmayanlar Ort. ± S.S.	Toplam Ort. ± S.S.	p
Sayı, Yüzde	13, %15.48	71, %84.52	84, %100	
BDÖ Toplam Puan (15 – 60)	30.08 ± 5.77	25.56 ± 5.46	26.26 ± 5.71	0.008*

*p<0.01

Çocukluğunda DEHB olanlar (WUDÖ 36 ve üstü puan alanlar) analizden dışlandığında, kalan 84 kişide, BDÖ toplam puanı; depresyonu olanlar (BDE 17 ve üstü) ve olmayanlar arasında karşılaştırıldığında, BDÖ toplam puan ortalamasının depresyonu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (p<0.01).

Tablo 4.18 Çocukluğunda DEHB Olmayanlar (WUDÖ<36) İçinde; Depresyonu Olanlarda ve Olmayanlarda BDÖ Alt Ölçek Puanları ve DİS/DAS Alt Ölçek Puanının Karşılaştırılması (Mann Whitney U)

DEHB Olmayanlar İçinde;	Depresyonu Olanlar Median (Min - Max)	Depresyonu Olmayanlar Median (Min – Max)	Toplam Median (Min - Max)	p
BDÖ/PY	11 (7 – 20)	9 (5 – 16)	9 (5 – 20)	0.007*
BDÖ/MD	8 (6 – 14)	8 (5 – 17)	8 (5 – 17)	0.476
BDÖ/DD	10 (5 – 12)	8 (5 – 15)	8.5 (5 – 15)	0.137
DİS	18 (14 – 22)	18 (11 – 23)	18 (11 – 23)	0.299
DAS/Ödül	19 (14 – 20)	19 (14 – 20)	19 (14 – 20)	0.51
DAS/Eğlence	11 (9 – 15)	12 (7 – 16)	12 (7 – 16)	0.378
DAS/Dürtü	13 (6 – 16)	12 (4 – 16)	12 (4 – 16)	0.741

*p<0.01

Çocukluğunda DEHB olmayanlar içinde (84 kişi) depresyonu olanlar (BDE 17 ve üstü) ve olmayanlar arasında BDÖ ve DİS/DAS alt ölçek puanları karşılaştırıldığında

BDÖ/PY alt ölçeği puanının depresyonu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 4.19 Çocukluğunda DEHB Olmayanlarda Hastalar ve Kontroller Arasında BDÖ ve DİS/DAS Puanları Karşılaştırılması (Normal Dağılım Gösterenler – t testi)

DEHB Olmayanlar İçinde;	Hastalar Ort. ± S.S.	Kontroller Ort. ± S.S.	Toplam Ort. ± S.S.	p
Sayı, Yüzde	43, %51.19	41, %48.81	84, %100	
BDÖ Toplam	26.70 ± 6.39	25.80 ± 4.94	26.26 ± 5.71	0.477
DİS	17.67 ± 2.39	17.88 ± 2.42	17.77 ± 2.39	0.699
DAS/Eğlence	12.05 ± 2.00	12.29 ± 2.33	12.17 ± 2.16	0.604

Çocukluğunda DEHB olmayanlar içinde (84 kişi), hastalar ve kontroller arasında BDÖ Toplam, DİS, DAS/Eğlence puan ortalamaları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$).

Tablo 4.20 Çocukluğunda DEHB Olmayanlarda Hastalar ve Kontroller Arasında BDÖ ve DİS/DAS Puanları Karşılaştırılması (Normal Dağılım Göstermeyenler – Mann Whitney U)

DEHB Olmayanlar İçinde;	Hastalar Median (Min - Max)	Kontroller Median (Min - Max)	Toplam Median (Min - Max)	p
Sayı, Yüzde	43, %51.19	41, %48.81	84, %100	
BDÖ/PY	9 (5 – 20)	9 (5 – 16)	9 (5 – 20)	0.636
BDÖ/MD	8 (5 – 17)	8 (5 – 15)	8 (5 – 17)	0.694
BDÖ/DD	9 (5 – 15)	8 (5 – 14)	8.5 (5 15)	0.871
DAS/Ödül	19 (14 – 20)	19 (14 – 20)	19 (14 – 20)	0.951
DAS/Dürtü	13 (6 – 16)	12 (4 – 16)	12 (4 – 16)	0.762

Çocukluğunda DEHB olmayanlar içinde (84 kişi), hastalar ve kontroller arasında BDÖ alt ölçek puanları, DAS/Ödül ve DAS/Dürtü puanları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$).

Tablo 4.21 Hastalar İçinde (Kontroller Dışlandığında) Depresyonu Olanlar ve Olmayanlar Arasında BDÖ, DİS/DAS Puanlarının Karşılaştırılması (Normal dağılım gösterenler; t testi)

Hastalar İçinde;	Depresyonu Olanlar Ort. \pm S.S.	Depresyonu Olmayanlar Ort. \pm S.S.	Toplam Ort. \pm S.S.	p
Sayı, Yüzde	17, %32.69	35, %67.31	52, %100	
DİS	17.94 \pm 2.54	17.60 \pm 2.37	17.71 \pm 2.40	0.636
DAS/Eğlence	11.65 \pm 2.37	12.26 \pm 1.98	12.06 \pm 2.11	0.333

Hastalar içinde (52 kişi) depresyonu olanlar ve olmayanlar arasında DİS ve DAS/Eğlence puan ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi (t testi; $p > 0.05$).

Tablo 4.22 Hastalar İçinde (Kontroller Dışlandığında) Depresyonu Olanlar ve Olmayanlar Arasında BDÖ, DİS/DAS Puanlarının Karşılaştırılması (Normal dağılım göstermeyenler; Mann Whitney U)

Hastalar İçinde;	Depresyonu Olanlar Median (Min - Max)	Depresyonu Olmayanlar Median (Min - Max)	Toplam Median (Min - Max)	p
Sayı, Yüzde	17, %32.69	35, %67.31	52, %100	
BDÖ Toplam	30 (22 – 48)	25 (16 – 38)	27 (16 – 48)	0.002*
BDÖ/PY	13 (7 – 20)	9 (5 – 15)	10 (5 – 20)	0.001*
BDÖ/MD	8 (5 – 14)	8 (5 – 17)	8 (5 – 17)	0.679
BDÖ/DD	11 (6 – 15)	8 (5 – 15)	9 (5 – 15)	0.002*
DAS/Ödül	17 (14 – 20)	20 (15 – 20)	19 (14 – 20)	0.002*
DAS/Dürtü	12 (4 – 15)	13 (6 – 16)	12 (4 – 16)	0.234

* $p < 0.01$

Hastalar içinde (52 kişi) depresyonu olanlar ve olmayanlar arasında BDÖ Toplam, BDÖ alt ölçek, DAS/Ödül ve DAS/Dürtü puanları karşılaştırıldığında, depresyonu olan hastalarda, olmayanlara göre BDÖ toplam, BDÖ/PY, BDÖ/DD puanlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, DİS/Ödül alt ölçek puanının ise daha düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). BDÖ/MD ve DAS/Dürtü puanlarında ise anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.23 BDE Puanı ile BDÖ ve DİS/DAS Ölçek Puanlarının İlişkisi (BDE – BDÖ Toplam Puan İçin Pearson Korelasyon, kalan değişkenler için Spearman Korelasyon yapıldı)

BDE Puanı İle;	Korelasyon Katsayısı	p
BDÖ Toplam	0.450	0.000*
BDÖ/PY	0.414	0.000*
BDÖ/MD	0.193	0.052
BDÖ/DD	0.364	0.000*
DİS	0.259	0.009*
DAS/Ödül	-0.116	0.246
DAS/Eğlence	-0.076	0.449
DAS/Dürtü	-0.045	0.656

* $p<0.01$

BDE puanı ile BDÖ ve DİS/DAS puanlarının ilişkisine bakıldığında, BDE puanı arttıkça, BDÖ Toplam, BDÖ/PY, BDÖ/DD ve DİS alt ölçek puanlarının aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış gösterdiği görüldü ($p<0.01$).

Tablo 4.24 Hastalarda (Kontroller Çıkarıldığında) BDE Puanı ile BDÖ ve DİS/DAS Ölçek Puanlarının İlişkisi (Spearman Korelasyon)

Hastalarda; BDE Puanı İle;	Korelasyon Katsayısı	p
BDÖ Toplam	0.462	0.001**
BDÖ/PY	0.454	0.001**
BDÖ/MD	0.077	0.585
BDÖ/DD	0.524	0.000**
DİS	0.317	0.022*
DAS/Ödül	-0.281	0.044*
DAS/Eğlence	-0.139	0.326
DAS/Dürtü	-0.158	0.262

*p<0.05

**p<0.01

Hastalar içinde (52 kişi), BDE puanı ile BDÖ ve DİS/DAS puanlarının ilişkisi incelendiğinde, BDE puanı arttıkça BDÖ Toplam, BDÖ/PY, BDÖ/DD (p<0.01) ve DİS puanlarının (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı, DAS/Ödül puanının (p<0.05) ise anlamlı şekilde azaldığı görüldü.

Hastalar içinde (52 kişi), BDE puanı ile EDSS değeri, başlangıç yaşı, hastalık süresi, tedavi süresi ve atak sıklığı arasında anlamlı ilişki görülmedi (Spearman korelasyon; p>0.05).

Tablo 4.25 Öğrenim Seviyesi ile BDÖ, DİS/DAS Puanları İlişkisi (Spearman Korelasyon)

Öğrenim Seviyesi ile;	Korelasyon Katsayısı	p
BDÖ Toplam	-0.210	0.034*
BDÖ/PY	-0.254	0.010*
BDÖ/MD	0.011	0.916
BDÖ/DD	-0.121	0.227
DİS	-0.107	0.285
DAS/Ödül	0.147	0.140
DAS/Eğlence	-0.053	0.594
DAS/Dürtü	-0.028	0.779

*p<0.05

Öğrenim seviyesi ile BDÖ, DİS/DAS puanları ilişkisine bakıldığında öğrenim seviyesi arttıkça BDÖ toplam puanının ve BDÖ/PY alt ölçek puanının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü.

Tablo 4.26 Yaş ile BDÖ, DİS/DAS Puanları İlişkisi (BDÖ Toplam için Pearson Korelasyon, kalan değişkenler için Spearman korelasyon yapıldı)

Yaş ile;	Korelasyon Katsayısı	p
BDÖ Toplam	0.053	0.594
BDÖ/PY	0.089	0.375
BDÖ/MD	-0.134	0.180
BDÖ/DD	0.066	0.511
DİS	0.088	0.379
DAS/Ödül	-0.331	0.001*
DAS/Eğlence	-0.076	0.446
DAS/Dürtü	-0.114	0.255

*p<0.01

Katılımcıların yaşı ile BDÖ, DİS/DAS puanlarının ilişkisi incelendiğinde yaş arttıkça DAS/Ödül puanının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü ($p<0.01$). Alt grup analizi yapıldığında; kontroller içinde (50 kişi) yaş ile BDÖ, DİS/DAS puanları ilişkisine bakıldığında DAS/Ödül puanının yaş arttıkça istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü (Spearman korelasyon; $r:-0.300$ $p<0.05$). Hastalar içinde de (52 kişi) aynı şekilde yaş ile BDÖ, DİS/DAS puanları ilişkisine bakıldığında; yaş arttıkça, DAS/Ödül puanının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü (Spearman korelasyon; $r:-0.361$, $p<0.01$).

Tablo 4.27 Hastalarda Hastalık Süresi ve Tedavi Süresi ile, BDÖ, DİS/DAS Puanları İlişkisi (Spearman Korelasyon)

	Hastalık Süresi		Tedavi Süresi	
	Korelasyon Katsayısı	p	Korelasyon Katsayısı	p
BDE	0.085	0.551	0.202	0.151
BDÖ Toplam	0.335	0.015*	0.332	0.016*
BDÖ/PY	0.162	0.251	0.177	0.208
BDÖ/MD	0.259	0.063	0.214	0.128
BDÖ/DD	0.351	0.011*	0.388	0.005**
DİS	-0.014	0.920	0.007	0.959
DAS/Ödül	-0.157	0.268	-0.136	0.336
DAS/Eğlence	0.133	0.346	0.195	0.165
DAS/Dürtü	-0.016	0.912	0.061	0.665

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Hastalar içinde (52 kişi), hastalık süresi ve tedavi süresi ile BDÖ, DİS/DAS puanlarının ilişkisi incelendiğinde, hastalık süresi ile BDÖ Toplam ve BDÖ/DD arasında aynı yönde ($p<0.05$), tedavi süresi ile BDÖ Toplam ($p<0.05$) ve BDÖ/DD ($p<0.01$) arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Erkekler ve kadınlar arasında WUDÖ, BDE, BDÖ, DİS/DAS puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Mann Whitney U testi; $p>0.05$).

Kadınlar içinde (67 kişi) hastalar ve kontroller arasında BDÖ Toplam Puan ve DAS/Eğlence puanı ortalaması karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (t testi; $p>0.05$).

Kadınlar içinde (67 kişi) hastalar ve kontroller arasında BDÖ alt ölçek puanları DİS, DAS/Ödül, DAS/Dürtü alt ölçek puanları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Mann Whitney U testi; $p>0.05$).

Kontroller analizden dışlandığında toplam 52 hasta içinde, MS tiplerine göre RRMS (39 kişi) ve SPMS (13 kişi) olanlar arasında, BDÖ toplam ve DİS alt ölçek puan ortalamaları karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (t testi; $p>0.05$).

Hastalar içinde (52 kişi), RRMS ve SPMS grupları arasında BDÖ alt ölçek puanları ve DAS alt ölçek puanları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Mann Whitney U testi; $p>0.05$).

Hastalar içinde (52 kişi), RRMS ve SPMS grupları arasında WUDÖ ve BDE puanları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Mann Whitney U testi; $p>0.05$).

Hastalar içinde (52 kişi) RRMS ve SPMS grupları arasında yaş ve hastalık başlangıç yaşı karşılaştırıldığında RRMS olanlarda (32.44 ± 8.25) SPMS olanlara (40.31 ± 9.83) göre yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu (t testi; $p<0.01$) görüldü, başlangıç yaşı ortalamasında anlamlı fark görülmedi (t testi; $p>0.05$).

Hastalar içinde (52 kişi) RRMS ve SPMS grupları arasında hastalık süresi, tedavi süresi ve EDSS değeri karşılaştırıldığında, RRMS olanlarda SPMS olanlara göre hastalık süresinin, tedavi süresinin ve EDSS değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü (Mann Whitney U testi; $p<0.01$).

Hastalar içinde (52 kişi), EDSS ile BDÖ, DİS/DAS toplam ve alt ölçek puanlarının ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Spearman Korelasyon; $p>0.05$).

Hastalar içinde (52 kişi), başlangıç yaşı, hastalık süresi, tedavi süresi, EDSS değerinin birbiri ile ilişkisine Spearman korelasyon ile bakıldığında, beklendiği gibi; başlangıç yaşı ile tedavi süresinin zıt yönde istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu ($r:-0.279$, $p<0.05$), hastalık süresinin tedavi süresi ($r:0.894$) ve EDSS ($r:0.405$) değeri ile

aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu ($p<0.01$), tedavi süresinin de EDSS değeri ile aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu ($r:0.370$, $p<0.01$) görüldü.

Hastaların aldıkları tedavi ajanlarına göre oluşturdukları gruplar sayıca az olduğundan tedavi grupları birleştirilerek analiz yapıldı. Hastalar içinde tedavi ajanlarına göre (1. basamak; enjektabl ajanlar ve teriflunamid, 2. basamak fingolimod, dimetilfumarat, natalizumab, 3. basamak; indüksiyon ajanları) 1. basamak tedavi alanlar (13 kişi) ile 2. ve 3. basamak tedavi alanların (36 kişi) BDE, BDÖ ve DİS/DAS ölçek puanları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (normal dağılım gösteren değişkenler için t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi; $p>0.05$).



5. TARTIŞMA

Hayatın en üretken evresi olan genç erişkinlik döneminde en yaygın şekilde nörolojik engellilik oluşturan hastalıklardan biri olması nedeniyle ile bilinen MS hastalığı (81), çeşitli boyutlarıyla hastaların hayatlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Nörolojik belirtiler gündelik işlevselliği, sosyal uyumu ve hayat kalitesini bozabilirken, hastalığın erken başlangıçlı olması ve gidişinin belirsizliği MS ile ilişkili önemli bireysel, ailevi ve toplumsal yüklerin oluşmasına neden olabilmektedir (82).

MS ile psikiyatrik belirtilerin ilişkisi hastalık ilk tanımlanmaya başladığı günlerden itibaren fark edilmiştir. 1875'te İngiliz doktor William Moxon, MS hastalığının portresinde, bilişsel kapasitenin ve duyguların kontrolünün hastalık seyrinde muhakkak bir dereceye kadar etkilendiğini, bu belirtilerin hastalık boyutunda sanrılar veya ahlaki sapmalar olmaksızın görüldüğünü tarif etmiş, patolojik gülme ve ağlamalar olabildiğinden de bahsetmiştir (13). MS hastalarında hastalık seyrinde genel popülasyona göre depresyon başta olmak üzere, anksiyete, bipolar bozukluk ve madde kullanım bozukluklarının prevalansının artmış olduğu da gösterilmiştir (82).

Dürtüsellik son yıllarda hız kazanan çalışma konularından biridir ve hem psikiyatri hem de nörolojik hastalıkların bileşenleri içinde incelenmektedir. Dürtüsellik bileşenlerinin tanımlanması ve ilişkili patolojilerin aydınlatılmasına dair çalışmalar hala devam etmektedir.

MS hastalarında klinik pratikte tedavi uyumunu ve sosyal uyumu bozabilecek davranış ve tutumlarla sıkça karşılaşılabilir. MS hastalığında dürtüsellik incelendiği çalışmalar genellikle karar verme mekanizması bozuklukları, bilişsel bozukluklar, disinhibisyon, öfori gibi seçim, davranış ve duygulanımdaki regülasyon bozuklukları kapsamında incelenmiş olsa da doğrudan MS ve dürtüsellik bileşenlerinin ilişkisini inceleyen çalışmalar görece az ve yenidir. Dürtüsellikte artış şeklinde görülen MS atakları da nadiren tariflenmiştir. Bu alanda yapılmış yeni çalışmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. MS hastalarında dürtüsellikte artış bildiren çalışmalar olduğu gibi, anlamlı değişim olmadığını ya da azalma olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle MS hastalığına özgü dürtüsellik bileşenleri hala ileri çalışmalarla aydınlatılmayı beklemektedir. Çalışmamızın bu anlamda mevcut literatüre bir katkı sunabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda aldığımız örnekleme, hastalar ve kontroller arasında; demografik özellikler ve çocukluk dönemi DEHB ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Yalnızca kontrol grubu hastane personelinden seçilmiş olduğundan her ne kadar denk şekilde seçilmeye çalışılmış olsa da hasta grubuna göre daha yüksek eğitim seviyesine sahip oldukları görüldü ($p=0.048$), MS hastaları arasında cinsiyet dağılımı kadınlarda daha yaygın olmasıyla dünya popülasyonu için bildirilen 1.5:1 – 2.5:1 oranlarına benzer şekildeydi ancak çalışmamızdaki kadın:erkek oranı 2.5 olup, ülkemiz popülasyonunda izlenen 1.8 değerine göre kadın oranı daha yüksekti (12, 83). Bu durum çalışma süresinin kısıtlı olmasına, dışlama kriterlerine, gönüllü katılıma veya zamanla kadınlardaki sıklığın artmış olmasına bağlı görülmüş olabilir.

Hasta grubunun (52 kişi), %75'ini RRMS olan, %25'ini ise SPMS olan hastalar oluşturuyordu. Katılımcıların seçilmesi dışlama ve dahil etme kriterleri ve gönüllülük usulü ile yapılmış olduğundan toplum genelini yansıtmaması beklenmese de ülkemizde yapılmış bir çalışmada belirtilen RRMS (%60) ve SPMS (%29) sıklıklarına benzer şekilde, RRMS olanların SPMS olanlara göre belirgin şekilde daha yaygındı (83). MS hastalarında EDSS değeri ortalama 2.11 ± 1.34 (0 – 6.5) olup hastalık süresi ortalama 5.88 ± 5.05 (0 – 20) yıldır.

Örnekleminizin (102 kişi) %23.5'inde (24 kişi); BDE 17 puan ve üzeri kesme değeri olarak alındığında depresyon olduğu izlendi. Hastaların %32.7'si, kontrollerin ise %29.2'sinde depresyon olduğu, bu farkın anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü Schippling ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi almamış hastalarda depresyon sıklığının %26.3 (BDE-II 14 ve üzeri depresyon olarak alınmıştır), tedavi sonunda (2 ila 3.5 yıl) ise 500 µg IFN-Beta-1b alanlarda %24.7, 250 µg IFN-Beta-1b alanlarda %24.4, Glatiramer Asetat alanlarda ise %32.4 olduğu görülmüştür (84). Çalışmamızdaki MS hastalarında da (tüm tedavi gruplarında) benzer bir depresyon sıklığı olduğu görüldü.

Örnekleminizde depresyon sıklığı kontrollere göre beklendiği gibi daha yüksekti (85). Toro ve ark. çalışmasında BDE kısa formu kesme değeri; orta depresif belirtiler için 8 ve üstü olarak alındığında MS hastalarında depresif belirtiler görülme sıklığının %35, kontrollerde ise %8 olarak bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde MS hastalarının BDE toplam puanları kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (63). Ancak MS hastalarında izlediğimiz bu BDE puanı yüksekliği, gerçekte depresyona bağlı olmayıp, ölçeğin değerlendirdiği depresif bulguların MS somatik belirtileri ile örtüşmesine bağlı da görülmüş olabilir.

Toro ve ark. çalışmasında MS hastalarında total BDÖ puanı, dikkatte dürtüsellik ve motor dürtüsellik alt ölçek puanları kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunurken plan yapmama tipi dürtüsellikte anlamlı değişim izlenmemiştir. Dürtüsellikteki bu fark yalnızca depresyonu olmayan grupta gösterilebilmiştir (63). Bu alt grup analizi sonucunda katılımcı sayısı ve istatistiksel gücün azalmış olacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda hastalar ve kontroller karşılaştırıldığında BDÖ ve DİS/DAS alt puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgu üzerine Toro ve ark. çalışmasındaki gibi alt grup analizi yapıldı ve depresyonda olanlar dışlanarak analizler tekrarlandı. 2014'te yapılmış bir metaanalizde, depresyonu olanlarda kontrollere göre; BDÖ puanıyla ölçülen dürtüsellik özelliklerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir ancak nedensellik ilişkisi gösterilememiştir (86). Çalışmamızda, BDE kesme puanına göre depresyonu olmayan (ötimik) hasta ve kontroller arasında (toplam 78 kişi) BDÖ ve DİS/DAS alt puanlarının karşılaştırılması yapıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Toro ve ark.'nın çalışmasındaki bulgulardan yola çıkılarak MS hastalarının depresyondan bağımsız olarak kontrollere göre dürtüsel özelliklerinin daha yüksek olacağı düşünülebilir ancak çalışmamızda; MS hastalarında daha yüksek dürtüsellik görüleceği hipotezimiz doğrulanamamıştır. Hastalar ve kontroller arasındaki dürtüsellik farkını doğrulayamamış olmamızın nedeni örneklem sayısının küçüklüğü ve popülasyonu yeteri kadar temsil etmemesi olabileceği gibi örneklem aldığımız hastane personeli grubunda MS olanlarla benzer şekilde yüksek dürtüsellik özellikleri görülmüş olması olabilir.

Peluso ve ark.'nın çalışmasında PY tipi dürtüsellik için daha durumsal, MD'nin ise depresyon geçmesine rağmen sebat etmesi göz önüne alındığında daha sürekli özellikler olabileceği öne sürülmüştür (87). Çalışmamızda depresyonu olanlarda depresyonu olmayanlara göre BDÖ Toplam, DD ve PY alt ölçek puanları anlamlı şekilde yüksek bulundu. BDÖ Toplam puan ve PY alt ölçek puanlarındaki fark Peluso ve ark. çalışmasındaki bulgularla uyumluydu ancak MD puanlarında anlamlı fark izlenmedi. Kontroller çıkarılıp yalnızca hastalar arasında bakıldığında da benzer ilişki bulundu. 2017 yılında ülkemizde yapılmış bir tez çalışmasında, aktif depresyonu olanlarda sağlıklı kontrollere göre PY alt ölçeğinde anlamlı yükseklik olduğu bildirilmiştir. Hamilton Depresyon Ölçeği skoru ile PY ve DD alt ölçekleri arasında aynı yönde anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir (88). Çalışmamızla paralellik gösteren bu bulgu, depresyonda BDÖ/PY ve DD yüksekliğinin, ülkemiz popülasyonuna özgü bir kalıp

olabileceğini düşündürebilir. BDÖ geçerlilik çalışmasında da Türkçeye uyarlandığında alt ölçekler aynı kalmasına karşın faktör yükü yüksek soruların değiştiği ve bu anlamda diğer ülkelerle kıyaslama yaparken bunun göz önüne alınması gerektiği bildirilmiştir (71).

Bunun yanında çalışmamızda, katılımcıların öğrenim seviyesi azaldıkça BDÖ toplam ve BDÖ/PY puanlarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış olduğu görüldü. 2013'te alkol bağımlılığı olan erişkin hastalarla Polonya'da yapılmış bir çalışmada öğrenim seviyesi azaldıkça BDÖ Toplam, BDÖ/DD ve BDÖ/PY puanlarında anlamlı artış olduğu görülmüştür. Eğitimden mahrum kalmanın dürtüsellik ve buna bağlı olarak psikopatolojileri artıracak, eğitim sayesinde geleceği öngörme ve planlama kabiliyetinin artacağı tartışılmıştır (89). Çalışmamızda da beklendiği şekilde plan yapmama tarzı dürtüsellikte artışın düşük eğitim seviyesiyle anlamlı ilişkisinin olduğu görüldü. Dikkatte dürtüsellikte artış görülse de anlamlı düzeyde değildi. Bunun nedeni iki çalışma popülasyonu arasında ölçeğe bağlı ve kültürel farklar veya alkol bağımlılığının dikkatte dürtüsellik üzerine etkisi olabilir.

Çocukluğunda DEHB olanlar dışlanarak bakıldığında; depresyonu olanlar ve olmayanlar arasında BDÖ toplam puan ve PY alt ölçeğindeki anlamlı farkın sebat ettiği, DD alt ölçeğinde ise anlamlı fark olmadığı görüldü. Bulgularımız ışığında, DD alt ölçeğindeki bu farkın DEHB varlığıyla ilişkili depresyona özgü olduğu da düşünülebilir. Ergenlerin prospektif olarak 5 yıl takip edildiği bir çalışmada DEHB zemininde gelişen depresyonun daha ciddi olduğu ve daha fazla yeti yitimine neden olabildiği, anksiyete bozukluklarını, madde kullanım bozukluğu ve diğer dürtüsel bozuklukları artırabildiği bildirilmiştir (90). DEHB olanlardaki depresyonda dürtüsellik kalıplarının olmayanlara göre farkı ve DEHB'ye özgü bir depresyon kalıbı olup olmadığı ileri çalışmalarda incelenmelidir.

Literatürde MS ve risk tutumlarının incelendiği çalışmalarda çelişen bulgular mevcuttur. Prosser ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada RRMS olanlar ve kontroller arasında, sağlık ve para konusundaki risk tutumlarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmediği bildirilmiştir (91). Kleeberg ve ark.'nın çalışmasında, MS hastalarının kontrollere göre daha uzun süre dezavantajlı kararlar almaya devam ettikleri, öğrenmedeki bu yavaşlamanın EDSS değeri daha düşük olan alt grupta daha baskın olduğu gözlenmiştir. Anksiyete ve artan EDSS'nin ise riskten kaçınma davranışını artırarak bu etkinin daha silik izlenmesine neden olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada MS hastalarında duygusal reaktivitenin bozulması nedeniyle karar verme

süreçlerinin etkilendiği, karar verme yeteneklerindeki bu hasarın bilişsel yıkıma bağlı olmadığı düşünülmüştür (92). Simioni ve ark.'nın çalışmasında ise MS hastalarında kontrollere göre riskten kaçınmanın artmış olduğu, karar verme sürelerinin uzamış olduğu izlenmiştir. Riskten kaçınmadaki bu artışın değerlendirme duygulanımlarındaki hasara veya genel olarak kararlarına güvenmemeye bağlı olabileceği düşünülmüştür (67). Radomski ve ark.'nın çalışmasında, RRMS olanlarda EDSS skoru 3'ten büyük olan alt grupta ve SPMS olanlarda; açık risk altında karar vermenin kontrollere göre anlamlı derecede bozulmuş olduğu, EDSS artışının daha riskli kararlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumun karar vermedeki yavaşlama, bilişsel işlevlerde bozulma, atrofi, genel hastalık aktivitesi, emosyonel geri bildirim mekanizmaları ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (93). Sağlıkla ilişkili yan etki senaryolarının sunulduğu ve risk tutumlarının incelendiği bir başka çalışmada MS hastalarının genel olarak riskten kaçınmasının artmış olduğu, hastalık süresiyle risk toleransının artış gösterdiği bildirilmiştir (94).

Çalışmamızda, riskten kaçınma davranışı DİS skorları ile ödül duyarlılığı ve risk alma davranışı ise DAS/Ödül alt ölçek puanları ile paralel olarak yorumlandığında; depresif belirtilerin şiddeti arttıkça riskten kaçınmanın anlamlı olarak arttığı ödül duyarlılığını ise anlamlı olarak azaldığı görüldü. Yaş arttıkça da ödül duyarlılığının anlamlı olarak azaldığı görüldü. Çalışmamızda hastalar ve kontroller arasında bakıldığında DİS/DAS ölçek puanlarında anlamlı fark izlenmedi Hasta olanlar içinde de EDSS, hastalık tipi, hastalık süresi, tedavi türü değişkenlerinin, DİS ve DAS alt ölçek puanları üzerinde anlamlı etkisi gösterilemedi. Bu durum ülkemiz popülasyona özgü MS hastalarının özelliklerini yansıtıyor olabileceği gibi, MS hastalarının heterojen fenotiplerde olmasından da kaynaklanmış olabilir.

Sağlıklı kontroller ve MS hastalarının DİS/DAS ölçek skorları karşılaştırıldığı bir çalışmada MS hastalarında DAS/dürtü skorlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu ayrıca, yorgunluk ölçek puanlarının kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, yorgunluk hissi artışının DAS/dürtü ve DAS/ödül puanlarında azalmayla ilişkili olduğu belirtilmiştir (95). Hastalar ve sağlıklı kontroller arasında DİS ve DAS/ödül ve eğlence puanları arasında fark olmaması çalışmamızla örtüşen bir bulgu olsa da çalışmamızda hasta grubunda DAS/dürtü alt ölçeğinde beklenen anlamlı azalma görülmemiştir. Bunun sebebi Dobryakova ve ark.'nın çalışmasında MS hasta grubunun yorgunluk hissini kontrollere göre anlamlı şekilde fazla olması ve DAS/dürtü bileşeninin özellikle yorgunluk belirtisi fazla olanlarda daha özgün şekilde azalmış olması olabilir. Bu durum

çalışmamızdaki katılımcıların kullanmakta olduğu medikasyonların yorgunluk hissi üzerindeki düzeltici etkisine bağlı da gelişmiş olabilir.

2014'te yapılmış bir çalışmada, depresyonu olan adolesan kızlarda olmayanlara göre DİS değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir, çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir (96). Bir başka çalışmada ise BDE skorları ile DİS skorlarının aynı yönde, DAS alt ölçek skorlarının tümünün ise karşıt yönde istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (97). Her ne kadar teorik olarak depresyon ve düşük DAS skorlarının ilişkili olacağı düşünülse de genç erişkinlerle yapılan epidemiyolojik bir çalışmada depresyonun yüksek DİS skorlarıyla ilişkisi gösterilmişse de düşük DAS skorlarıyla ilişkisi gösterilmemiştir (98). Çalışmamızda BDE puanı arttıkça DAS alt ölçek puanlarının tümünde azalma izlenmiş olsa da yalnızca hasta grubunda DAS/Ödül alt ölçeğindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür. MS klinik bulguları depresyon belirtileriyle örtüşebildiğinden BDE puanlarındaki yükseklik gerçek bir depresyonu yansıtmıyor olabilir (99). Örneklemimizin klinik depresyon örneklemini olmayıp yalnızca ölçek puanlarıyla değerlendirilmiş olması ve çalışmamızda hastaların kullandığı psikotrop ilaçların dikkate alınmamış olması (100); BDE puanları arttıkça DAS alt ölçek puanlarında anlamlı azalma olmamasına neden olmuş olabilir. Bunun yanında hasta alt grubunda görülen BDE ve DAS/Ödül puanları arasındaki anlamlı negatif korelasyonun nedeni MS hastalarındaki depresyonun özellik olarak daha endojen profilde olması, MS hastalığına bağlı somatik belirtilerin varlığı veya MS hastalarındaki depresyon seviyesinin kontrol grubu örneklemine göre daha şiddetli düzeyde olması olabilir.

MS hastalarının kişilik ve pekiştirmeye duyarlılık özelliklerinin EDSS'ye etkisinin incelendiği bir çalışmada nevrotik kişilik ve davranışsal inhibisyon – aktivasyon sistemi özelliklerinin ve bu iki bileşen arasındaki etkileşimin hastalık şiddetini belirleyici olabileceği öne sürülmüştür. MS hastalarındaki yüksek nevrotik özelliklerin negatif duyguların yoğun yaşandığı DİS aktifleşmesi ile ilişkili olacağı ve stresin daha yüksek yaşanmasının da MS şiddetini artırabileceği tartışılmıştır (5). Çalışma örnekleminiz ağırlıklı olarak hafif derecede engellilik düzeyi olan (EDSS 2,5 – 3) hastalardan oluştuğundan DİS ve EDSS arasında beklenen ilişki görülmemiş olabilir.

Polonya'da MS hastaları, Parkinson olanlar ve inme geçirmiş olanlar karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada MS hastaları ve Parkinson olanların DİS/DAS kalıpları benzer çıkarırken, inme geçirmiş olanların DİS skorları her iki gruba göre anlamlı şekilde yüksek, DAS alt ölçek skorlarının tümü de anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

MS hastalarının DAS ödül duyarlılığı puanları Parkinson olanlara göre daha yüksek çıkmıştır ancak anlamlı fark gösterilememiştir. İlginç şekilde hastalık süresi artışının DİS puanlarında anlamlı düşme ve DAS puanlarında ise anlamlı artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum hastalık yeni olduğunda ve semptomlar korkutucu ve alışılmadık olduğunda DİS aktifleşmesinin daha yüksek olacağı, zamanla bu etkinin azalıyor olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (101). İnme geçirenlerin en ani şekilde bu belirtilere maruz kaldıkları düşünüldüğünde DİS skorlarındaki yükselmenin ve psikiyatrik belirtilerin bu grupta en yüksek oluşu beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda ise hastalık süresi ile dürtüsellik kalıpları ve pekiştirmeye duyarlılık özellikleri arasındaki ilişkiye baktığımızda hastalık süresi arttıkça DİS/DAS kalıplarında anlamlı değişim görülmezken, BDÖ toplam ve BDÖ/DD puanlarında anlamlı artış olduğu görüldü. Bu bulgu hastalık süresi (ve tedavi süresi) arttıkça dikkatte dürtüsellik artıyor olabileceğini göstermektedir. Hastalarda yaş arttıkça ve EDSS arttıkça benzer BDÖ/DD artışı izlenmemiş olması hastalık süresi arttıkça oluşan dikkatte dürtüsellik puanlarındaki bu artışın, yaş veya hastalık şiddetinden çok hastalığın ilerleyici dejenerasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu artış MS hastalığına özgü bilişsel işlev kayıplarıyla da ilişkili olabilir. EDSS artışının daha çok infratentoriyal lezyon yüküyle ilişkili olacağı düşünüldürse supratentoriyal lezyonlarla ilişkili olacağı düşünülen dürtüsellik kalıplarının EDSS ile anlamlı ilişki göstermemesi bu duruma bağlanabilir. Bu bulgu MR çalışmalarıyla doğrulanmalıdır.

1998'de Huntington Hastalığı, MS ve kortikal demans hastalarıyla; kortikal – subkortikal demans özelliklerinin ayrımı ekseninde yapılmış bir çalışmada, dürtüsel hata ve perseverasyon davranışlarına bakıldığında her üç hastalığa özgü farklı kalıplar görüldüğü bildirilmiştir (102). 2011 yılında dürtü kontrol sorunları olan psikiyatrik hastalar ve sağlıklı gönüllüleri kapsayan MR volüm ölçümleriyle ve Barratt Dürtüsellik Ölçeği ile yapılan bir çalışmada, belli lokalizasyonlardaki volüm değişiklikleriyle belli dürtüsellik alt ölçek puanlarının ilişki gösterdiği, bu ilişkilerin her iki grupta farklılık gösterdiği ve psikiyatrik hastalara göre daha az dürtüsel olan sağlıklı bireylerde, daha yaygın bir nöral temsil alanı olabileceği öne sürülmüştür (103). Her ne kadar volümetrik çalışmaların yorumlanmasında sınırlılıklar olsa da bu bulgular; farklı etiyolojilerle ortaya çıkan aynı dürtüsellik bileşenlerinin farklı beyin bölgelerin anormal işlevi sebebiyle oluşabileceğini düşündürmektedir. İleri çalışmalarda MS hastalarına özgü olası dürtüsellik kalıplarının nöral temsilleri araştırılarak, mevcut dürtüsellik kalıpları kontrollerle ve dürtüsel bozuklukları olanlarla karşılaştırılarak, bu kalıpların lezyon

lokalizasyonuna, lezyon yüküne ya da daha yaygın atrofi gibi dejeneratif göstergelere bağlı olup olmadığı aydınlatılabilir.

Multipl Skleroz hastalarında seçici, sürdürülen ve bölünmüş dikkatin etkilenmesini test eden bir çalışmada; MS hastalarında kontrollere göre bakıldığında genel entelektüel kapasitenin, uzun dönemli belleğin, seçici ve bölünmüş dikkatin hasar görmüş olduğu, yanıt hızının düşmüş olduğu, karar verme süresi uzamış olsa da karar verme süreçlerinin görece korunmuş olduğu; bu bulguların anksiyete ve depresyonla ilişkisi gösterilemezken, genel hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. MS hastalarında uyum artırıcı olarak uygun zaman yönetimi ve bilişsel olarak zorlayıcı işlerde daha uzun zaman verilmesi önerilmiştir (104). Bu çalışmada MS hastalarında dikkat süreçlerinin etkilenmiş olduğunun gösterilmesi, MS hastalarında hastalık süresi ile dikkatte dürtüsellik artışını gösteren bulgularımızla paralel bir bulgu olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda tedavi ajanlarına bağlı olarak (klinik pratiğe göre 1. basamak ve 2.–3. basamak ajanlar olarak sınıflandırılıp karşılaştırıldığında) BDE BDÖ, DİS/DAS ölçek ve alt ölçek puanlarında anlamlı fark izlenmese de esasen tedavi gruplarını kıyaslamaya yetecek sayıda katılımcı alınmamış olduğundan sonuçlarımızı bu açıdan yorumlamak çok sağlıklı olmayacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, MS hastalarının dürtüsellik ve pekiştirmeye duyarlılık özellikleri kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. MS hastalarında beklediğimiz artmış dürtüsellik özellikleri görülmemesinin sebepleri;

- her iki gruptaki karıştırıcı faktörleri (anksiyete, hayat stresleri, kişilik özellikleri vb.) kısıtlamanın zor olması,
- kullanılan ilaçlara bağlı tedavi edici etki,
- anketlerin özbildirim ölçeği şeklinde olması,
- daha dürtüsel özellikte olan MS hastalarında içgörü eksikliği gelişmiş olması,
- dürtüsel özellikleri yüksek olan MS hastalarının tedavi uyumu zayıf olabileceğinden; poliklinik kontrolüne gelmiyor olmaları olabilir.

Tüm bu değişkenlerin etkilerinin karşılaştırılabilmesi, yüksek katılımcı oranı olan, uzunlamasına takipli kohort çalışmaları ile sağlanabilir. Bir diğer önemli faktör ise dürtüsellik hala tanımlanmakta olan bir yapılanma olmasıdır (Rochat 2017), dolayısıyla uyguladığımız ölçeklerdeki dürtüsellik modelleri MS hastalığına özgü dürtüsellik artışını yansıtmıyor olabilir.

Her ne kadar çalışmamızda MS hastalarını sağlıklı kontrollerden ayıracak özellikler bulamadıysak da hastalık süresi ile dikkatte dürtüsellik puanlarının anlamlı şekilde arttığı görüldü. İleri çalışmalarda MS hastalarının kendi içinde dürtüsellik ve pekiştirmeye duyarlılık farklılıkları incelenerek, bu özelliklerin hastalık gidişi, tedaviye uyum sağlama, işlevsellik seviyesi ve hayat kalitesi ile ilişkisi analiz edilebilir. MS hastalarındaki dürtüsellik ve pekiştirmeye duyarlılık özelliklerinin; lezyon yükü, lezyon lokalizasyonları, atrofi ölçütleri, beyin devre aktiviteleri ve biyobelirteçler ile ilişkisi prospektif olarak incelenerek nedensellik ilişkileri de aydınlatılabilir. Çeşitli depresyon alt tiplerindeki ve nörolojik/nörodejeneratif hastalıklardaki dürtüsellik ve pekiştirme duyarlılığı kalıplarının durumsal ve sürekli özelliklerinin nöropsikolojik testler ve ölçeklerle ileri araştırmalarda incelenmesi, patogenez farklılıklarına ışık tutabilir. Hastadaki dürtüsellik ve pekiştirme duyarlılığı kalıplarındaki değişimlerin taranması ve fark edilmesi ‘paylaşılmış karar verme’ sürecinde, hastalara uygun rehberlik sağlama açısından hekimlere yol gösterici olabilir.

Ayrıca dürtüsel özellikleri yüksek hastaların dürtüsellik kalıpları ve bunlara göre fayda görebileceği ek tedavilerin belirlenmesi açısından ileri klinik araştırmalar gereklidir.

Bunun yanında yüksek dürtüsellik, öforiklik gibi gördüğümüz tutumlar bir tür savunma mekanizması da olabilir ve hastalıkla baş etmek için hastanın kullandığı uyum süreçlerine dahil olabilir. Bu tutumlar hastalarda komorbid olarak görülebilen anksiyete ve depresyona bağlı da gelişmiş olabilir. Bu anlamda hastaların uygun psikiyatrik müdahaleler ve uyum artırıcı psikoterapilerle izlenmesi ve bunlardan fayda görüp görmediğiyle ilişkili olarak da farklı prognostik alt gruplar oluşabileceği akılda tutulmalıdır. Hastanın tedavi uyumunda dürtüsellik olarak yorumlanabilecek davranışların (kontrolleri aksatma, ilacı düzensiz kullanma, poliklinik sırasını bekleme güçlükleri gibi) neden kaynaklandığı kontroller esnasında gündeme getirilerek tartışılabilir, bu sorunların dürtüsellik özellikleri dışında; hastalığın belirtilerine bağlı ya da sosyal sorunlardan da kaynaklanıyor olabileceği akılda tutulmalıdır. Bir MS hastası için inkontinans şikayetleri, evde bakması gereken bir çocuğu olması, çalışma haklarını kaybetmemek için kayıt yaptırmak istememesi gibi pek çok etmen, hastanın kontrollerini ve tedavisini aksatması için bir neden olabilir. Müdahaleler ve yaklaşımlar hastaların bulguları ve ihtiyaçları doğrultusunda özelleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bichuetti DB, Franco CA, Elias I, Mendonça ACR, Carvalho LFD, Diniz DS, Tur C, Tintoré M, Oliveira EML. Multiple sclerosis risk perception and acceptance for Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2018, 76(1):6-12.
2. Cocco E, Caoci A, Loreface L, Marrosu MG. Perception of risk and shared decision making process in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2017,17(2):173-180.
3. Hawkes CH. Are multiple sclerosis patients risk-takers? *QJM* 2005, 98(12):895-911.
4. Hawkes CH. Multiple sclerosis and risk behavior. *Mult Scler Relat Disord* 2012, 1(2):59-60.
5. Abdi R, Chalbani GR, Pak R, Ashjzadeh N, Shariat A. Interactive role of reinforcement sensitivity (BIS/BAS) and personality traits in predicting the severity of multiple sclerosis disease. *Int J Behav Sci* 2017, 11(2):49-54.
6. Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999, 11(1):51-7.
7. Fishman I, Benedict RH, Bakshi R, Priore R, Weinstock-Guttman B. Construct validity and frequency of euphoria sclerotica in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004, 16(3):350-6.
8. Kocka A, Gagnon J. Definition of impulsivity and related terms following traumatic brain injury: a review of the different concepts and measures used to assess impulsivity, disinhibition and other related concepts. *Behav Sci (Basel)* 2014, 9;4(4):352-70.
9. Yang CC, Severson B, Bowen JD. Hypersexual sensations and behavior in a multiple sclerosis exacerbation: a case report. *Int J Impot Res* 2004, 16(4):382-4.
10. Lopez-Meza E, Corona-Vazquez T, Ruano-Calderon LA, Ramirez-Bermudez J. Severe impulsiveness as the primary manifestation of multiple sclerosis in a young female. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005, 59(6):739-42.
11. Christodoulou C, Deluca J, Johnson SK, Lange G, Gaudino EA, Natelson BH. Examination of Cloninger's basic dimensions of personality in fatiguing illness: chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1999, 47(6):597-607.

12. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2018, 38(2):212-225.
13. Pearce JMS. Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2005, 54(1):49-53
14. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2018, 148:723-730
15. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018, 21;391(10130):1622-36.
16. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention-an update. *Semin Neurol* 2016, 36(2):103-14.
17. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014, 83(11):1022-4.
18. Wootla B, Eriguchi M, Rodriguez M. Is multiple sclerosis an autoimmune disease? *Autoimmune Dis* 2012, 2012:969657.
19. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol* 2014, 13(7):700-9.
20. Cree BA. Multiple sclerosis genetics. *Handb Clin Neurol* 2014;122:193-209.
21. Rosen LN, Livingstone IR, Rosenthal NE. Multiple sclerosis and latitude: a new perspective on an old association. *Med Hypotheses* 1991, 36(4):376-8.
22. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakan H, Yosef N, Linker RA, Muller DN, Hafler DA. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013, 496(7446):518-22.
23. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, Serafini B, Aloisi F, Roncaroli F, Magliozzi R, Reynolds R. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain* 2011, 134(Pt 9):2755-71.
24. Fabian MT, Krieger SC, Lublin FD. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. In: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL (eds). *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, 7th ed. Elsevier Inc., 2016:1468-92.
25. Eraksoy M, Bulut S, Alp R. Multipl Skleroz. İçinde: Emre M (editör). *Nöroloji Temel Kitabı*, 1. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013:1112-36.
26. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet

- M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014, 83(3):278-86.
27. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav* 2015, 5(9):e00362.
 28. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011, 69(2):292-302.
 29. Lim SY, Constantinescu CS. Current and future disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Int J Clin Pract* 2010, 64(5):637-50.
 30. Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med* 2014, 275(4):350-63.
 31. Martin R, Sospedra M, Rosito M, Engelhardt B. Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis. *Eur J Immuno* 2016, 46(9):2078-90.
 32. *Türk Nöroloji Derneği. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu* 2018: 82, 94, 99, 112, 115.
 33. Goverover Y, Haas S, DeLuca J. Money Management Activities in Persons With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2016, 97(11):1901-07.
 34. Honer WG, Hurwitz T, Li DK, Palmer M, Paty DW. Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. *Arch Neurol* 1987, 44(2):187-90.
 35. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, Reider N. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2015, 21(3):305-17.
 36. Lima FS, Simioni S, Bruggimann L, Ruffieux C, Dudler J, Felley C, Michetti P, Annoni JM, Schlupe M. Perceived behavioral changes in early multiple sclerosis. *Behav Neurol* 2007, 18(2):81-90.

37. Heldner MR, Kaufmann-Ezra S, Gutbrod K, Bernasconi C, Bigi S, Blatter V, Mattle HP, Müri RM, Verma RK, Kamm CP. Behavioral changes in patients with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2017, 8:437.
38. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, McDonald C, Calabresi PA, Ahmed MA, Kaplin A, Hallahan B. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017, 88(8):697-708.
39. Messinis L, Papathanasopoulos P, Kosmidis MH, Nasios G, Kambanaros M. Neuropsychological features of multiple sclerosis: impact and rehabilitation. *Behav Neurol* 2018, 2018:4831647.
40. Dalley JW, Robbins TW. Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nat Rev Neurosci* 2017, 18(3):158-171.
41. Hollander E, Rosen J. Impulsivity. *J Psychopharmacol* 2000, 14(2 Suppl 1):S39-44.
42. Bari A, Robbins TW. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol* 2013, 108:44-79.
43. Corr PJ. Reinforcement sensitivity theory and personality. *Neurosci Biobehav Rev* 2004, 28(3):317-32.
44. Whiteside, SP, Lynam DR. The five factor model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers Individ Dif* 2001, 30(4): 669–89
45. Swann AC, Steinberg JL, Lijffijt M, Moeller FG. Impulsivity: differential relationship to depression and mania in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008, 106(3):241-8.
46. Grigsby J, Kravcisin N, Ayarbe SD, Busenbark D. Prediction of deficits in behavioral self-regulation among persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1993, 74(12):1350-3.
47. Nombela C, Rittman T, Robbins TW, Rowe JB. Multiple modes of impulsivity in Parkinson's disease. *PLoS One* 2014, 9(1):e85747.
48. Cyders MA, Coskunpinar A. Measurement of constructs using self-report and behavioral lab tasks: is there overlap in nomothetic span and construct representation for impulsivity? *Clin Psychol Rev* 2011, 31(6):965-82.
49. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 1995, 51(6):768-74.

50. Dickman SJ. Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psychol* 1990. 58(1):95-102.
51. Cyders MA, Smith GT, Spillane NS, Fischer S, Annus AM, Peterson C. Integration of impulsivity and positive mood to predict risky behavior: development and validation of a measure of positive urgency. *Psychol Assess*. 2007 Mar;19(1):107-18.
52. Zuckerman M, Kolin EA, Price L, Zoob I. Development of a sensation-seeking scale. *J Consult Psychol* 1964, Dec;28:477-82.
53. Eysenck SBG, Pearson PR, Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in adults.
54. Aragues M, Jurado R, Quinto R, Rubio G. Laboratory paradigms of impulsivity and alcohol dependence: a review. *Eur Addict Res* 2011, 17(2):64-71.
55. Dougherty DM, Mathias CW, Marsh DM, Jagar AA. Laboratory behavioral measures of impulsivity. *Behav Res Methods* 2005, Feb;37(1):82-90.
56. Hinest NS, Elliott R, McKie S, Anderson IM. Neural correlates of choice behavior related to impulsivity and venturesomeness. *Neuropsychologia* 2011, 49(9):2311-20.
57. Bertsch K, Roelofs K, Roch PJ, Ma B, Hensel S, Herpertz SC, Volman I. Neural correlates of emotional action control in anger-prone women with borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2018, 43(3):161-70.
58. Golchert J, Smallwood J, Jefferies E, Liem F, Huntenburg JM, Falkiewicz M, Lauckner ME, Oligschläger S, Villringer A, Margulies DS. In need of constraint: understanding the role of the cingulate cortex in the impulsive mind. *Neuroimage* 2017, 146:804-13.
59. Lansdall CJ, Coyle-Gilchrist ITS, Jones PS, Vázquez Rodríguez P, Wilcox A, Wehmann E, Dick KM, Robbins TW, Rowe JB. Apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Brain* 2017, 140(6):1792-807.
60. Kubera KM, Schmitgen MM, Nagel S, Hess K, Herweh C, Hirjak D, Sambataro F, Wolf RC. A search for cortical correlates of trait impulsivity in Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2019, 2;369:111911.
61. Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 2007, 318(5854):1309-12.

62. Bourque J, Mendrek A, Dinh-Williams L, Potvin S. Neural circuitry of impulsivity in a cigarette craving paradigm. *Front Psychiatry* 2013, 4:67.
63. Toro J, Blanco L, Orozco-Cabal LF, Díaz C, Reyes S, Burbano L, Cuéllar-Giraldo DF, Duque A, Patiño J, Cortés F. Impulsivity traits in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018, 22:148-52.
64. Bsteh G, Monz E, Zamarian L, Hagspiel S, Hegen H, Auer M, Wurth S, Di Pauli F, Deisenhammer F, Berger T. Combined evaluation of personality, risk and coping in MS patients: a step towards individualized treatment choice - the PeRiCoMS-study I. *J Neurol Sci* 2017, 376:71-5.
65. Muhlert N, Sethi V, Cipolotti L, Haroon H, Parker GJ, Yousry T, Wheeler-Kingshott C, Miller D, Ron M, Chard D. The grey matter correlates of impaired decision-making in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015, 86(5):530-6.
66. Smith AM, Walker LA, Freedman MS, DeMeulemeester C, Hogan MJ, Cameron I. fMRI investigation of disinhibition in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009, 281(1-2):58-63.
67. Simioni S, Schlupe M, Bault N, Coricelli G, Kleeberg J, Du Pasquier RA, Gschwind M, Vuilleumier P, Annoni JM. Multiple sclerosis decreases explicit counterfactual processing and risk taking in decision making. *PLoS One* 2012, 7(12):e50718.
68. Azcárraga-Guirola E, Rodríguez-Agudelo Y, Velázquez-Cardoso J, Rito-García Y, Solís-Vivanco R. Electrophysiological correlates of decision making impairment in multiple sclerosis. *Eur J Neurosci* 2017, 45(2):321-329.
69. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004, 14(3 Suppl):36S-45S.
70. Spinella M. Normative data and a short form of the Barratt Impulsiveness Scale. *Int J Neurosci* 2007, 117(3):359-68.
71. Tamam L, Güleç H, Karataş G. Barratt dürtüsellik ölçeği kısa formu (BIS-11-Kf) türkçe uyarlama çalışması. *Noro Psikiyatrs Ars* 2013, 50(2):130-4.
72. Carver CS, White TL. Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *J Pers Soc Psychol* 1994, 67(2), 319-33.

73. Şişman, S. Davranışsal inhibisyon sistemi/davranışsal aktivasyon sistemi ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Psikoloji Çalışmaları Dergisi* 2012, 32(2):1-22.
74. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The wender utah rating scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993, 150(6):885-90.
75. Öncü B, Ölmez Ş, Şentürk V. Wender-Utah derecelendirme ölçeği Türkçe formunun erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Turk Psikiyatri Derg* 2005;16(4), 252-9.
76. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1964, 4:53-63.
77. Hisli N. Beck depresyon envanterinin geçerliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji dergisi* 1988, 7(22):118-26.
78. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji dergisi* 1989, 7(23):3-13.
79. Fischer A, Fischer M, Nicholls RA, Lau S, Poettgen J, Patas K, Heesen C, Gold SM. Diagnostic accuracy for major depression in multiple sclerosis using self-report questionnaires. *Brain Behav* 2015, 5(9):e00365.
80. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983, 33(11):1444-52.
81. Rolak LA. Multiple sclerosis: it's not the disease you thought it was. *Clin Med Res* 2003, 1(1):57-60.
82. Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am* 2007, 30(4):803-17.
83. Terzi M, Onar MK. Multipl sklerozda klinik ve demografik özellikler. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 2004, 21(4): 149-55.
84. Schippling S, O'Connor P, Knappertz V, Pohl C, Bogumil T, Suarez G, Cook S, Filippi M, Hartung HP, Comi G, Jeffery DR, Kappos L, Goodin DS, Arnason B. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. *J Neurol* 2016, 263(7):1418-26.
85. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005, 11(3):328-37.
86. Saddichha S, Schuetz C. Impulsivity in remitted depression: a meta-analytical review. *Asian J Psychiatr* 2014, 9:13-6.

87. Peluso MA, Hatch JP, Glahn DC, Monkul ES, Sanches M, Najt P, Bowden CL, Barratt ES, Soares JC. Trait impulsivity in patients with mood disorders. *J Affect Disord* 2007, 100(1-3):227-31.
88. Ögüt Ç. Majör depresyonun dürtüselliğın farklı boyutları ile ilişkisi. Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2017.
89. Jakubczyk A, Klimkiewicz A, Mika K, Bugaj M, Konopa A, Podgórska A, Brower KJ, Wojnar M. Psychosocial predictors of impulsivity in alcohol-dependent patients. *J Nerv Ment Dis* 2013, 201(1):43–7.
90. Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC, Mick E, Spencer TJ, McCreary M, Cote M, Faraone SV. New insights into the comorbidity between ADHD and major depression in adolescent and young adult females. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008, 47(4):426-34.
91. Prosser LA, Wittenberg E. Do risk attitudes differ across domains and respondent types? *Med Decis Making* 2007, 27(3):281-7.
92. Kleeberg J, Bruggimann L, Annoni JM, van Melle G, Bogousslavsky J, Schlupe M. Altered decision-making in multiple sclerosis: a sign of impaired emotional reactivity? *Ann Neurol* 2004, 56(6):787-95.
93. Radomski AD, Power C, Purdon SE, Emery DJ, Blevins G, Warren KG, Fujiwara E. Decision-making under explicit risk is impaired in multiple sclerosis: relationships with ventricular width and disease disability. *BMC Neurol* 2015, 15:61.
94. Glanz BI, Greeke E, LaRussa A, Stuart F, Rintell DJ, Chitnis T, Healy BC. Risk attitudes and risk perceptions in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2016, 2;2:2055217316665406.
95. Dobryakova E, Hulst HE, Spirou A, Chiaravalloti ND, Genova HM, Wylie GR, DeLuca J. Fronto-striatal network activation leads to less fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018, 24(9):1174-82.
96. Mellick W, Sharp C, Alfano C. The role of BIS/BAS in the vulnerability for depression in adolescent girls. *Pers Individ Dif* 2014, 69:17-21.
97. Arfaie A, Safikhanlou S, Bakhshipour Roodsari A, Farnam A, Shafiee-Kandjani AR. Assessment of Behavioral Approach and Behavioral Inhibition Systems in Mood Disorders. *Basic Clin Neurosci* 2018, 9(4):261-8.

98. Johnson SL, Turner RJ, Noboru I. BIS/BAS levels and psychiatric disorder. *J Psychopathol Behav Assess* 2003, 25(1):25-36.
99. Hutchinson J, Burke T, Hutchinson M. Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: methodological issues and concerns.. *Mult Scler* 1996, 2(2):57-65.
100. Pardini M, Capello E, Krueger F, Mancardi G, Uccelli A. Reward responsiveness and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013, 19(2):233-40.
101. Oniszczenko W, Bitner-Szulc J, Szyberg A, Kuczko-Piekarska E, Zaborowska M, Wawrzyniak S. Mental health and BIS/BAS dimensions in parkinson's disease and multiple sclerosis patients and in stroke survivors. *Pers Individ Dif* 2018, 132:1-5.
102. Butters MA, Goldstein G, Allen DN, Shemansky WJ. Neuropsychological similarities and differences among Huntington's disease, multiple sclerosis, and cortical dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 1998, 13(8):721-35.
103. Lee AK, Jerram M, Fulwiler C, Gansler DA. Neural correlates of impulsivity factors in psychiatric patients and healthy volunteers: a voxel-based morphometry study. *Brain Imaging Behav* 2011, 5(1):52-64.
104. Stoquart-Elsankari S, Bottin C, Roussel-Pieronne M, Godefroy O. Motor and cognitive slowing in multiple sclerosis: an attentional deficit? *Clin Neurol Neurosurg* 2010, 112(3):226-32.

EK-1. ETİK KURUL ONAYI (Sayfa 1)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multipl Skleroz Hastalarında Kortikal Lezyonlar ve Dürtüsellik Özelliklerinin İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/149

ETİK KURULU 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	Prof. Dr. Özden KAMIŞLI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARI 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"/>			
Gözlemsel 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:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

EK-1. ETİK KURUL ONAYI (Sayfa 2)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Multipl Skleroz Hastalarında Kortikal Lezyonlar ve Dürtüsellik Özelliklerinin İlişkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2019/149			
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	
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<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:2019/149	Tarih: 24.07.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya 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
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU (Başkan)	Biyostatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin GENÇ (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Banış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" 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 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 checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
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 type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yılmaz TABEL	Çocuk Sağ. ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	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 type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

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

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

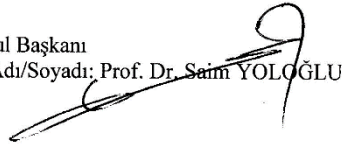
ETİK KURUL ONAYI (Sayfa 3)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multipl Skleroz Hastalarında Kortikal Lezyonlar ve Dürtüsellik Özelliklerinin İlişkisi								
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/149								
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARATAŞ (raportör)	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sedat AKBAŞ	Anesteziyoloji Reanim.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" 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 type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI

Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 17.04.2019 tarih ve 66175679-514.99 – E.63800 sayılı YÖK'e yazdığı "Klinik Araştırma İzni" konulu yazısı kapsamına giren çalışmaların başlatılabilmesi için ilgili Kurumdan da izin alınması gerekmektedir.

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



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

Açıklama: Çalışma sürecinde hastaların MR görüntüleri çalışmacılar tarafından incelendiğinde tüm hastalarda aynı sekansların bulunmadığı fark edildiğinden, radyolojik kısım çalışmadan çıkarılarak çalışmanın ismi "Multipl Skleroz Hastalarının Dürtüsellik ve Pekiştirmeye Duyarlılık Özelliklerinin Kontrollerle Karşılaştırılması" olarak değiştirilmiş, etik kurula bildirilerek güncellenmiştir.

EK-2. BARRATT DÜRTÜSELLİK ÖLÇEĞİ KISA FORMU (BDÖ)

Açıklamalar: İnsanlar farklı durumlarda gösterdiği düşünce ve davranışları ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir. Lütfen her cümleyi okuyunuz ve bu sayfanın sağındaki, size en uygun yere çarpı işareti koyunuz. Cevaplamak için çok zaman ayırmayınız. Hızlı ve dürüstçe cevap veriniz.

		Nadiren/ Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/ Her zaman
1	İşlerimi dikkatle planlarım				
2	Düşünmeden iş yaparım				
3	Dikkat etmem				
4	Uçuşan düşüncelerim var				
5	Dikkatli düşünen birisiyim				
6	İş güvenliğine dikkat ederim				
7	Düşünmeden bir şeyler söylerim				
8	Düşünmeden hareket ederim				
9	Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıkılırım.				
10	Aklıma estiği gibi hareket ederim				
11	Düşünerek hareket ederim				
12	Düşünmeden alışveriş yaparım				
13	Hobilerimi değiştiririm				
14	Kazandığımdan daha fazla harcarım				
15	Geleceğini düşünen birisiyim				

EK-3. DAVRANIŞSAL İNHİBİSYON SİSTEMİ DAVRANIŞSAL AKTİVASYON SİSTEMİ ÖLÇEĞİ (DİS/DAS)

Bu testteki her madde, insanların kendilerinden bahsederken kullandıkları bazı ifadeleri tanımlamaktadır. Lütfen her maddeyi okuyunuz ve size ne kadar uygun olup olmadığına karar veriniz. Her madde için, 4 seçenektan sizi en iyi tarif eden seçeneği işaretleyiniz. Lütfen hiçbir maddeyi boş bırakmayınız ve her madde için sadece bir seçenek işaretleyiniz. Cevaplarınızın tutarlı olup olmayacağından endişe duymadan her maddeyi tek bir maddeymiş gibi cevaplayınız. Lütfen olabildiğince dürüst olunuz ve samimi cevaplar veriniz.

- 1= Tamamen katılıyorum
2= Biraz katılıyorum
3= Biraz katılmıyorum
4= Hiç katılmıyorum

- 1- Bir insanın ailesi, hayatındaki en önemli şeydir. 1 / 2 / 3 / 4
- 2- Başıma kötü bir şey gelmek üzere olsa bile, nadiren korkarım veya sinirlenirim. 1 / 2 / 3 / 4
- 3- İstediğim şeyleri elde etmek için, her yolu denerim. 1 / 2 / 3 / 4
- 4- Bir şeyi yapmakta iyiysem, onu devam ettirmeyi severim. 1 / 2 / 3 / 4
- 5- Eğlenceli olacağını düşündüğüm yeni şeyleri denemeye her zaman istek duyarım. 1 / 2 / 3 / 4
- 6- Nasıl giyindiğim benim için önemlidir. 1 / 2 / 3 / 4
- 7- İstediğim şeyi elde ettiğimde, heyecanlı ve enerji dolu olurum. 1 / 2 / 3 / 4
- 8- Eleştirilme veya azarlanma beni oldukça incitir. 1 / 2 / 3 / 4
- 9- Bir şeyi istediğimde, genellikle onu elde etmek için elimden ne geliyorsa yaparım. 1 / 2 / 3 / 4
- 10- Çoğu zaman bir şeyleri başka bir sebep olmaksızın, sırf eğlenceli olabilecek diye yapmak isterim. 1 / 2 / 3 / 4
- 11- Saç kestirmek gibi şeylere zaman bulmak benim için zordur. 1 / 2 / 3 / 4
- 12- İstediğim şeyi elde etmek için bir ihtimal görürsem, hemen harekete geçerim. 1 / 2 / 3 / 4
- 13- Birisinin bana kızgın olduğunu bildiğimde veya düşündüğümde, oldukça endişelenirim veya üzülürüm. 1 / 2 / 3 / 4
- 14- İstediğim bir şey için bir fırsat yakaladığımda hemen heyecanlanırım. 1 / 2 / 3 / 4
- 15- Çoğu zaman düşünmeden o an aklıma eseni yaparım. 1 / 2 / 3 / 4
- 16- Eğer hoş olmayan bir şeyin olacağını düşünürsem, genellikle oldukça “gerilirim”. 1 / 2 / 3 / 4
- 17- Çoğu zaman insanların neden öyle davrandıklarını merak ederim. 1 / 2 / 3 / 4
- 18- Başıma iyi şeylerin gelmesi, beni çok olumlu etkiler. 1 / 2 / 3 / 4
- 19- Önemli bir şeyi kötü yaptığımı düşündüğümde endişelenirim. 1 / 2 / 3 / 4
- 20- Heyecan ve yeni duygular yaşamayı çok isterim. 1 / 2 / 3 / 4
- 21- Bir şeyi elde etmeye çalıştığım zaman “kural tanımam”. 1 / 2 / 3 / 4
- 22- Arkadaşlarıma kıyasla çok az korkum vardır. 1 / 2 / 3 / 4
- 23- Bir yarışmayı kazanmak beni heyecanlandırır. 1 / 2 / 3 / 4
- 24- Hata yapmaktan endişelenirim. 1 / 2 / 3 / 4

EK-4. WENDER UTAH DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (WUDÖ)

ÇOCUKKEN	Hayır ya da çok hafif	Hafif	Orta	Fazla	Çok fazla
1. Dikkatimi toplama sorunum vardı, dikkatim kolayca dağılırdı.					
2. Kaygılı, tasalı, sıkıntılıydım.					
3. Asabi ve kıpır kıpırdım.					
4. Dikkatsizdim, hayallere dalardım.					
5. Kolayca kızar, öfkelenirdim.					
6. Hemen tepem atardı, öfke nöbetlerim olurdu.					
7. Başladığım bir işi sürdürmekte, takip etmekte ya da bitirmekte zorlanırdım.					
8. Kararlı, sebatkar ve inatçıydım, iradem güçlüydü.					
9. Mutsuz, çökkün, karamsardım.					
10. Anne babamın sözünü dinlemez, onlara karşı gelir, isyankar davranırdım.					
11. Kendimi küçük görürdüm.					
12. Alingandım, buluttan nem kapardım.					
13. Huysuzdum, duygusal dalgalanmalar yaşırdım.					
14. Kızgındım, çabuk gücenirdim.					
15. Düşünmeden hareket ederdim.					
16. Çocuksu davranırdım.					
17. Suçluluk duyardım, yaptıklarına pişman olurdu.					
18. Kontrolümü kaybederdim.					
19. Akılsızca ya da mantıksızca davranırdım.					
20. Popüler değildim, arkadaşlıklarım uzun sürmezdi, diğer çocuklarla anlaşamazdım.					
21. Olayları diğerlerinin bakış açısından görmekte zorlanırdım.					
22. Otoriteyle, okulla sorunlarım olurdu, müdür beni odasına çağırırdı.					
BEN ÇOCUKKEN OKULDA;					
23. Genel olarak başarısızdım, yavaş öğrenirdim.					
24. Matematikle ve sayılarla aram iyi değildi.					
25. Potansiyelime ulaşamadım.					

EK-5. BECK DEPRESYON ENVANTERİ (BDE)

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1.

- (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
- (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
- (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2.

- (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
- (1) Gelecek için karamsarım.
- (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3.

- (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
- (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
- (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
- (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4.

- (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
- (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
- (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
- (3) Her şeyden sıkılıyorum.

5.

- (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
- (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6.

- (0) Kendimden memnunum.
- (1) Kendimden pek memnun değilim.
- (2) Kendime kızgınım.
- (3) Kendimden nefrete ediyorum

7.

- (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
- (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünüyorum.
- (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
- (3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahatli buluyorum.

8.

- (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
- (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
- (2) Kendimi öldürmek isterdim.
- (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9.

- (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
- (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
- (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
- (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10.

- (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
- (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
- (2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
- (3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.

11.

(0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.

(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.

(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.

(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.

12.

(0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.

(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.

(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.

(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

13.

(0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.

(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.

(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.

(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14.

(0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.

(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.

(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.

(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

15.

(0) Uykum her zamanki gibi.

(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.

(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.

(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

16.

(0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.

(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.

(2) Her şey beni yoruyor.

(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17.

(0) İştahım her zamanki gibi.

(1) Eskisinden daha iştahsızım.

(2) İştahım çok azaldı.

(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

18.

(0) Son zamanlarda zayıflamadım.

(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.

(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.

(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

19.

(0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.

(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.

(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.

(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

20.

(0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.

(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.

(2) Cinsel isteğim çok azaldı.

(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

21.

(0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.

(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.

(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.

(3) sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

EK-6. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

-Yaş:

-Öğrenim durumunuz:

-Cinsiyet:

-Medeni Hal:

-Multipl Skleroz (MS) Tanınız Var mı?

Evet

Hayır

MS varsa

→ İlk kaç yaşında tanı aldınız? (Hastalık süresi)

→ Tedavi alıyorsanız kaç yıldır tedavi alıyorsunuz?

→ Tedavi alıyorsanız aldığınız tedaviler neler?

→ Atak sıklığınız nedir?

→ MS Tipi? (PPMS / SPMS / RRMS)

-Ailenizde bilinen MS hastası olan biri var mı?

-Bilinen bir psikiyatrik hastalığınız var mı?

-Geçmişte hiç psikiyatrik tedavi aldınız mı?

-Şu anda psikiyatrik bir tedavi kullanıyor musunuz? (ilaç?)

-Geçmişte veya şimdi yasadışı madde veya alkol kullanımınız var mı?

-Bilinen başka bir hastalığınız var mı? (Nörolojik / sistemik)

→ EDSS: