

**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL SKLEROZLU HASTALARIN BELLEK, DİKKAT,  
YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER VE İNCE MOTOR HAREKET  
YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ORUÇ ŞAHİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd.Doç.Dr. Ersel DAĞ**

**KIRIKKALE**

**2013**

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL SKLEROZLU HASTALARIN BELLEK, DİKKAT,  
YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER VE İNCE MOTOR HAREKET  
YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR.ORUÇ ŞAHİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd.Doç.Dr. Ersel DAĞ**

**KIRIKKALE**

**2013**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI**

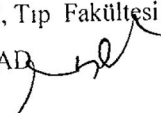
Konu: Dr.Oruç ŞAHİN' in tez jüri tutanağı.  
Sayı: 26

Tarih:26.08.2013

Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden Dr. Oruç Şahin'in tez değerlendirme jürisi toplandı, "Multipl Sklerozlu Hastaların Bellek, Dikkat, Yürütücü İşlevler Ve İnce Motor Hareket Yöntünden Değerlendirilmesi" başlıklı tezi jüri üyeleri tarafından değerlendirildi ve sözlü savunması yaptırıldı.

Dr Oruç Şahin'in uzmanlık tezi jürimiz tarafından başarılı bulunmuştur.  
Saygılarımızla.

Tez savunma tarihi: 26.8.2013

Jüri Başkanı  
Yrd.Doç.Dr.Ersel DAĞ  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Nöroloji AD  
İmza: 

Üye  
Doç.Dr.Orhan Murat KOÇAK  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Psikiyatri AD

İmza: 

Üye  
Yrd.Doç.Dr. Yakup TÜKEL  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Nöroloji AD

İmza: 

## TEŞEKKÜR

Eğitim sürecimde ve tezimin ortaya çıkmasında emeği geçen bölüm hocalarım Yrd.Doç.Dr.Ersel DAĞ, Yrd.Doç.Dr.Yakup TÜRKEKEL ve Doç.Dr.Ali Kemal ERDEMOĞLU'na, sabrıyla ve bütün itenliğile desteğini esirgemeyen değerli hocam Psikiyatrist Doç.Dr.Orhan Murat KOÇAK' a ve katkılarından dolayı radyoloji bölümünden Yrd.Doç.Dr.Mikail İNAL hocama, beraber çalıŐtıđım değerli asistan arkadaşlarım ArŐ.Gör.Dr.Yasin HABİPOĞLU, ArŐ.Gör.Dr.Betül ACAR'a , isimlerini burada sayamadığım diğer bölümlerdeki asistan arkadaşlarıma, hastane personellerine ve bu güne kadar benden desteğini dualarını esirgemeyen değerli aileme ve çok kıymetli eŐim Psikiyatrist Uzm. Dr. Hande KILIÇASLAN ŞAHİN' e sonsuz teŐekkürler...

**Şahin O., Multipl Sklerozlu Hastaların Bellek, Dikkat, Yürütücü İşlevler ve İnce Motor Hareket Yönünden Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, 2013**

Multiple skleroz (MS) genç erişkinlerde başlıca santral miyelini hedefleyen inflamatuvar-immün süreci kapsayan santral sinir sisteminin (SSS) demiyelinizan ve dejeneratif kronik bir hastalıktır. Bilişsel bozulma MS hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir durumdur. MS'de bilişsel bozulmanın her tipi görülebilse de daha çok bilgi işleme hızı, bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-uzaysal işlevlerde bozulma görülmektedir. İnce motor hareketler ise küçük kas gruplarının koordine çalışmasıyla yürütülen hareketler olarak tanımlanabilir. MS'de ince motor hareket yavaşlamasını inceleyen çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı MS hastalarında ince motor hareket becerilerini ve bilişsel işlevleri değerlendirmektir.

Çalışmaya Mc Donald's kriterlerine göre MS tanısı konulmuş 22 hasta ve 22 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 44 katılımcı alındı. Hasta grubuna hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla EDSS uygulandı. Bilişsel işlevleri alt kategorilerde değerlendirmek amacıyla mekansal dikkati değerlendiren "çizgi bölme testi(ÇBT)", odaklanmış dikkati ve yürütücü işlevleri değerlendiren "Stroop Testi", sözel belleği değerlendiren "Rey işitsel öğrenme testi (The Rey Auditory-Verbal Learning Test-RAVLT)", bilgi işleme hızını değerlendiren "seri seçim reaksiyon testi(SSRT)" reaksiyon hızı, odaklanmış dikkati değerlendiren SSRT hata sayısı verilerinin elde edilmesi, ince motor hareketlerin bilişsel bileşeni olarak SSRT reaksiyon zamanının, pür motor bileşen olarak katılımcılara "parmak vuru testi(PVT)" verildi. Bununla birlikte MS hastalarının beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarındaki MS plak sayısı ve lokalizasyonu ile korelasyonuna bakılarak bilişsel işlevlerin ve ince motor becerilerin hastalığın relaps dönemlerinden nasıl etkilendiğinin ortaya koyulması amacıyla değerlendirildi.

Sonuçlara göre ÇBT, RAVLT, SSRT reaksiyon zamanı, PVT test performanslarında gruplar arasında anlamlı fark görüldü. Benzer bir durum stroop test performansı ve SSRT hata sayısında gözlenmedi. Test performanslarıyla EDSS arasında ilişki saptandı. Bununla birlikte PVT vuru sayısı, SSRT hata sayısı ve RAVLT alt test skorlarıyla MRG incelemesinde anlamlı ilişki bulundu.

Bu çalışma MS hastalarında gözlenen bilişsel işlevlerdeki ve ince motor hareket becerilerindeki bozulmayı spesifik testlerle ortaya koymaktır. Çalışma sonuçlarına göre MS hastalarında dikkatin mekansal yönelimi, bilgi işleme süresi, sözel bellek gibi bilişsel alanlarda bozulma mevcuttur. Ayrıca ince motor hareket becerilerinin hem bilişsel hem motor alanında bozulma olduğu saptanmıştır. MRG bulguları ile bozulan işlevler arasında saptanan anlamlı ilişkiler, bilişsel işlevlerin nöroanatomik lokalizasyonları hakkında fikir vermektedir. Hastalığın şiddeti ve MS plağının lokalizasyonu bu bozulmanın belirgin bir şekilde ortaya çıkması üzerinde etkili olmaktadır. Bu açıdan bakıldığında test esnasında uygulanacak fonksiyonel MRG ya da olaya ilişkin potansiyel monitörizasyonu hem bilişsel işlevlerin hem de ince motor hareket becerilerin nöroanatomik lokalizasyonunu hakkında bilgi vermesi yanında görüntüleme sonuçları ile hastalık esnasında oluşabilecek bilişsel yetmezlik hakkında da bilgi verebilir.

Anahtar kelimeler: Multiple Skleroz, bellek, dikkat, yürütücü foksionlar, ince motor hareket

**Sahin O., Evaluation of Memory, Attention, Executive Function and Fine Motor Movements in Patients with Multiple Sclerosis Kirikkale University Faculty of Medicine Department of Neurology, Kirikkale, 2013**

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory-immune process aimed at young adults, the main central myelin covering the central nervous system (CNS) is a chronic demyelinating and degenerative disease. Cognitive impairment is a condition that affects quality of life in patients with MS. More information may be seen in all types of cognitive impairment in MS, processing speed, memory, attention, executive functions, and visual-spatial dysfunction. Fine motor movements to coordinate the work carried out by the movements can be defined as small muscle groups. MS is less than the number of studies investigating the deceleration of fine motor movement. The aim of this study was to evaluate cognitive functions and fine motor movement skills in MS patients.

Twentytwo patients with MS who were diagnosed with Mc Donald's diagnostic criteria and twentytwo healthy volunteers were participated the study. EDSS was performed in order to assess the severity of the patient group. Evaluating sub-categories in order to assess the cognitive functions of spatial attention "line bisection test (CBT)", focused attention and executive function measures "Stroop test," assessing verbal memory "Rey auditory learning test (the Rey Auditory-Verbal Learning Test-RAVLT)" assessing the speed of information processing, "serial choice reaction test (SSRT)" reaction speed, attention focused on evaluating the number of errors SSRT data acquisition, fine motor movements as a component of cognitive componet " SSRT reaction time", purely motor component "finger tapping test (PVT)" were performed to all participants. However, brain magnetic resonance imaging (MRI) results of MS patients, record the number and location of the correlation with MS were evaluated and how fine motor skills and cognitive functions affected by periods of relapse of the disease to manifest themselves were evaluated.

According to the results, CBT, RAVLT, reaction time, SSRT, PVT test performance showed significant difference between the groups. In the stroop test performance and SSRT number of errors was no significant difference between the groups. There was correlation between test performance and EDSS scores. However, the number of taps PVT, the number of errors SSRT and RAVLT sub-test scores were significantly correlated between MRI results.

This study was observed in patients with MS deterioration in cognitive skills and fine motor movement to reveal the specific tests. According to the study results, in MS patients, deterioration of cognitive domains such as the spatial orientation of attention, information processing time, verbal memory were available. Both the cognitive and motor skills, fine motor movement also found that the deterioration in the field. Significant relationships found between MRI findings and the deteriorating functions, gives an idea of cognitive neuro-anatomical localization. Severity of the disease and the emergence of MS plaque localization markedly acts over this deterioration. From this perspective, to be applied during the test event-related functional magnetic resonance imaging or monitoring a potential fine motor movement and cognitive skills as well as provide information about the neuroanatomical localization of the disease may occur during the next imaging results can provide information about cognitive impairment.

Key words: Multiple sclerosis, memory, attention, executive function, fine motor movements.

**İÇİNDEKİLER**

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
TABLolar	xi
GİRİŞ	1
1.1.Tezin Amacı	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 MULTİPLE SKLEROZ	3
2.1.1 ETYOLOJİ VE HİSTOPATOGENEZ	4
2.1.2 KLİNİK BULGULAR VE SEMPTOMLAR	9
2.1.2.1 YORGUNLUK	10
2.1.2.2 DEPRESYON	11
2.1.2.3 DUYUSAL SEMPTOMLAR	11
2.1.2.4 MOTOR SEMPTOMLAR	12
2.1.2.5 GÖRSEL SEMPTOMLAR	12
2.1.2.6 DİĞER BULGULAR	13
2.1.3 MULTİPLE SKLEROZUN DOĞAL SEYRİ VE PROGNOZU	13
2.1.3.1 Relaps ve remisyonlar ile giden MS (RRMS)	14
2.1.3.2 Primer progresif MS (PPMS)	14
2.1.3.3 Sekonder progresif MS (SPMS)	14
2.1.3.4 Relapsing progresif MS (RPMS)	14
2.1.3.5 Benign MS	14
2.1.3.6 Spinal tutulumla giden şekli	15
2.1.3.7 Klinik izole sendrom	15
2.1.3.8 PROGNOZ	15

2.1.4 NÖROFİZYOLOJİK ÇALIŞMALAR	16
2.1.4.1 UYARIMIŞ POTANSİYELLER	16
2.1.5 GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI	17
2.1.5.1 BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT) BULGULARI	17
2.1.5.2 MRG BULGULARI	17
2.1.6 TANI	19
2.1.7 MS VE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR	21
2.1.7.1 BİLGİ İŞLEME HIZI	21
2.1.7.2 BELLEK	23
2.1.7.3 DİKKAT ve YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER	25
2.1.7.4 GÖRSEL-UZAYSAL VE GÖRSEL-YAPISAL BECERİLER	28
2.1.8 MS VE İNCE MOTOR BECERİLER	29
GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
3.1. KATILIMCILAR	32
3.2. EDSS	32
3.3. STROOP TESTİ	33
3.4. REY İŞİTSEL-SÖZEL ÖĞRENME TESTİ	34
3.5. ÇİZGİ BÖLME TESTİ (ÇBT)	34
3.6. SERİ SEÇİM REAKSİYON TESTİ (SSRT)	35
3.7. PARMAK VURU TESTİ (FINGER TAPPING TEST, PVT)	35
3.8. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ)	36
3.9. BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ (BAÖ)	36
3.10. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	37
BULGULAR	38
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	60
EKLER	
EK 1: Hasta Onam Formu	75
EK 2: Beck depresyon ölçeği	77
EK 3: Beck anksiyete ölçeği	79



**SİMGELER ve KISALTMALAR**

Multiple Skleroz: MS

Relaps ve remisyonlar ile giden MS: RRMS

Primer progresif MS: PPMS

Sekonder progresif MS: SPMS

Relapsing progresif MS: RPMS

Bilgisayarlı Tomografi: BT

Genişletilmiş özürülük durum skalası (Expanded Disability Status Scale): EDSS

Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi: RAVLT

Çizgi bölme testi: ÇBT

Seri seçim reaksiyon testi: SSRT

Parmak vuru testi (FINGER TAPPING TEST): PVT

Beck depresyon ölçeği: BDÖ

Beck anksiyete ölçeği: BAÖ

**TABLolar**

Tablo 1: Multiple Skleroz tanı kriterleri (2010 McDonald Gözden geçirilmiş)

Tablo 2: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Tablo 3: gruplara göre eğitim düzeyi dağılımı

Tablo 4: Gruplardaki yaş ortalamasının istatistiksel analizi

Tablo 5: Gruplardaki ÇBT ortalama ve standart sapma değerleri, ÇBT- grup ana etkisi

Tablo 6: Grupların RAVLT sonuçlarının istatistiksel sonuçları

Tablo 7: Stroop interferansı ortalama ve standart sapma değerleri

Tablo 8: PVT performanslarının ortalama ve standart sapma değerleri

Tablo 9: SSRT reaksiyon zamanı istatistiksel analizi

Tablo 10: SSRT hata sayısının ortalama değerleri ve standart sapmalar

Tablo 11: EDSS ve ÇBT korelasyon analizi

Tablo 12: EDSS ve RAVLT korelasyon analizi

Tablo 13: EDSS ve PVT korelasyon analizi

Tablo 14: EDSS, SSRT reaksiyon zamanı ve SSRT hata sayısı korelasyon analizi

Tablo 15: EDSS ve Stroop interferansı korelasyon analizi

Tablo 16: PVT sağ el performansı ile sağ hemisfer MS plak sayısı korelasyonu

Tablo 17: PVT sol el performansı ile sol hemisfer MS plak sayısı korelasyonu

Tablo 18: RAVLT alt testleri ile jukstakortikal sağ ve jukstakortikal sol MS plak sayısı arasındaki korelasyon analizi

Tablo 19: RAVLT alt testleri ile infratentorial sol MS plak sayısı arasındaki korelasyon analizi

Tablo 20: ÇBT'nin sağ bölge MS plak sayısı ile korelasyon analizi

Tablo 21: ÇBT'nin sol bölge MS plak sayısı ile korelasyon analizi

Tablo 22: SSRT reaksiyon zamanının MS plak sayısı ile korelasyon analizi

Tablo 23: SSRT hata sayısının MS plak sayısı ile korelasyon analizi

Tablo 24: Stroop interferansının MS plak sayısı ile korelasyon analizi

## 1. GİRİŞ

### 1.1 TEZİN AMACI

Multiple skleroz (MS) genç erişkinlerde başlıca santral miyelini hedefleyen inflamatuvar-immün süreci kapsayan santral sinir sisteminin (SSS) demiyelinizan ve dejeneratif kronik bir hastalıdır. MS'in patofizyolojisi hasar ve tamir mekanizmaları birlikte yer aldığı dinamik bir süreçtir. Hasar ve tamir mekanizmalarının arasındaki etkileşimin hastalığın klinik seyrini belirlemede önemli olduğuna inanılmaktadır. Plakların en sık izlendiği bölgeler, lateral ventrikül çevresi (özellikle nükleus kaudatus ve korpus kallozum arası), 4.ventrikül tabanı ve tavanı, optik sinir, pons, akuadukt çevresi ve medulla spinalistir.

Demyelinizasyon akut ve birkaç gün içinde reversibl iken, sinir lifindeki ileti bloğu patolojik olmaktan çok fizyolojik bir bloktur. İyileşmenin lezyon ve çevresindeki ödemin ve akut inflamatuvar değişikliklerin gerilemesi ile olduğu düşünülmektedir. Remiyelinizasyonda yavaş ve kısmen gerçekleşmekte SSS'deki sinir iletiminin yavaşlaması şeklinde işlevsel etkileri izlenmektedir. MS semptomları hastalığın kendisine bağlı demiyelinizasyon ile ilişkili olabilir. Bu durumda primer semptom kavramı söz konusudur. Beyinde motor lifler ile ilgili bir alanda demiyelinizasyon var ise kuvvetsizlik; koordinasyonla ilgili bir alan etkilenmiş ise koordinasyon bozukluğu; duyu ile ilgili bir alan etkilenmiş ise uyuşma, yanma karıncalanma hissi gibi semptomlar izlenir. Hastaların yaklaşık yarısında ilk belirti bir veya daha fazla ekstremitede güçsüzlük veya uyuşukluk yada ikisinin birlikteliğidir.

Duyusal belirtiler MS'in en sık görülen başlangıç semptomlarından ve hastalık sürecinde belli zamanlarda hastaların çoğunda (%90) görülür. Görme ile ilgili semptomlar; optik nöropatiye bağlı görme kaybından, beyin sapı tutulumuna bağlı bakış paralizilerine kadar değişik paternlerde karşımıza çıkabilmektedir. Motor belirtiler sakatlığa yol açan en önemli işlev bozukluklarından. Hastalığın ilerleyen zamanlarında çoğu hastada spastisite yaşam kalitesini etkileyen en önemli sorun olmaktadır. Serebellar belirtiler ve sifinkter kusurları MS hastalıklarında siktir. Yorgunluk ve bilişsel bozulmalar, diğer semptomlara oranla daha az önemsenmekle birlikte bazı hastalar için en önemli yakınma olabilmektedir.

Bilişsel bozulma MS hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir durumdur. Fiziksel bağımsızlık, günlük yaşam aktivitelerini sürdürme, semptom

yönetimi, başetme, tedavi uyumu ve rehabilitasyon özellikle etkilenen alt gruplardır. Çalışmayan MS hastalarında bilişsel bozulmanın çalışan MS hastalarından daha fazla olduğu öne sürülmektedir. Aynı zamanda dikkat ve sözel bellek performansının zamanla azalmasının iş bulma ve sürdürme ihtimalini düşürdüğü söylenebilir. MS'de bilişsel bozulmanın her tipi görülebilse de daha çok bilgi işleme hızı, bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-uzaysal işlevlerde bozulma görülmektedir. İnce motor hareketler küçük kas gruplarının koordine çalışmasıyla yürütülen hareketler olarak tanımlanabilir. MS'de ince motor hareket yavaşlamasını inceleyen çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Mevcut bir çalışmanın sonuçları MS hastalarında ince motor hareket becerilerinde bozulma olduğu yönünde yorumlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı MS hastalarında ince motor hareket becerilerini ve bilişsel işlevleri değerlendirmektir. Bilişsel işlevleri alt kategorilerde değerlendirmek amacıyla mekansal dikkati değerlendiren "çizgi bölme testi", odaklanmış dikkati ve yürütücü işlevleri değerlendiren "Stroop Testi", sözel belleği değerlendiren "Rey işitsel öğrenme testi (The Rey Auditory-Verbal Learning Test-RAVLT)", bilgi işleme hızını değerlendiren "seri seçim reaksiyon testi(SSRT)" reaksiyon hızı, odaklanmış dikkati değerlendiren SSRT hata sayısı verilerinin elde edilmesi, ince motor hareketlerin bilişsel bileşeni olarak SSRT reaksiyon zamanının, pür motor bileşen olarak katılımcılara "parmak vuru testi(PVT)" verilmesi ve sonuçların istatistiksel analizinin yapılması planmıştır. Bununla birlikte MS hastalarının beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarındaki MS plak sayısı ve lokalizasyonu ile korelasyonuna bakılarak bilişsel işlevlerin ve ince motor becerilerin hastalığın relaps dönemlerinden nasıl etkilendiğinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 MULTİPLE SKLEROZ

MS genç erişkinleri etkileme eğilimi olan, optik sinirler, omurilik ve beyne ait fokal bozukluklardan oluşan ve değişik oranlarda düzeliş yıllar içinde tekrarlayan epizotlarla karakterize, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin tetiklediği, başlıca santral miyelini hedefleyen inflamatuvar-immün süreci kapsayan SSS'nin demiyelinizan ve dejeneratif kronik bir hastalığıdır (1). Başlangıç yaşı olarak pek çok çalışmada MS'in tekrarlayan formlarında ortalama yaşı 29-32'dir. Kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erkendir. Primer progresif MS 'in başlangıç yaşı ortalama 35-39' dur. Çok sık olmasa da MS'in başlangıç yaşı yedinci dekata kadar uzanır. MS vakalarının %5'inde başlangıç yaşı 18 yaşından öncedir. Bu vakaların çoğu erken yaşta, küçük bir kısmında ise hayatın ilk dekadında başlar. Genellikle otoimmün hastalıklar özellikle de MS kadınları erkeklerde daha sık etkiler. İnsidans ve prevalansın incelendiği 30 çalışmanın özetine göre kadın/erkek oranının 1,77/1,00'dir (2).

Hastalığın görülme sıklığı ırka ve coğrafyaya göre değişiklik gösterir. Coğrafi dağılımı dengeli değildir. Genel olarak kuzey ve güney yarımkürede 65. enlemin üstünde hastalık sıklığı azalsa da, hem kuzeyde hem de güneyde hastalık sıklığı enlemlerle birlikte artar. Daha büyük popülasyonlarda olgu bulma metodlarındaki farklılıklar ve MS olgusu saptamada subjektif klinik kriterlere güvenme ihtiyacı nedeniyle, herhangi bir alandaki kesin rakamlar bilinmemektedir. MS dağılımı en iyi kuşaklarda değerlendirilebilir. Yüksek prevalans alanları 30/100.000 popülasyon veya üzerinde olgusu olan alanlar, orta prevalans alanları 5-30/100.000 popülasyon arasında olgusu olan alanlar ve düşük prevalans alanları da 5/100.000 popülasyon altında olgusu olan alanlardır. Kuzey Avrupa'nın çoğu, kuzey Amerika, güney Kanada, güney Avustralya ve Yeni Zelanda prevalansın yüksek olduğu alanlardır. Kuzey Avrupa, güney Amerika, Anadolu, Orta Doğu, Hindistan, kuzey Afrika bölgeleri ve güney Afrika orta prevalans alanlarındadır. Düşük prevalans alanları Japonya, Çin, Latin Amerika ve güney Amerika'dır. Enlem MS prevalans hızını belirleyen bağımsız değişken olsa da, bazı coğrafi dağılımları ırksal farklılıklar açıklayabilir. Beyaz ırk en yüksek riski taşımakla birlikte siyah ırk ve Asyalılar daha düşük risk oranlarına sahiptir (3).

MS'in farklı coğrafi bölgelerdeki değişkenliği, prevalans çalışmalarının göçmenler üzerinde yoğunlaşmasına yol açmıştır (4). Bu çalışmalarda, çevresel faktörlerin, genetik faktörler sabitken, MS riskine etkileri açısından kanıt sağlanmaktadır. Bunun yanında göç yaşının da önemli olduğu vurgulanmakta; 15 yaşın altındaki göçmenlerde, prevalansı yüksek bölgeden, daha düşük prevalanslı bölgeye göç halinde MS riskinin düştüğü gösterilmektedir (3,4). Avrupa göçmenlerinin İsrail'de doğan alt soylarında MS riskinin diğer yerel doğumlu İsraililerin riskine benzer düzeyde olgunu, buna karşın yeni göçmüş kişilerin de MS riskinin doğum yerindeki ile benzer düzeyde olduğunu göstermiştir. Bu ve diğer epidemiyolojik çalışmalar MS'in belirli bir etnik gruptan çok bölgesellik ile ilişkisi olduğunu göstermiş ve hastalığın gelişmesinde çevresel faktörleri sorumlu tutarken genetik yatkınlığı dışlamamıştır (2).

MS'in kalıtsal yönü MS hastası olan ikiz eşleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarla da desteklenmiştir. Geniş kapsamlı bir çalışmada monozigot ikizlerin %34' de, buna karşın dizigot ikizlerin %2' sinde ikiz çiftinde tanı doğrulanmıştır. Bu bulgulara karşın, herhangi bir tutarlı mendelyen kalıtım paterni gözlenmemiştir(1). Benzeri çalışmalar ailesel sıklık ve dağılımında birçok genin yatkınlığa katkıda bulunduğunu göstermiştir(5).

### **2.1.1 ETYOLOJİ VE HİSTOPATOGENEZ**

MS'in etiyolojisi henüz net olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar birçok farklı immün mekanizmanın demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açabileceğini göstermiştir. MS'in patofizyolojisi hasar ve tamir mekanizmaları birlikte yer aldığı dinamik bir süreçtir. Hasar ve tamir mekanizmalarının arasındaki etkileşimin hastalığın klinik seyrini belirlemede önemli olduğuna inanılmaktadır. Son yıllarda yürütülen deneysel ve klinik çalışmalarda MS patogenezinin bilinenden çok daha karmaşık olduğunu ortaya koymaktadır. MS'de kan-beyin bariyerinin(KBB) bozulduğu 1960'lardan beri bilinmektedir (6). Genel inaniş MS'in akut inflamatuvar lezyonlar ve KBB 'nin yıkımıyla başladığı şeklindedir. Hem MRG, hem de konfokal mikroskopik çalışmalar normal görünen beyaz cevherde KBB hasarını göstermektedir. Normal görünen beyaz cevherdeki bu hasarın demiyelinizan lezyonların oluşumuna öncülük ettiği çalışmalarla ortaya konmuştur (7,8). SSS immün olarak korunmuş bir organdır. KBB bu korumada

büyük rol oynamaktadır. Lökositlerin KBB'ni geçme mekanizmalarının anlaşılması MS patogenezi ve tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Lökositlerin KBB'ni geçerek transendotelyal migrasyonları birbirini takip eden ve sıkı bir şekilde kontrol edilen bir seri olaylar gerçekleşmektedir. Selektinler ve onların ligandları, integrinler ve endotelial hücre adezyon molekülleri, kemokinler ve reseptorleriyle matrix metalloproteinazlar lökositlerin SSS'ye geçişini sağlamaktadır. Lökositler endotelial bazal membranı geçerek perivasküler bölgeye, oradan da beyindeki inflamasyon alanına göç etmektedirler. Kemokinler ve reseptörleri lökositler ve diğer hücrelerin inflamatuvar göçünde santral bir role sahiptirler. Kemokin ve kemokin reseptör gen polimorfizmlerinin MS'e yatkınlık yada koruyuculuk rolü olduğuna inanılmaktadır. Ancak kesin bir bilgi henüz ortaya konmamıştır (9). MS relapslarının tetiklenmesindeki anahtar olay; hedef organ dışında oluşan hücresel aktivasyondur. Periferde aktive olmuş bu hücreler değişik aşamalardan sonra KBB'yi geçerler ve SSS içinde reaktive olurlar. SSS içindeki immün cevaplar daha önce infiltre olan aktive periferik hücreler ve SSS in mikrogliya gibi kronik olarak aktive olmuş kendi hücreleri tarafından da artırılmaktadır. MS'in deneysel modeli olan deneysel otoimmün ensefalitten edinilen izlenimler, MS hastalığının başlangıcının SSS yönelmiş otoreaktif T hücrelerinin periferde aktive olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. SSS içinde oluşan aktif immün cevapların, SSS miyelini, oligodentrositler ve nöral yapıların bütünlüğü üzerine etkisi vardır. CD4 ve CD8 T hücreleri SSS deki hedefleri üzerinde antijen spesifik hasar oluşturabilirler. Otoreaktif antikorlarsa, kompleman fiksasyonu veya antikor aracılı sitotoksiste yoluyla antijen spesifik hasarın oluşumuna katılırlar (10).

MS'in T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu konusunda görüş birliği olmasına rağmen, otoreaktif T hücrelerinin nasıl aktive olduğu ve inflamasyonun zaman içinde neden tekrar ettiği hala bilinmeyen bir konudur(11). Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen halen tam olarak aydınlatılmasa da genel olarak kabul gören görüş, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı ve karmaşık etkileşimlerinin buna neden olduğu yönündedir. MS'e genetik olarak yatkın bir bireyin olasılıkla prepubertal dönemde spesifik ya da

nonspesifik bir ajanla karşılaşması sonucu bir immün aktivasyonun olduğu düşünülmektedir. Genetik çalışmalar bu yatkınlığın olasılıkla 6. kromozomun kısa kolunda yerleşik HLA-DR DQ bölgesine yakın genlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Birincil enfeksiyondan yıllar sonra yeni bir enfeksiyon bu otoimmün olayı tetiklemekte ve SSS'ye sınırlı ve spesifik bir otoimmün hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bir başka görüş ise, SSS'de zaman zaman alevlenmelerle yeni demiyelinizasyonlara yol açan persistan bir viral enfeksiyon ya da T hücre aktivitesinin olduğudur. Bilinen tek gerçek, myelin proteinleri Myelin Basic Protein (MBP), Myelin-associated Glycoprotein (MAG), Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG), Proteolipid Protein (PLP) basta olmak üzere SSS' nin birçok yapı taşının (S100beta, stres proteinleri) bu immün atağın hedefi olduğu gerçeğidir (12). MS'de süpresör CD8 + T hücreleri ve ayrıca otolog mikst lenfosit reaksiyonu (AMLR) aktivitesinde azalma olur. Antikor salgılayan B hücreler de aktive olurlar. Beyin omurilik sıvısında (BOS) IgG sentez hızı ve miktarı artar. BOS hücrelerinin sadece az sayıda klonlar aktive olduğundan, yanıt oligoklonaldır benzer oligoklonallar serumda ya hiç bulunmaz yada BOS 'a kıyasla düşük konsantrasyonda bulunur. Perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu karakteristiktir. MS lezyonlarında baskın lenfosit yardımcı indükleyici hücrelerdir(CD4+CDw29+). Birçok T hücresinde interlökin-2 (IL-2) reseptörleri vardır ve sitokinlerle bağlantılıdır. Aktive T hücreleri ve makrofajlardan salınan sitokinler (Tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), interlökinler, interferon gama (IFN-gama) doku hasarında rol alabilir. Doku nekroz faktörü (TNF) olarak adlandırılan sitokin, oligodendroglia hücrelere ve miyeline toksiktir ve MS plaklarında bulunabilir. T hücre proliferasyonunun uyarılması ve B hücre ve makrofajların aktivasyonu sitokinlerin(İnterferon beta (IFN-beta)ve diğeri interferon gama (IFN-gama) ) salgılanması gibi bir diz ilişkili olaylar kaskatını başlattığı ve bu hücresele olayın KBB'yi yıkımına ve yeterli yoğunlukta olduğunda miyelin yıkımını eşlik ettiği belirtilmektedir. Birçok özelliği hala tam olarak anlaşılmış değildir (1,2). Yine MS'in nedenleri arasında mikrobiyal enfeksiyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Otopsi ve biyopsi materyallerinin de buna yönelik tutarsız sonuçlar çıkmıştır. Son zamanlarda, insan herpes virüs-6 (HHV-6), Epstein Barr



virüs (EBV) ve Chlamydia pneumonia'nın MS'in potansiyel tetikleyicisi olduğu düşünülse de yapılan serum BOS örnekleri farklı sonuç vermiştir (2).

Histopatolojik olarak MS lezyonlarında, fokal dağılımlı, inflamasyon, demiyelinizasyon varlığı, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astrogliazis gösterilmektedir. Aksonlar göreceli olarak korunmuş olsalar da, son dönem çalışmaları, başlangıçta izlenen inflamatuvar demiyelinizasyon sırasında bile immün reaksiyon moleküllerinin akson hasarına ve onun klinik yansıması olan özürüllüğe neden olduğunu ortaya koymaktadır (4). Akson hasarının mekanizmaları büyük oranda bilinmemektedir ancak bu zedelenmenin en az iki mekanizma ile olacağı bildirilmiştir. Birincisi; aktif lezyonda, inflamatuvar etkilerin, özellikle de makrofajlar tarafından salınan serbest radikallerin, sitokinlerin ve proteolitik enzimlerin direkt olarak akson zedelenmesine neden olduğudur (13). İkincisi ise eğer lezyonda aksonal kesilme olursa, bunun sonucunda normal görünümlü beyaz maddede Wallerian dejenerasyon gelişebileceğidir. Akson silindirinin korunması, Wallerian dejenerasyonunu engeller ve kısmi remiyelinizasyonun, zedelenmiş aksonların etrafında olduğuna inanılmaktadır (1).

Bu mekanizmalardan bağımsız olarak, aksonal hasarın MS'de primer olarak da ortaya çıkabileceği tartışmalıdır (14). MS'in en belirgin patolojik bulgusu, her ne kadar spektroskopi ve patolojik çalışmalar akson kaybının da hastalık sürecinin bir parçası olabileceği öne sürse de, aksonların kısmen korunduğu belirgin demiyelinizasyon alanlarını içeren serebral veya spinal plaklardır. MS'de beynin gross incelenmesinde değişken derecelerde atrofi ve ventriküler dilatasyon görülür. İnceleme ile spinal kord düzeyinde plaklar izlenir. Beynin kesitsel incelenmesinde, aktif plaklar beyazımsı sarı ve pembe olarak, eski plaklar translüsen görülebilir, mavi gri renk değişimi izlenmektedir. Bu plaklar çok sayıda, boyutları değişken, sınırları keskin, yuvarlak, oval veya düzensiz şekilli demiyelinizan lezyonlardır. MR görüntüleme çalışmaları ile doğrulandığı gibi plaklar sıklıkla periventriküler beyaz cevher, beyin sapı spinal kord gibi yerlerde perivenüller yerleşimli gelişirler (2,4).

Plakların en sık izlendiği bölgeler, yan ventrikül çevresi (özellikle nukleus kaudatus ve korpus kallozum arası), 4.ventrikül tabanı ve tavanı, optik sinir, pons, akuadukt çevresi ve medulla spinalistir. Demiyelinizasyonun başlıca fizyolojik etkisi sodyum

kanallarının yoğunlaştığı bir Ranvier nodundan diğerine sıçrayıcı elektriksel iletiyi engellemektir. Demiyelinizasyon akut ve birkaç gün içinde reversibl iken, sinir lifindeki ileti bloğu patolojik olmaktan çok fizyolojik bir bloktur. İyileşmenin lezyon ve çevresindeki ödemin ve akut inflamatuvar değişikliklerin gerilemesi ile olduğu düşünülmektedir (1). Remiyelinizasyonda yavaş ve kısmen gerçekleşmekte MSS'deki sinir iletiminin yavaşlaması şeklinde işlevsel etkileri izlenmektedir. MS'in bir diğer tipik özelliği de ısı artışı veya egzersiz ile bazı belirtilerin, örneğin tek taraflı görme bulanıklığının (Uhthoff fenomeni) veya bir ekstremitede uyuşma veya güçsüzlüğün uyarılmasıdır. Vücut ısısında 0,5 °C (0,9 °F) artış demiyelinize veya ince miyelinli liflerde elektriksel ileti bloğuna yol açar. Ayrıca sigara içmek, yorgunluk, hiperventilasyon gibi olaylarda çevre ısısındaki artış sonrası benzer nörolojik işlevde kısa süreli bozulmalara yol açar ve hastalığın atakları ile karışabilir. Akut ataklar, hastalığın ilk belirtilerin ortaya çıkmasından hemen önce veya yeni bir ataktan hemen önce oluşan çeşitli olaylar tetikleyen faktörler olarak değerlendirilmektedir. En sık gözlenenler enfeksiyon, travma ve gebeliktir. Kafa travması, ve disk ameliyatı hastalığı tetikleyici olduğu düşünülmüştür, fakat bu konuda geniş çaplı araştırmalar yoktur. Solunum yolu, üriner veya gastrointestinal viral enfeksiyonların sıklığı akut atakta rol olabileceği belirtilmekte. Aşıların tetikleyici rolleri konusunda kesin bir delil yoktur. Ruhsal travmalardan sonra hastalığın ortaya çıktığını veya yeni bir atak başladığını hastaların birçoğu iddia etmektedir(1).

**Aktif MS lezyonu:** Aktif lezyonlar yoğun makrofaj infiltrasyonu göstermektedirler. Bu makrofajlar yıkılan miyelin artıkları içerirler ve bütünlüğü bozulmuş miyelin kılıfları ile sıkı ilişki halindedirler. Makrofaj aktivasyonu ve miyelin proteinlerinin fagositozu, lezyonda süregiden demiyelinizan aktivitenin göstergesidir. Yanı sıra reaktif astrogliazis de mevcuttur. Etkilenen alanlar miyelin boyamada soluk olarak görünürler. Aksonal kayıp yada fragmente- irregüler akson yapıları da gözlenebilir.

**Kronik MS lezyonu:** Demiyelinizan plaklar tüm SSS ak maddesine rast gele yayılmışlardır. Periventriküler bölge, vizüel sistem, derin beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord çoğu zaman tutulmuştur. Kronik inaktif lezyon keskin sınırlıdır ve hücreden fakirdir. Plak boyutu ve sayısı her vakada farklıdır. Aktif miyelin yıkılım bulgusu gözlenmez. Fibriler gliozis belirgindir. Aksonlar kısmen korunmuş kalabilir,

matür oligodentrositler belirgin şekilde azalmış yada kaybolmuşlardır. Kronik lezyonlarda remiyelinizasyon tam değildir ve plak kenarında sınırlı kalmıştır. İnflamasyon değişik oranlarda hala saptanabilir.

**Normal görünen ak madde:** Fokal demiyelinizasyon yanı sıra normal görünen ak maddeden de diffüz-global hasar gözlenmektedir. Bu bulgu, nöroradyolojik çalışmalarda da desteklenmektedir MS'te normal görünen ak madde patolojisi, diffüz T hücre infiltrasyonu (özellikle CD8+), mikrogial aktivasyon, diffüz aksonal kayıp ve sinir hücre dejenerasyonu ile karakterizedir.

**Kortikal patoloji:** Akut MS hastalarının tersine, kronik hastalarda kortikal demiyelinizan lezyonlar çok sıktır. Daha az inflamasyon ve daha az gliosis gözlenen bu lezyonlarda, miyelin tamiri ak maddeye göre daha etkilidir. Bu nedenle kortikal lezyon patogenezinin farklı olabileceği düşünülmektedir. Kortikal derin gri madde inflamatuvar demiyelinizan lezyonları nöronal hücre gövdeleri ile yakın komşuluk göstermektedirler. Bu bulgu nöron ve sinapsların immün süreç tarafından direk olarak hasarlanmış olabileceğini düşündürmektedir(1).

MS lezyonlarının patolojik analizi belirgin bir heterojenitenin varlığını göstermektedir. Aktif lezyonlar incelendiğinde hastaların 4 farklı immünopatolojik izlenmiş. **Tip1:** Makrofaj ilişkili demiyelinizasyon. **Tip2 :** Antikor/kompleman ilişkili demiyelinizasyon. **Tip3:** Distal dying-back oligodentrogliopati. **Tip4:** Primer oligodentrosit dejenerasyonu. Hastalar arasında heterojenite gözlenmesine rağmen aynı hastadaki tüm lezyonların aynı tip immünopatojenik patern gösterdiği belirtilmiştir (6).

### 2.1.2 KLİNİK BULGULAR VE SEMPTOMLAR

MS inflamasyonu beyin spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Dolayısı ile MS, SSS ile ilişkili her semptomu yol açabilir. Hastalarda tek bir nörolojik semptom yada semptomların kombinasyonları görülebilir. MS semptomları hastalığın kendisine bağlı demiyelinizasyon ile ilişkili olabilir. Bu durumda primer semptom kavramı söz konusudur. Beyinde motor lifler ile ilgili bir alanda demiyelinizasyon var ise kuvvetsizlik; koordinasyonla ilgili bir alan etkilenmiş ise koordinasyon bozukluğu; duyu ile ilgili bir alan etkilenmiş ise uyuşma, yanma karıncalanma hissi gibi semptomlar görülecektir. MS hastalarında sekonder semptom diye adlandırılan primer patolojiye direk bağlı olmayan

semptomlar da görülebilir. Örnek olarak bazı hastalara da hareketsizlik, osteoporoz ve kontraktürlere bağlı güçsüzlük ve sertlik gelişebilir. Kronik bir hastalık olan MS kişinin hayata bakışı ve mücadelesi ile ilgili değişikliklere, dolayısı ile depresyon, öfke ve evlilik sorunlarına yol açabilir. Bu semptomlara tersiyer semptomlar denir (15). Hastaların yaklaşık yarısında ilk belirti bir veya daha fazla ekstremitede güçsüzlük veya uyuşukluk yada ikisinin birlikteliğidir. Karıncalanma hissi taraflar veya gövdede band tarzında sıkışma hissi sıklıkla omurilik tutulumu ile muhtemelen arka kordon tutulumu ile ilişkilidir. Belirtiler genellikle saatler veya günler içinde ortaya çıkar ve bazen önemsenmeyecek kadar hafif olabilir. Daha seyrek olarak akut veya belirgin bir şekilde ortaya çıkarak hastayı acil doktora gitmek zorunda bırakır (1). Duyusal belirtiler MS in en sık görülen başlangıç semptomlarından ve hastalık sürecinde belli zamanlarda hastaların çoğunda (%90) görülür. Görme ile ilgili semptomlar; optik nöropatiye bağlı görme kaybından, beyin sapı tutulumuna bağlı bakış paralizilerine kadar değişen değişik paternlerde karşımıza çıkabilmektedir. Motor belirtiler sakatlığa yol açan en önemli fonksiyon bozukluklarından. Hastalığın ilerleyen zamanlarında çoğu hastada spastisite yaşam kalitesini etkileyen en önemli sorun olmaktadır. Serebellar belirtiler ve sifinkter kusurları MS hastalıklarında siktir. Yorgunluk ve bilişsel bozulmalar, haksız olarak diğer semptomlara oranla daha az önemsenmekle birlikte bazı hastalar için en önemli yakınma olabilmektedir(6). MS hastalarında görülebilen önemli semptomlar şöyle özetlenebilir:

### **2.1.2.1 YORGUNLUK**

Yorgunluk MS hastaların %84'ünde önemli bir yakınma olarak görülmektedir. Ancak yorgunluk birçok hastada diğer semptomlardan daha az önemsenmektedir. Yorgunluk bazı hastalarda tek başına atak belirtisi olabilir. Yorgunluk primer progresif MS hastalarında daha azdır. Yorgunluk hastalığın kendisine bağlı olabilir yada depresyon, nokturi ve spazmlara bağlı uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağlı gelişebilir. MS yorgunluğunun ne zaman ortaya çıkacağı sezilemez, genel olarak dinlenmekle azalır, ama bazı hastalarda her zaman vardır dinlenmekle ve uykuyla azalmaz. Bazı hastalarda belli mevsimde yada zaman diliminde ortaya çıkar ve kendiliğinden iyileşir. Yorgunluk, sıcakta, nemli ortamlarda ve öğleden sonra daha kötüdür. Sıcakta aşırı duyarlılık "Uhthoff fenomeni" olarak bilinir ve

artan vücut ısısının demiyelinize aksonda impuls iletimini bozması sonucu ortaya çıkar (15,16). Beyin atrofi ile yorgunluk arasında ilişki gösterilmesine karşın MRG'deki lezyon sayısı, gadolinium tutulumu ve depresyon şiddeti ile korelasyon gösterilememiştir(17).

### **2.1.2.2 DEPRESYON**

MS hastalarında depresyon sıklıkla 2-3 kat daha fazladır ve yaşam boyu prevalansı %50 civarındadır. Depresyon gelişimi kısmen hastalığın varlığına bir reaksiyon olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte hastalığın kendisinin yapısal etkisi de depresyonun ortaya çıkmasında rol oynar. Suisid oranı 7 kat fazladır, bazı araştırmalarda ölümlerin %15'inin nedeni olarak gösterilmektedir. MS hastalarında psikotik epizot görülebilir nadir olmakla birlikte hastalığın başlangıç belirtisi olabilir (15,16).

### **2.1.2.3 DUYUSAL SEMPTOMLAR**

MS in en sık görülen başlangıç semptomlarından ve hastalık sürecinde belli zamanlarda hastaların çoğunda (%90) görülür. MS, hem pozitif duysal semptomlara(dizestezi, allodini) hem negatif duysal semptomlara (hipoestezi) neden olmaktadır. Duyusal semptomlar uyuşmalar karıncalanmalar rahatsız edici duyular, yanmalar gibi başlayabilmektedir. Haftalar aylar sürebilir. Semptomun nerede olduğu MS lezyonun yeri ile ilişkilidir. MS hastalarında görülen karakteristik bir duysal bulgu "kullanışsız el" sendromudur. Bu sendromda, hastalarda üst ekstremitelerde de seçici olarak proprioseptif duyu kaybı vardır ama dokunma duysusu, motor ve serebellar muayene normaldir. Muayenede psödoatetoz görülebilir, yani hasta gözlerini kapattığında ellerini ve ayaklarını öne uzatılmış pozisyonda gergin şekilde tutamaz (1,17). Yüzde trigeminal dağılım alanında duysal semptomlar görülebilir. MS hastalarının bazılarında başın öne eğilmesiyle Lhermitte belirtisi gözlenir. Lhermitte 1924 yılında MS hastalarında aktif ya da pasif boyun fleksiyonu sonrasında sırtta aşağı doğru hissedilen elektriklenme hissi olarak tanımlanmıştır. Bu bulgu servikal posterior kolumnadaki plağın aksonu komprese etmesine bağlıdır. MS için patognomik bulgu değildir diğer servikal patolojilerde de izlenebilir. Hastalarda genellikle vibrasyon duysusu kaybı saptanır eklem pozisyon duysusu çoğunlukla korunmuştur. MS hastalarının üçte ikisinde hastalık süresince belirli

zamanlarda ağrı yakınmaları ortaya çıkarabilir. Trigeminal nevralji MS hastalarında rölatif olarak nadir (%1) olmakla birlikte bilateral trigeminal nevralji MS için patognomiktir. Bu bulgu beşinci sinirin nükleusundaki plağa veya beyin sapındaki liflerin etkilenmesine bağlıdır (1,17).

#### **2.1.2.4 MOTOR SEMPTOMLAR**

Motor belirtiler ve işlevsellik kaybı kortikospinal, kortikobulber traktların tutulumu, serebellar ve duyuşal yollarda ki patolojilerinde birlikteliği ile ortaya çıkar. Sıklıkla motor belirti olarak ekstremitelere kuvvet kaybı izlenir. Bacaklardaki kuvvetsizlik üst ekstremitelere göre daha sıktır. Bunun yanında hastaların çoğunda refleks canlılığı, klonus ve Babinski pozitifliği gibi patolojik bulgular da gözlenebilir. Bu bulgular hastalığın başlangıcında gözden kaçabilir. Bunun yanında hastalar da spastisite saptanabilir. Hastalığın başlangıcında ortaya çıkmasa da ilerleyen yıllarda hastaların %70 kadarında spastisite izlenir. Relaps zamanında, strese, enfeksiyon ve bazen günün değışik saatlerinde spastisitenin şiddetinde değışiklik gözlenir. Bazı hastalarda kullanmış olduğu interferon tedavisinde sonrasında da spastisite artmaktadır. Spastisite sonrası kontraktürler meydana gelebilir bu da hastanın hareket yeteneğini bozar. Yine spastisite nedeniyle sfinkter sorunları ve cinsel işlev bozulmalarına yol açabilir. Kas atrofisi MS hastalarında beklenmese de ilerleyen süreçlerde yatalak hastalarda el ve kalça kaslarında atrofi izlenebilir (16, 18).

#### **2.1.2.5 GÖRSEL SEMPTOMLAR**

Görme yolları ile ilgili belirtiler; optik nörit, diplopi, nistagmus, oküler dismetri, intranükleer oftalmopleji (İNO) afferent pupil defekti olarak özetlenebilir.

Bütün MS hastalarının yaklaşık % 25 'inde başlangıç belirtisi optik nörit atağıdır.

Bazı hastalarda her iki optik sinir ya aynı anda yada daha sıklıkla birkaç gün veya hafta ara ile tutulabilir. Hastaların onda birinde optik sinir başında ödem ve şişme (papillit) izlenebilir. Papillit demiyelinize lezyonun optik sinire yakınlığı ile ilişkilidir. Sıklıkla optik sinir normal görünümündedir (1).

İnflamasyon retrobulber ise fundus ilk başta normaldir. Nörit çözülünce disk genelde soluktur (optik solukluk) ve genelde temporaldedir. Optik nörit tek taraflı olması halinde, normal gözden

kaynaklanan ışık cevabı korunmuştur. Buna karşın beyin sapında üçüncü sinirin demiyelinizasyonu sunucunda pupillada fikse bir dilatasyon görülebilir (Marcus Gunn pupili). Bazı hastalarda banyo sonrası görme kaybı ve kuvvetsizlik artışa bağlı olarak

dışarı çıkmakta zorlanabilir. Bu durum Uhthoff fenomeni olarak isimlendirilir MS'e spesifik bir bulgu değildir, demiyelinize sinirde iletimin sıcakta bloğa uğraması olarak açıklanmaktadır. Optik nöritli hastaların yaklaşık yarısı tamamen iyileşir, geri kalanların büyük bir kısmında önemli ölçüde düzelme gösterir. Düzelme süreci başladıktan sonra birkaç ay sürebilir. Optik nöritli hastaların yarısından çoğu ilerleyen zamanda diğer MS belirtilerini gösterecektir. Yapılan bir çalışmada kadınların %74'ünde erkeklerinse %34'ünde görme kaybının gelişmesinde sonraki 15 yıl içinde MS geliştiğini ortaya konmuştur. Yine optik nöriti olan ve MRG lezyonu olan hastaların yaklaşık %70'i, lezyon olmayanlarında %40'ı beş yıl içinde MS'e dönüşebilir. MS hastalarında nistagmus en sık görülen göz hareket bozukluğudur, en sık horizontal jerk nistagmusu izlenir. Diğer bir belirti çift görmedir beyin sapında 3. , 6. ve nadiren 4. kranial sinir etkilemesi sonucu ortaya çıkar. İNO özellikle genç yaşlarda görülmesi MS in kuvvetli bir belirteci olabilir. MS hastalarında bilateral İNO genelde sıktır (1,16,18).

#### **2.1.2.6 DİĞER BULGULAR**

Kranial sinirlerin etkilenmesine bakıldığında MS'de trigeminal nevralji fasial miyokimi, hemifasial spazm izlenebilir. MS'de tek taraflı fasial paralizi %1-4 izlenir. MS hastalarında baş dönmesi %15 ilk semptomdur. Tat duyusu azlığı, işitme azlığı ve yutma güçlüğü nadir de olsa izlenir. Serebellar olarak sık görülen bulgular tremor, ataksi, nistagmus, dizatri, ataksi ve titubasyondur. Bazen serebellar bulgular en belirgin klinik bulgu olabilir. MS hastalarında mesane, bağırsak, cinsel bozukluklar da izlenmektedir. Miksiyon bozukluğu MS hastaların %5 inde başlangıç belirtisidir. Hastalık süresinde %80'inde görülebilir. Konstipasyon hastaların yarısında bildirilmiştir. Seksüel bozukluk MS hastalarında yaygın bir şekilde izlenmektedir. Erkeklerde en sık erektil disfonksiyon ve libido azalması görülürken kadınlarda libido azalması ve kuruluk önemli bir sorun oluşturmaktadır (19). Bunun dışında uyku bozukluğu, baş ağrısı nadirde olsa epileptik nöbetlerde izlenmektedir.

#### **2.1.3 MULTİPLE SKLEROZUN DOĞAL SEYRİ VE PROGNOZU:**

MS doğal seyri oldukça geniş bir yelpazeyi kapsar, buna rağmen 3-4 ana katagoride incelenmesi genel olarak kabul görmüştür. İlk kez McAlpine tarafından önerilmiş ve hala yaygın olarak kullanılan fenomenolojik sınıflandırmaya göre üç ana form sözkonusudur. Ancak MS'in klinik spektrumunu 7 grupta açıklamak mümkündür.

### **2.1.3.1 Relaps ve remisyonlar ile giden MS (RRMS)**

Bu klasik form genellikle atak ve yatışma dönemi ile gider. Ataklardan sonra iyileşme tam ya da tam olmayan düzelme şeklinde olur atak sonrası kalan sekellerin birikimi ile özürllülük ilerleyebilir ataklar haricinde özürllülükte ilerleme söz konusu değildir. MS hastalarının yaklaşık %85'i bu gidişi izlemektedir. İlerideki ataklar tahmin edilemeyen süreler ile ortaya çıkar. Ataklar ateşsiz bir dönemde bir günü geçen sıklıkla günler haftalar süren akut yada subakut başlangıçlı bir yada birden fazla nörolojik işlev kaybının görüldüğü tam yada kısmi iyileşme sürecini kapsayan epizotlardır. İlerleyen süreçte bu tipin sekonder progresif forma dönebilme eğilimi vardır.

### **2.1.3.2 Primer progresif MS (PPMS)**

Hastalık herhangi bir düzelme izlenmeksizin sürekli ilerleyici bir gidişe sahiptir. Progresyon hızı değişkendir. En ağır formunda hastalık birkaç yıl içinde ölümle sonuçlanabilir. Tersine daha kronik yavaş ilerleyici formlarında iyi huylu gidiş benzeri bir seyir olmaktadır.

### **2.1.3.3 Sekonder progresif MS (SPMS)**

İkincil ilerleme gösteren MS kliniği, relaps ve remisyonlar ile giden klinik formlar sıklıkla bu forma dönüşebilmektedir. Bu fazda özürllülük ataklardan bağımsız olarak ilerleme gösterir. Sekonder progresif faz geçiş sürecindeki hastalar için transizyonel MS terimi kullanılmaktadır. Ataklarda düzelme tam olmaksızın her bir atak ile eklenen özürllülük hastanın kısıtlanmasını giderek artırmaktadır.

### **2.1.3.4 Relapsing progresif MS (RPMS)**

Bu durumda başlangıçtan itibaren ilerleyici gidişe sahip hastalarda tabloya eklenen ve belirgin düzelme ile sonuçlanmayan ataklar izlenmektedir. Bazen platolar ya da hafif iyileşme dönemleri görülür.

### **2.1.3.5 Benign MS**

Hastalığın ağırlığına göre benign yada malign olarak da isimlendirilebilmektedir. Hastaların %20 inde benign gidiş söz konusudur. Benign varyantında az sayıda atak söz konusudur ve ataklar arasında uzun bir yatışma süreci vardır. Bu tabloda ilk belirtiler başladıktan



10 yıl sonra hastalarda tam is gücü mevcut olup bağımsız hareket edebilmektedirler. Tanımlamalar arasında farklılık olmakla birlikte benign MS ilk 10 yıl içerisinde EDSS skorunun üç ve altında olan hastalar için kullanılmaktadır. Akut ve bir çok semptomla başlangıç gösteren, hızla ilerleyen ve ciddi özür lülük meydana getiren kısa sürede ölümle sonuçlanan olgularda fulminan seyirli malign MS terimi kullanılır. Ortalama ilk beş yılı iyi huylu geçiren hastaların gidişlerinde sonraki yıllar için iyi gidiş beklenti oranı yüksektir.

#### **2.1.3.6 Spinal tutulumla giden şekli**

Bu formda başlangıçtan beri spinal kord tutulumuna ait belirtiler mevcut olup daha çok

ilerleyici gidiş söz konusudur. Medulla spinalis lezyonlarının varlığı prognostik açıdan

olumsuz kriter sayılmaktadır (1).

#### **2.1.3.7 Klinik izole sendrom**

Zaman içinde MS gelişen hastaların %85'inde klinik başlangıç tek bir beyaz cevher lezyonuna bağlı akut veya subakut bir nörolojik bozuklukla karakterize bir durumdur, bu durum klinik izole sendrom (KİS) olarak tanımlanır. Bu hastalarda yapılan geniş bir veri tabanlı çalışmada %21 sinin optik nörit ile %46' sının uzun traktus belirti ve bulguları ile, %10' nun beyin sapı sendromu ile %23' ünün de multifokal bozukluklarla ilk değerlendirmesi yapıldığı gözlenmiştir.

Monosemptomatik veya klinik izole sendromda MRG bulgularına bakılır. Burada kriter olarak Barkoff ve Tintore'nin önermiş olduğu kriterleri esas alınır. MRG bulguları yeterli olmadığı durumlarda BOS'da oligoklonal bant değerine bakılır ve MRG takipleri yapılır. Burada da sonuca ulaşılmadığında ikinci atak beklenir.

KİS'den kaynaklanan akut işlev kaybı, izleyen düzelme ve kalıcı defisitlerin mekanizması zamanla daha iyi anlaşılacaktır. KİS ve MS arasındaki ilişki, patogenezindeki mekanizmanın daha iyi anlaşılabilmesi hastalık seyrini etkileyen etkin tedavilerin gelişmesini de sağlayacağı belirtilmektedir (20).

#### **2.1.3.8 PROGNOZ**

MS'de klinik gidiş çok değişkendir ve klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan skala, Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS)'dir. Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki (FS) yetersizlik ölçülmektedir. EDSS'de '0',

normal nörolojik muayeneyi gösterirken, '10' ise, MS'e bağlı ölümü göstermektedir (20,21). Dizabilitede kötüleşmenin kalıcı ve geri dönüşümsüz kabul edilebilmesi için skorda 1,0 veya daha fazla puan artışının en az altı ay boyunca kalıcı olması gerekir. Bu skala, bilişsel işlevler ve üst ekstremitte dizabilitesini çok iyi değerlendirebilen bir skala değildir (20).

MS'in seyri, her hastada çok fazla değişkenlik göstermektedir. Yukarıda bahsedilen klinik formların haricinde otopside veya MRG'de saptanan, fakat klinik belirtisi olmayan asemptomatik MS olguları da bulunabilmektedir. Ayrıca hastaların yaklaşık % 10-15'i hayatı boyunca ikinci bir atak geçirmemektedir (20,22). Hastaların ortalama atak sayısı yılda 0,4-0,6 olarak bildirilmekte, fakat ilk atakla ikinci atak arasındaki süre oldukça farklılıklar göstermektedir. Genelde hastalığın ilk yıllarında ataklar daha fazla görülmektedir (20). MS olgularının küçük bir yüzdesi başlangıçtan sonraki birkaç ay veya yıl içinde ölür, fakat ortalama yaşam süresi 30 yıldan fazladır (23).

## **2.1.4 NÖROFİZYOLOJİK ÇALIŞMALAR**

### **2.1.4.1 Uyarılmış Potansiyeller**

Patolojilerin yerini tespit etmede ve duyu hızının ölçümünde yararlıdır. Klinik olarak sessiz lezyonların ortaya konmasında büyük katkıları vardır, ancak MS tanısında MRG'nin daha sensitif olması ve daha fazla anatomik bilgiler vermesi nedeniyle uyarılma potansiyellerinin kullanımı çok azalmıştır (20,23).

**Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP):** Optik sinir, kiazma ve traktustaki plakları belirlemede çok duyarlıdır.

**Beyin sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel (BAEP):** Pontin lezyonların tespitinde çok faydalıdır.

**Duysal Uyarılmış Potansiyel (SEP):** Duyu muayenesi normal olan MS hastalarındaki duysal anormalliklerin belirlenmesinde yardımcıdır.

**Motor Uyarılmış Potansiyel (MEP):** Korteksten spinal korda kadar motor yollardaki lezyonların tespitinde faydalıdır, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır (20,23).

## 2.1.5 GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI

### 2.1.5.1 Bilgisayarlı Tomografi (BT) Bulguları

MS hastalarının değerlendirilmesinde BT, tedavi edilebilir, aynı semptomları yapabilen başka hastalıkların dışlanmasında kullanılmaktadır. MS lezyonlarında BT'nin sensitivitesi düşüktür (20).

### 2.1.5.2 MRG Bulguları:

MRG, MS için ilk kez 1981 yılında kullanılmıştır ve günümüzde hastalığın tanısında ve tedavinin etkinliğini belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. MRG ile erken dönemde tanı konan hasta sayısı artmıştır. Hastaların %90'ında MRG'de anormal bulgular görülmektedir (20,24,25).

MS alanında MR görüntüleme üç temel bilgiyi ortaya koymaktadır.

1. Demiyelinizan lezyonların santral sinir sistemi boyunca yerleştiği alanlar-Alanda yayılım kriteri.
2. Tekrarlayan zamanlarda MR tetkiklerinde lezyonların zamansal değişimi-Zamanda dağılım kriteri.
3. Klinik görünümü taklit eden olası farklı nedenlerin ayırıcı tanısına destek- Ayırıcı tanı kriteri. (26)

MRG, tedavinin izlenmesinde en güvenilir parametrelerden biridir. MRG aktivitesi klinik aktivitenin 5-10 katıdır. MS'in tipik MRG bulguları olduğunda tanıda yüksek spesifitesi vardır, ancak MRG bulgularının olmaması, MS tanısını kesin olarak ekarte ettirmez (20,27). MRG'de çoğu plak T1 ağırlıklı görüntülemelerde izo-hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise hiperintensdir (20). MS lezyonları, yuvarlak veya oval olma eğilimindedirler ve büyüklükleri genellikle bir kaç mm ile bir kaç cm arasında değişmektedir (28). MS olgularının %85'den fazlasında periventriküler, lateral ventrikül uzun aksına dik, ovoid yapıda ve çapı 0,5-3 cm arasında değişen lezyonlar görülür (20,23). İkinci sıklıktaki yerleşim alanı korpus kallozumdur. Klinik olarak kesin MS tanısı alan olguların %50-90'ında bu yerleşim görülür. Plaklar sentrum semiovale, beyin sapı ve serebellumda da yerleşim gösterebilirler (20). İlerlemiş olgularda, T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens olarak görünen, kara delik denen lezyonlar görülebilir. Bunlar, belirgin nörolojik hasarı ve klinik progresyonu gösterir. Ayrıca kronik olgularda kortikal atrofi görülebilmektedir (24,27).

MS lezyonlarının akut dönemde kontrast tutmasının nedeni kan beyin bariyerinin bozulmasıdır. Bunu vazojenik ödem ve demiyelinizasyon izler. Kan beyin bariyerinin düzelmesi için yaklaşık olarak 8 hafta gerekmektedir. Daha sonra 4-8 hafta içinde ödem çözülür, astrositik proliferasyon gelişir. Lezyonların kontrast tutması 6-12 hafta içinde giderek azalarak kaybolur (20). MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması bu lezyonların daha çok MS ile uyumlu olduğunun bir göstergesidir. MRG bulguları ile hastaların özürülük durumu ve hastalığın klinik gidişi arasında zayıf bir ilişki vardır. Ancak T1 ağırlıklı görüntülerdeki kara deliklerin veya serebral ve spinal atrofinin ölçülebildiği, klinik ile daha korele yeni teknikler araştırılmaktadır (29).

Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS), MS tanısında giderek kullanımı artan bir tekniktir. MS plaklarındaki metabolik değişiklikleri göstermektedir ve MS prognozunu belirlemede önemi vardır. N-asetil aspartat (NAA) sadece nöronlarda bulunmaktadır. Akut ve kronik MS lezyonlarında NAA piki azalır. Bu kimyasal değişiklikler, akson kaybını göstermektedir. Akut MS plağında kolin ve laktat artmaktadır (30,31). Spektroskopik görüntüleme ile standart MRG'deki normal görünümlü beyaz maddede NAA değerlerinde azalma, yani bu bölgelerin normal olmadığı gösterilmiştir (24,25) MS'de Manyetizasyon Transfer Görüntüleme (MTG), difüzyon MRG ve fonksiyonel MRG ile çalışmalar yapılmaktadır. Bu yeni MRG teknikleri ile, ödem, membran hasarı, demiyelinizasyon, gliozis, hücrel infiltrasyon ve aksonal kayıp gibi MS'de görülen temel patolojik değişiklikler daha iyi görülebilmektedir (29,30). MS'de MRG kullanılarak tüm beyin atrofi, kortikal atrofi, lezyon hacmi gibi birçok ölçüm yapılabilmektedir. Daha çok lezyonu olan hastaların daha az lezyonu olan hastalara göre daha fazla bilişsel disfonksiyonu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (32). MS'te erken dönemlerden itibaren beyinde diffüz doku kayıpları olmaktadır. Aynı yaştaki normal kişilerle karşılaştırıldığında MS'li hastalarda spinal kort çapında azalma, ventrikülde genişleme, beyin volümünde azalma dikkat çekici bulunmuştur(26). Beyin atrofisinin ölçümleri özellikle beyin integrasyonu ile bilişsel durum arasındaki ilişkiyi göstermede özellikle sensitiftir (33). Üçüncü ventrikül genişliği ile bilişsel durum arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Gri madde ve beyaz madde atrofi özel bazı bilişsel yeteneklerin performansları ile ilgilidir (34). Sol frontal bölge atrofi verbal

bellek testleri ile ilişkili iken sağ frontal atrofi görsel hafıza ve çalışma hafızası ile ilişkili bulunmuştur (35). Santral atrofi ölçümleri (örneğin lezyon yükü gibi) MS'de serebral değişimi göstermek için konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili bulunmuştur. Ayrıca hastalığın erken döneminde beyin atrofisinin gelişmesi daha sonraki 5 yıl içinde bilişsel bozukluğun gelişeceğinin göstergesi olabilir (36,37). MRG tek atakla veya demiyelinizan süreç ile uyumlu bir belirti ile başvurmuş hastada sürecin gelişimi yönünden de bize değerli ön bilgiler vermektedir. Demiyelinizan süreçle uyumlu ilk atak KİS veya henüz "zamanda dağılım" şartı gerçekleşmemiş durumlarda beyin MRG 'de demiyelinizan lezyonların bulunması ilk 14 yılda klinik olarak kesin MS'e dönüşme riski %88 iken, lezyonların olmadığı vakalarda bu oran % 19 olarak belirtilmektedir. Bu anlamda MRG kesin MS geliştirme riski yüksek hastaların ayırt edilmesi ve izlenmesi yönünden de önemli bir araç olmaktadır (26).

#### **2.1.6 TANI**

MS tanısı için spesifik bir test bulunmamaktadır. Tanı klinik bulgulara dayanmakla birlikte paraklinik testler, özellikle de MRG incelemesi tanının konulmasında çok yardımcı olmaktadır. BOS ve uyarılmış potansiyel incelemeleri de tanıya yardımcı olmaktadır.

İlk kayda değer kriter tanımlaması Schumacher ve arkadaşları tarafından 1965 yılında yapılmıştır. Uyan kriterin sayısına göre klinik kesin, muhtemel ve olası olmak üzere sınıflandırılmıştır (38).

1983 yılında Poser Başkanlığında toplanan komite MS tanı kriterlerini yeniden tanımlamıştır (39). Schumacher kriterlerinden en önemli farkı uyarılmış potansiyeller ve BOS incelemeleri gibi laboratuvar bulgularının kriterler içerisine sokulmasıdır. MRG ile tespit edilen lezyonların zaman ve alan içersindeki dağılımları kesin tanıda çok büyük önem taşımaktadır. MRG'de MS'e özgü olabilecek lezyon dağılımını belirleyebilmek ve MRG kriterlerini oluşturmak amacı ile Paty, ardından Fazekas ilk MRG kriterlerini ortaya koymuşlardır. Buna göre MRG'de çapı 6 mm'den büyük beyaz cevher lezyonları, infratentorial plaklar, lateral ventriküllere bitişik ovoid lezyonlar belirlenmeli ve lezyonların en az üçünün bu kriterlerden ikisini karşılıyor olması gereklidir (40).

2000 yılında Londra’da toplanan Uluslararası MS Paneli ile Barkhof ve arkadaşları (41) ile Tintore ve arkadaşlarının (42) yaptığı çalışma ve kriterler esas almıştır. 2001 yılında klinik bulgular ile MR bulgularının birleştirildiği Mc Donald kriterleri oluşturulmuş. Ancak Mc Donald kriterlerinin de özellikle PPMS tanısında bazı tanı güçlüklerine yol açması üzerine en son 2010 yılında gözden geçirilmesi yapılmış ve düzeltilmiş McDonald kriterleri olarak yayınlanmıştır (Tablo-1) (43).

**Tablo-1: Multiple Skleroz tanı kriterleri (2010 McDonald Gözden geçirilmiş)**

<b>Klinik (Ataklar)</b>	<b>Nesnel lezyonlar</b>	<b>Tanı için ek gerekenler</b>
2≥	2≥	Ek inceleme gerekmez tablo MS ile uyumludur
2≥	1	<b>Mekanda yayılım:</b> MRG ile SSS'de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kort) en az 2'sinde 1 yada daha fazla T2 lezyonu ya da yeni bir klinik atak
1	2≥	<b>Zamanda yayılım:</b> Eşzamanlı yapılan MRG'de her zaman için asemptomatik kontrast tutan ya da tutmayan lezyonların varlığı ya da takip eden ve farklı zamanlarda yapılan MRG'lerde yeni bir T2 lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) ya da 2. klinik atak
1	1	<b>Mekanda yayılım:</b> MRG ile SSS'de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kort) en az 2'sinde 1 yada daha fazla T2 lezyonu ya da yeni bir klinik atak  <b>Zamanda yayılım:</b> Eşzamanlı yapılan MRG'de her zaman için asemptomatik kontrast tutan ya da tutmayan lezyonların varlığı ya da takip eden ve farklı zamanlarda yapılan MRG'lerde yeni bir T2 lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) ya da 2. klinik atak
(Primer Progresif) 0	1≥	1 yıldan beri hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az 2'sinin varlığı  <b>1.</b> MRG ile SSS'de 3 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial) en az 2'sinde 1 yada daha fazla T2 lezyonu  <b>2.</b> Pozitif spinal kort MRG(en az 2 fokal T2 lezyonu)  <b>3.</b> Pozitif BOS

### **2.1.7 MS VE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR**

Jean-Martin Charcot MS hastalığının kapsamlı tanımını yapmış olmasına rağmen MS ve bilişsel bozulma birlikteliği ancak 1868'den sonra derslerinde yer almıştır. Bundan daha öncesinde Dr Friedrich von Frerichs ilk defa 1849 yılında hastalığın tanımlanmasından 25 yıl sonra MS ile ilişkili bilişsel bozulmadan bahsetmiştir.

Bilişsel bozulma hastalığın erken döneminde oluşmasına rağmen takip eden yüzyılda vaka bildirimleri değişkenlik göstermektedir. 20. yüzyılın başlarında bazı klinisyenler hastaların yarısından fazlasında bilişsel bozulma olduğuna işaret ederken bazı klinisyenler çok düşük bir yüzde de olduğunu savunmuşlardır. Bu karışıklığa klinisyenlerin tetkik ederken bilişsel belirtileri yeterince sorgulamaması ve ölçmekteki metodlardaki değişikliklerin neden olduğu düşünülebilir (44). Bilişsel bozulma MS hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir durumdur(45). Fiziksel bağımsızlık, günlük yaşam aktivitelerini sürdürme, semptom yönetimi, başatme, tedavi uyumu ve rehabilitasyon özellikle etkilenen alt gruplardır (46). Çalışmayan MS hastalarında bilişsel bozulmanın çalışan MS hastalarından daha fazla olduğu öne sürülmektedir (47). Aynı zamanda dikkat ve sözel bellek performansının zamanla azalmasının iş bulma ve sürdürme ihtimalini düşürdüğü söylenebilir (48). Geniş örneklemlerli bir çalışmada MS hastalarında bilişsel bozulma prevalansının %40 ile %70 arasında değiştiği bildirilmiştir(49). Bilişsel bozulma MS'in tüm alt tiplerinde, KİS, relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS), sekonder progresif multipl skleroz (SPMS), primer progresif multipl skleroz (PPMS) ve hatta selim multipl sklerozda da gözlenebilmektedir (50,51). Çalışmalar açıklamakta yetersiz olsa da bilişsel bozulmanın progresif fazda (50,52) ve progresif hastalarda daha şiddetli olduğu öne sürülmektedir (53). MS'de bilişsel bozulmanın her tipi görülebilse de daha çok bilgi işleme hızı, bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-uzaysal işlevlerde bozulma görülmektedir (49).

#### **2.1.7.1 BİLGİ İŞLEME HIZI**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda MS hastalarının bilgi işleme hızını ölçen nöropsikolojik testlerde daha yavaş ve başarısız olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda bilgi işleme hızını ölçen bataryaların temel olarak bilgiyi sistematik olarak işlemleyip kısa süreli olarak bellekte tutulmasını sağlayan işleyen belleği (working memory) hedef aldığı belirtilmektedir. (54,55,56)

Seri seçim reaksiyon zamanı testi( serial choise reaction time- SSRT) yada basit reaksiyon zamanı testi bilgi işleme hızını ölçen testlerdir. SSRT'de uygun yanıtı ulaşma süresi, basit reaksiyon zamanı testinde ise herhangi bir yanıtı ulaşma süresi ölçülmektedir.

Bodling ve arkadaşlarının(54) yaptıkları bir çalışmada MS ve sağlıklı kontrollere SSRT, RAVLT, Stroop testi uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre MS hastalarında cevap verme süresinde belirgin yavaşlama tespit edilmiştir (54).

Hughes ve arkadaşlarının (55) MS hastaları ve sağlıklı kontrollerle yaptıkları bir çalışmada Sembol Rakam Modaliteleri testi (Symbol Digit Modalities Test (SDMT)) ve Stroop testinin yanında basit, seri seçim ve semantik reaksiyon zamanlarını ölçen bir dizi bilgisayarlı batarya uygulanmıştır. SDMT ve Stroop testi " hızlı seri işleme testleri (RSPT) " olarak alınmıştır. Bu testlerin sonuçlarına göre tüm reaksiyon zamanlarında anlamlı yavaşlama tespit edilmiştir. Ancak çalışmanın değerlendirilmesinde RSPT'nin süreci ölçmek açısından daha anlamlı olduğu vurgulanmıştır (55).

Denney yönetimindeki bir başka çalışmada (56) MS hastaları ve sağlıklı kontrollerden oluşan gruba bilgisayarlı bir batarya uygulanmıştır. Batarya hem örtülü hem de zamanlanmış ölçümlerden oluşmaktadır. Zamanlanmış ölçümler SSRT, Stroop test ve Resim adlandırma testinden elde edilmiştir. Örtülü ölçüm kısmında Dönen Figürler Testi (Rotated Figures Test), Uzaktan Katılım Testi (Remote Associates Test) uygulanmış, deneklerin cevaba ulaşma süresi gizli bir şekilde ölçülmüştür. Her iki ölçüm kısmında da hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmekle birlikte, zamanlanmış görevlerdeki yavaşlama daha belirgin olarak kaydedilmiştir (56).

Farklı olarak bazı çalışmalarda bilgi işleme hızını ölçmek için 2 testin kullanıldığı görülmektedir. Uyarılmış İşitsel Seri Toplama Testi (the Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) (57,58 ,59), Sembol Rakam Modaliteleri testi (Symbol Digit Modalities Test (SDMT))(59). Çalışmalarda MS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında bu testlerde MS grubunda belirgin yavaşlama olduğu gözlenmiştir (59, 60, 61,62,63).



### 2.1.7.2 BELLEK

MS'de en sık görülen bellek bozukluğu uzun süreli bellekten geri çağırmadaki bozulmalar ile karakterizedir (64).

Uzun süreli belleğin işlevi yeni bilginin, bireyin daha önceki bilgilerine entegrasyonunu sağlayacak şekilde uzun-süreli depolanmaktır. MS'deki bellek kaybı, bilgi kodlanmasından çok, depolanan bilginin hatırlanmasında sorunla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastalığın en belirgin özelliği olan bilgiyi geri çağırmadaki bozukluk MS olgularının %53'de görülmektedir (65).

Thornton ve arkadaşları (66)MS'de belleğin kodlama ve geri çağırma yönlerini sistematik olarak incelemişlerdir. Sonuçlar hastaların önceden var olan semantik ağ ile bağlantılı kelimeleri hatırlayabildiğini ancak kodlamada yeni bağlantılar gerektiren kelimeleri daha zor hatırladığını göstermiştir. Yazarlar MS'deki bellek bozukluklarının öğrenmenin kodlama aşamasında bilginin birbirine bağlanmasındaki bozukluklar ile ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (66).

MS'de sözel ve görsel-uzaysal bellek bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Sözel bellek bozuklukları daha şiddetli olabilmekte ve hastalığın erken aşamalarında ortaya çıkabilmektedir(64).

MS'le ilgili birçok çalışmada sözel ve uzaysal materyal için kısa süreli bellekte ve gecikmeli geri çağırmada bozulmalar olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalar farklı hasta gruplarını, yani farklı hastalık seyri olan hastaları içerdiğinden, bellekteki işlev bozuklukları MS'de temel bir bozukluk olarak görünmektedir (67).

Scherer ve arkadaşlarının (68) yaptıkları çalışmada yüz tanıma testi, PASAT, SDMT kullanılarak bakılan bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde MS hastaları sağlıklı kontrollere göre her üç testte de başarısız bulunmuştur. Çalışmanın yorumunda sözel ve uzaysal bellek ile ilgili güçlükler nedeniyle yüz tanıma testinde MS hastalarında performans düşüklüğü olduğuna dikkat çekilmiştir (68).

Garcia ve arkadaşlarının (69) yaptıkları çalışmada MS hastalıkları ve sağlıklı kontrollere bellek değerlendirilmesi için RAVLT ve işleyen bellek değerlendirme ölçeği (working memory rating scale(WMRS)), yürütücü işlevler içinse stroop, iz sürme testi (trail making test (TMT)) ve Wisconsin kart tanıma testi uygulanmıştır. Bu çalışmada yürütücü işlevler açısından anlamlı bir bilişsel bozulma saptanırken bellek testlerinde RAVLT'nin karmaşık alt bölümünde geri çağırma hariç anlamlı

farklılık gözlenmemiştir. Yazarlar tarafından bu bozulma da yürütücü işlevlerin bozulmasından kaynaklandığı şeklinde yorumlanmıştır (69).

Schulz ve arkadaşlarının (70) yaptığı bir çalışmada MS'in tüm klinik formlarını içeren ve relapsing-remitting klinik formundaki hastalarda, entellektüel yetersizlikleri olmamasına rağmen sözel olmayan bellek, geç bellek ve çalışma belleğinde bozulma gösterilmiştir. Bu bozukluklar, EDSS ile değerlendirilen yetersizliğin artmasıyla ve progresif karakterli klinik formlarda kötüleşirken depresyonun şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Yazarlar işlem hızı ve bellek bozukluklarının hastalığın erken dönemlerinde de görülebileceğini belirtmişlerdir (70).

Hastalık seyrinin bellek işlevleri üzerindeki etkisini inceleyen Gaudino ve arkadaşları (71) ilerleyici bir seyri olan MS hastalarının, relapsing-remitting hastalar ve kontrol grubu katılımcıları ile karşılaştırıldığında yeni sözel bilginin edinilmesinde anlamlı olarak daha kötü performans gösterdiklerini bulmuşlardır. Gruplar arasında tanıma ölçümlerinde performans farklılık göstermese de, primer progresif grupta geri çağırma/hatırlama performansı anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur. Ayrıca MS hasta grubu görsel-uzaysal bilgiyi daha yavaş öğrenmişlerdir, ancak gruplar arasında bu modeldeki geri çağırma ve tanıma farklılık göstermemiştir (71).

Potagas ve arkadaşları (50) bilişsel bozuklukların, hastalığın süresinden çok hastalığın kötüleşmesi ile daha çok ilişkili olduğu, ayrıca sekonder progresif klinik formundaki hastalarda, primer progresif ya da relapsing-remitting klinik formundaki hastalara kıyasla daha yoğun bozuklukların olduğunu belirtmişlerdir (50).

Demers ve arkadaşlarının (72) yaptıkları bir çalışmada Prospektif ve Retrospektif Bellek Anketi ve restrospektif belleği değerlendirmek için RAVLT uygulanmıştır. Ayrıca yürütücü işlevler için Stroop, TMT ve Wisconsin kart seçme testi, işleyen bellek için PASAT kullanılmıştır. Çalışma sonucuna göre MS hastaları ve sağlıklı kontroller arasına tüm testlerde anlamlı fark bulunmuş ancak orta ve ileri şiddetteki MS hastalarında Prospektif ve Retrospektif Bellek Anketinde anlamlı fark bulunmamıştır. Depresyon skorları için her iki grup benzer bulunmakla birlikte depresyon skorları RAVLT ile korelasyon göstermezken Prospektif ve Retrospektif Bellek Anketi ile korelasyon göstermektedir (72).

MS'deki bellek işlevlerini değerlendiren birçok çalışma açık, bilinçli öğrenme

görevleri kullanmıştır. Kelime kökü tamamlama görevi ile açık ve örtülü öğrenmeyi hasta alt grupları (bilişsel bozulması olan ve olmayan) ve sağlıklı kontrol katılımcılarında karşılaştıran bir çalışmada bilişsel bozulması olan MS hastalarında bilinçli ya da açık öğrenmede bozulma saptanırken, aynı grupta normal bilinç dışı, örtülü öğrenme olduğu görülmüştür. Bu bulgu, bilişsel bozulması olan MS hastalarında bile, bilinçli olmayan ya da örtülü öğrenmenin bozulmadığını göstermektedir (73).

MS hastalarında otobiyografik bellek ile ilgili yapılan çalışmalar vardır. Kenealy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma da ilerlemiş hastalığı olan örneklemim yaklaşık olarak %60'ında otobiyografik bellekte bozulma olduğu gösterilmiştir. Otobiyografik olaylar için bellek semantik bilgiye kıyasla bozulmaya daha yatkın bulunmuştur (74).

### **2.1.7.3 DİKKAT ve YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER**

Yapılan araştırmalarda MS'i olan bireylerde karmaşık dikkat görevlerinde bozulma olduğu gösterilmiştir. Zihinde bilgiyi tutma ve değiştirme kapasitesinin azaldığı bu durumun sıklıkla çalışma belleğinin ya da yürütücü dikkatin işlevlerindeki bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu bilgi işleme bozukluklarının hastalığın çok erken dönemlerinde oluşabileceği ve MS'de gözlenen bellek ve soyut düşünme bozukluklarının temel bir yönü olduğu öne sürülmüştür (64).

Dikkat tek bir bilişsel işlev değildir, yoğunlaşma ve seçicilik gibi birçok süreçle ilgilidir. Dikkatin yoğunlaşması istem dışı tepkilerin hazır olması ve elverişsiz ortamlarda ya da değişiklik altında bile uzun periyotlar süresince dikkati koruyabilmeyi içerir. Seçicilik ise odaklanmış dikkat ve bölünmüş dikkat olmak üzere iki komponentle birleşiktir (75).

Odaklanmış dikkat, ilgili uyarınları cevaplayabilme ve ilgisiz uyarınları göz ardı etmeyi temsil eder. Bölünmüş dikkat ise mevcut mental kapasiteyi farklı bilgi kaynaklarına dağıtabilmektir (76).

Yürütücü işlevler çevresel ihtiyaçlar ve değişikliklere uyum ve hedefe yönelik davranışlar için gereklidir. Bu işlev plan yapma, sonuçları önceden görme ve amaca uygun kaynakların yönetilmesini içerir (81).

MS hastalarında kavram oluşturma, soyut düşünme ve sözel akıcılıktaki eksiklikleri içeren yürütücü işlev bozukluğu sıklıkla görülmektedir (82).

Bodling ve arkadaşlarının (54) yaptıkları bir çalışmada MS ve sağlıklı kontrollere SSRT, RAVLT yanında Stroop testi uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre MS hastalarında cevap verme süresinde belirgin yavaşlama ve cevaplar arasında tutarsızlık, hata tespit edilmiştir. Yazarlar çalışmanın yorumlamasında daha çok cevap süresinde uzaman üzerinde durmakla birlikte sonuçların bir dikkat bozulmasına işaret ettiği de söylenebilmektedir (54).

De Sonneville ve arkadaşları (77) tarafından yapılan kontrollü bir çalışmada MS hastaları ve kontrol katılımcıları odaklanmış, bölünmüş, sürdürülen dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendirmek üzere tasarlanmış bir batarya kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar MS hastalarında değerlendirilen tüm dikkat alanlarında anlamlı bozukluklar olduğunu göstermiştir. Özellikle daha karmaşık görevlerde, sırasıyla sekonder progresif, primer progresif hastaların performansları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Genel olarak hastalar kontrol katılımcılarına göre %40 daha yavaş çalışmışlardır. Ayrıca bu çalışma da bilgi işleme hızı, hastalık süresi ve yetmezliğin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki ortaya konmuştur (77).

Nebel ve arkadaşlarının odaklanmış ve bölünmüş dikkatle ilişkili bir test bataryası uygulayarak yaptıkları çalışmalarında özellikle şikayeti olan MS hastalarında uzamış cevap süresi ve dikkat eksikliklerini tespit etmişlerdir (76).

Dikkatin mekana yöneltilmesi, sağ hemisfer lezyonlarında bozulur. Nasıl sol hemisfer dile ilişkin becerilerde baskın rol oynuyorsa, sağ hemisfer de dikkatin mekana yöneltilmesinde baskındır. Sol hemisfer dikkatin yalnızca sağ mekan yarısına yöneltilmesinde rol oynar; sağ hemisfer ise hem sol hem de sağ mekan yarısına dikkatin yönlendirilmesini düzenler. Bu nedenle sol hemisfer lezyonlarında mekansal dikkat bozulmadığı halde, sağ hemisfer lezyonlarında dikkatin sol mekan yarısına yöneltilmesi bozulur. Böyle hastalar, önlerindeki şekli kopya edecekleri zaman, yalnızca sağ yarısını çizip sol yarısını ihmal edebilirler, bir saat çizecekleri zaman saatin sol yarısını boş bırakabilirler. “İhmal fenomeni” denilen bu olgu, hastanın, yazılı cümlenin yalnızca sağ yarısını okuması, ya da kendisi yazı yazarken sayfanın sol yarısını kullanmaması şeklinde de kendini gösterebilir. İhmalin yatak başı değerlendirilmesi, bilateral duyuşal stimülasyon (görsel, işitsel, dokunsal) uygulayıp “söndürme fenomeni” aranarak, nörolojik muayenenin bir parçası olarak yapılır. Bunun yanısıra, iyi bir yatak başı muayenesinde, bir sayfa üzerine değişik

uzunluklarda yerleştirilmiş çizgiler vermek, ve bu çizgileri kalemle tam ortadan bölmesini istemek olabilir. Bu teste “çizgi bölme testi(ÇBT)” denir. Sol mekan ihmali olan hasta, çizgileri ortadan böldüğünü düşünerek sağ uca yakın bir yerden bölecek ve solda sağa kıyasla daha uzun bir yer bırakacaktır (78,79).

Gilad ve arkadaşlarının (80) yaptığı çalışmada ÇBT, rastgele şekil iptal testi uygulanmış ve beyin MRG ile korelasyonuna bakılmıştır. ÇBT sonucuna göre MS hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak sağa kayma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca rastgele iptal testinde MS hastalarında sol tarafta yüksek oranda hata oranları saptanmıştır. Bu testler MRG ile değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (80).

Çalışma sonuçları MS hastalarında dikkatin her alanında bozulma olduğu vurgulamaktadır. Lokalizasyon ve alt tiplerin ayrımının yapılması, dikkatin motor bileşenden ayrıştırılarak araştırılması konusunda yetersizlikler olduğu gözlenmektedir. Sözel bellek ve soyut düşünme ile ilgili sorunlar MS’in erken aşamalarında ortaya çıkıyor gibi görünmekte, ancak birçoğu birkaç yıl sonrasında sabit kalabilmektedir. Bu belirtiler tek başına bile günlük yaşamda belirgin bozulmaya neden olabilmektedir. Meslekleri yüksek entellektüel bilgi gerektiren hastalar için soyut düşünmedeki ve yürütücü işlevlerdeki bozukluklar özellikle engel yaratıcı olabilmektedir (83).

Vowels ve arkadaşlarına (84) göre, MS hastalarının üçte birinde planlama, sorun çözme, kavram oluşturma ve geri bildirim kullanma gerektiren testlerde eksikler bildirilmekte ayrıca bu hastalarda yaygın olarak gözlemlenen bellek sorunlarının yanı sıra kavramsal düşünme de MS’de sık görülen bir bozukluk olmaktadır. Wisconsin kart eşleme testi gibi yürütücü işlev testleri normal kontroller ve MS hastaları arasında anlamlı farklılıklar ya da beyin hasarı olan hastalar ile aynı aralıkta puanlar ortaya koymuştur. MS grubu, özellikle de kronik progresif hastalar daha kötü performans göstermişler ve daha fazla perseverasyon hatası yapmışlardır (84).

Jonsson ve arkadaşları 4 yıl boyunca takip ettikleri MS hastalarını içeren kohort çalışmasında, MS klinik formlarının hepsinden oluşan grupları, hastalar ile yaş-cinsiyet-eğitim açısından eşleştirilmiş sağlıklı katılımcılar ile karşılaştırmışlar ve her 14-15 ayda bir ardı ardına 4 değerlendirme yapmışlardır. Analizler sonucunda

yürütücü işlevler, işlem hızı ve görsel uzamsal bellek alanlarında etkilenme olduğunu göstermişlerdir (85).

Rao ve arkadaşları hipotez oluşturma ya da hipotezi bırakmak ya da devam ettirmek için geri bildirim kullanma becerilerini değerlendirmek amacıyla iki seçenekli bir görsel ayırım (diskriminasyon) testi kullanmışlardır. Sonuçlar MS hastalarının nörolojik hastalığı olmayanlardan daha kötü performans sergilediğini ortaya koymuştur. MS grubu ilgisiz hipotezleri elemek konusunda daha başarısız olmuşlardır ve olumsuz geri bildirimle rağmen perseverasyonu sürdürmüşlerdir (86). Sonuç olarak problem çözme ve kavramsal düşünmedeki bozulmalar MS'in genel bir özelliği

gibi görünmektedir. Hastaların çevresel geri bildirimle yanıt vermede, kavram oluşturmada ve setler arasında geçiş yapmada zorlukları olabilmektedir.

#### **2.1.7.4 GÖRSEL-UZAYSAL VE GÖRSEL-YAPISAL BECERİLER**

Görsel algı işlevleri (görsel-uzaysal ve görsel-yapısal) sadece görsel uyarının tanınmasını değil, uyarın özelliklerini ayrıntıları ile belirleyebilmeyi de içerir.

Winkelmann ve arkadaşlarının belirttiği gibi MS hastalarında görsel yapısal ve görsel uzaysal beceriler çok az çalışılmıştır (81). Görsel uzaysal algıda bozuklukların ortaya çıkması hekimler tarafından bir şekilde görmezden gelinmektedir; ancak yine de MS'de yaygın durumdadır. Bu bozuklukların primer görsel ve motor bozukluklar mı olduğu, ya da görsel-uzaysal işlemeyle ilgili daha karmaşık bir bozukluk olup olmadığını kesin olarak tanımlamak her zaman mümkün olmamaktadır (83).

Motor olmayan görsel-uzaysal/ görsel-yapısal testlerin kullanımı farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Jennekens-Schinkel ve arkadaşları sözel olmayan, görsel-uzaysal entelektüel becerileri ölçmek amacıyla Raven Standart Progresif Matrisleri kullanmış ve MS hastaları ile kontroller arasında bir fark bulmamıştır (87). Diğer bir yandan Schulz ve arkadaşları Rey Osterrieth kompleks figür testi ile MS hastalarını değerlendirmişler ve MS hastalarının kontrollere kıyasla daha düşük puan aldıklarını belirlemişlerdir (70).

Barco ve arkadaşları (88) ise görsel algı işlevlerindeki eksikliği, periferik görsel problemlerle ilişkili olabileceği varsayımıyla açıklamışlar ve olası görsel yanlılığı dışlamak için normal görsel işlevi olan hastaları içeren bir çalışma yapmışlardır. Hastalar işitsel ve görsel işlevlerin korunduğunu gösteren çizgi yönü belirleme

testinde normal bir performans göstermişlerdir. Bunun yanında MS hastaları ve kontrolleri yüz tanıma ve küp yapma testleri ile karşılaştırdıklarında MS hastaları kontrollere kıyasla daha düşük puan almışlardır. Yazarlar görsel uzaysal ve görsel yapısal değişikliklerin motor yavaşlama ile ilişkili olmadığı, eğer motor yavaşlama ile ilişkili olsaydı, hastalar ile kontroller arasında test performansı açısından fark olmaması gerektiği, bu değişikliklerin görsel algı hasarıyla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (88).

Hastalık süresi 1 yıldan az olan hastaların alındığı bir çalışmada, hastaların %34.7'sinde görsel düzenleme, %17.9'unda görsel-uzamsal bellekte bozulma olduğu gösterilmiştir. 4 yıl takip sonrasında yazarlar araştırma sürecindeki test tekrarlarına bağlı görsel-uzamsal hafızada düzelme ve görsel düzenlemede anlamlı bir bozulma olduğunu bildirmişlerdir (85).

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

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

### **2.1.8 MS VE İNCE MOTOR BECERİLER**

İnce motor hareketler küçük kas gruplarının koordine çalışmasıyla yürütülen hareketler olarak tanımlanabilir. Bölgesel olarak düşündüğümüzde özellikle el ve parmaklar, ayaklar ve parmaklar, yüz kasları ve dilin hareketlerinin ince motor hareketin sergilendiği alanlar olduğunu düşünebiliriz. Bu açıdan baktığımızda bir kağıdı tutup kaldırma, yazı yazma ve konuşma gibi davranışları ince motor hareket kapsamında değerlendirmek mümkündür (90). Bu hareketlerin yürütülmesinin ve koordinasyonunun bilişsel süreçlerle sıkı ilişki içinde olduğu söylenebilir. Çünkü Lezak'a göre zihinde yürütülen süreçlere dair çıkarım yapmaya olanak veren konuşma, resim yapma, yazı yazma, maniple etmek, fiziksel jestler ve mimikler gibi hareketler dışavurumsal işlevler (expressive functions) olarak tanımlanmıştır ve bilişsel işlevlerin alt bileşenlerinden biridir (91). Bilişsel süreçlerin işin içinde yer

aldığına kanıt olabilecek şekilde yaşlanma ve beraberinde giden bilişsel kayıpla paralel ince motor beceride azalma gösterilebilir (92). Yine gelişimsel olarak ince motor hareket becerisinin yaşla ve sinir sisteminin gelişimi ile sıkı korelasyonu ince motor hareket ile bilişsel süreçler arasındaki sıkı ilişkiye işaret etmektedir (93). İnce motor hareket üzerine yapılan birçok çalışma el ve parmak hareketlerini değerlendirmiştir. Bu çalışmalarda bilişsel ve motor süreçleri hem ayrı (94,95) hem de bir arada ölçen paradigmlar (97) kullanılmıştır. İnce motor hareketlerin, özellikle el hareketleri için içine girdiğinde, motor ve bilişsel bileşenlerini ayrı ayrı ele almak önem kazanmaktadır. Burada mutlak bir ayırıştırma oldukça zordur. Parmak vuru testi(PVT) gibi bazı testlerin saf motor süreçleri yansıttığı düşünülürken (95, 98), bazı çalışmalarda ince motor hareketlerde bilişsel bileşenin rolünü belirgin kılmak için verilen görevlerin karmaşıklığının artırılması yoluna gidilmiştir (97). Kullandıkları testlerde, bilişsel ve motor bileşenler arasındaki ayırımı yaparken, bilişsel bileşenin daha çok programlama, hareketin gözlemi sonrası yeniden planlama süreçlerini içeren başlama zamanından sorumlu olduğu, motor süreçlerin ise daha çok hız, komutlara göre kas işlevleri, mesafe ve kuvvet koordinasyonu ile ilişkili hareket zamanından sorumlu olduğunu öne süren yazarlar vardır (96,97,99). Ayırım yapılırken göz önüne alınması gereken bir başka husus da kullanılan testlerde verilen görevlerin karmaşıklığının bilişsel yükü artıracak olmasıdır. Yani katılımcı karmaşık ve alışılmadık görevlerde daha fazla zorluk çekiyorsa, bu bir bilişsel yavaşlama için belirteç olarak alınabilir. Bu bağlamda bilgi işleme hızını ölçen SSRT'deki reaksiyon süresinin ince motor hareket sürecindeki bilişsel bileşeni yansıttığı düşünülebilir. SSRT'deki dikkatle ilişki olarak aynı yöndeki tuşa basma zorunluluğu görevin karmaşıklığını artırmaktadır. SSRT ve PVT arasındaki birincil fark budur. Yani SSRT ve PVT testi ile ölçülen değerlerle gruplar arasındaki farka bakılarak ince motor hareket yavaşlamasının olup olmadığı, eğer yavaşlama mevcut ise bu yavaşlamanın motor süreçlerden mi yoksa bilişsel süreçlerden mi kaynaklandığı konusunda fikir elde edilebilir.

MS'de ince motor hareket yavaşlamasını inceleyen çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Son dönemde Longstaff ve arkadaşları MS hastaları ve kontrol grubuna ince motor hareket değerlendirmek amacıyla grafik tablet üzerine spiral çizme çalışması uygulamışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre MS hastalarının



anlamli olarak spirali daha yavaş çizdiği, kalemle daha az basınc uyguladıkları ve ideal çizimden daha fazla saptıkları gözlenmiştir. Yazarlar tarafından bu sonuçlar MS hastalarındaki ince motor hareket bozulmasının göstergesi olarak yorumlanmıştır (100).

Sonuç olarak günlük hayat fonksiyonlarının önemli bir alanını oluşturan ince motor hareketlerdeki bozulmanın MS hastalarındaki etyolojisinin ortaya konması tedavi süreçlerinin, tedaviden beklentinin, adaptasyon mekanizmalarının ve progresyonun belirlenmesi açısından önemli olduğu gözükmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. KATILIMCILAR

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde daha önce MS tanısı almış, aşağıda belirtilen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygunluk gösteren 18-50 yaşları arasındaki relaps ve remisyonlarla seyreden EDSS Skoru 4'ün altında olan hastalar ve aynı yaş cinsiyet ve eğitim grubundan oluşan sağlıklı kontroller alınmıştır. Detaylı anamnez, fizik muayene sonrası ilgili çalışma hakkında detaylı bilgi verildikten ve onam formu alındıktan sonra katılımcılara PVT, SSRT, Stroop Testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Çizgi Bölme Testi'nin yanı sıra Beck Depresyon ve Anksiyete ölçeği ve El Tercih Belirlemesi içeren nöropsikolojik batarya uygulanmıştır. Çalışmaya 22 hasta ve 22 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 44 katılımcı alınmıştır.

##### 3.1.1. HASTA GRUBU İÇİN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

- 18-50 yaşlarında Mc Donald's kriterlerine göre MS tanısı konulmuş hastalar,
- EDSS skoru 4 altında olması.

##### 3.1.2. HASTA GRUBU İÇİN DIŞLAMA KRİTERİ.

- 18 yaşından küçük ve 50 yaşından büyük olmak.
- Psikiyatrik hastalık saptamak.
- EDSS' nin 4'den büyük olması.
- Optik nörit atağı olanlar.

##### 3.1.3. KONTROL GRUBU İÇİN DIŞLAMA KRİTERLERİ

- Aktif psikiyatrik, nörolojik, görsel, işitsel ve test sonuçlarını etkileyecek fiziksel bir hastalığa ya da engele sahip olmak
- 18 yaşından küçük ve 50 yaşından büyük olmak.

#### 3.2. EDSS

MS olgularında bozukluk ve yetersizlik, Kurtzke'ye ait olan genişletilmiş özürülük durum skalası (Expanded Disability Status Scale- EDSS) kullanılarak belirlenmiştir (21). EDSS, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakı temel alınarak elde edilir. 20 basamaktan oluşan bu ölçekte, 0; normal nörolojik bakıyı, 10; MS'e bağlı ölümü ifade eder. Sıfırdan sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0.5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir. EDSS puanı; 1.0-4.0 arasında işlevsel sistemler (İS)'e dayanır: Piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, görsel, barsak- mesane, mental ve

diğer olmak üzere 7 İS vardır. EDSS, 4.0-8.0 puanları arasında ambulasyon durumunu gösterir. Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa dayanır. 6.0 puandan itibaren hastanın destek gereksinimi kaydedilir: 6.0, tek taraflı desteğe, 6.5, iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu ifade eder, 7.0'den itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur (21). Düşük EDSS puanlarının hesaplanmasında temel alınan İS'lerin değerlendirilmesi öznelidir. Orta değerdeki puanlarda EDSS bir ambulasyon indeksi gibidir. Yüksek puanlarda EDSS basamakları farkları belirlemede duyarsız olacak biçimde çok geniştir. EDSS; herhangi bir puan düzeyinde MS için çok önemli bir engellilik nedeni olan bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinden uzak bir ölçektir. Ayrıca EDSS, 4.0-6.5 arasında üst ekstremité işlevlerinin değerlendirilmesine duyarsızdır. EDSS ile ilgili en önemli sorunlardan biri yinelenebilirliğinin zayıf olmasıdır (Yinelenebilirlik; ölçek bir hastada farklı zamanlarda ve/ya da farklı kişiler tarafından uygulandığında aynı değerlerin elde edilmesidir).

### **3.3. STROOP TESTİ**

J. R. Stroop'un 1935 yılında geliştirdiği üç kısımdan oluşan bir bilişsel işlev değerlendirme testidir. Testin ilk kısmında deneklere renk isimleri sunulurken bunları olabildiğince hızlı okumaları istenmektedir. İkinci kısımda renkli mürekkeple basılı nokta kümelerinin renklerinin olabildiğince hızlı söylenmesi; üçüncü kısımda ise sunulan rengin adından farklı renkten mürekkeple yazılan kelimelerin olabildiğince hızlı ve yüksek sesle okunması istenmektedir. Bu testin bilişsel değerlendirme açısından önemi, görsel algıyla sembolik-semantik algı arasında bir çatışma olduğunda, görsel algının ağır basmasıdır. Başka bir deyişle görsel algı daha temel, daha ilkeldir ve semantik süreçlerden önce gelmektedir(101). Stroop testi beyin hasarına bağlı işlevsel bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan nöropsikolojik bir frontal bölge testidir. Genel kanıya göre stroop testi bozucu etkiye karşı direnç becerisini (bozucu etkiye rağmen dikkati sürdürürebilmeyi) ölçmektedir. Bu bozucu etki renk-kelime bozucu etkisidir. Renk-kelime bozucu etkisi bir kelimenin yazılmasında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk aynı değilse ortaya çıkmaktadır. Stroop performansı bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesini yansıtmaktadır. Bozucu etki renk ve kelimenin aynı olduğu durumda kelimenin söyleneceği süreden daha uzun bir süre ölçüldüğünde görülür. Olay, otomatik temelli

okuma tepkisinin renk söylemeye karıştırıcı etki yapması, bu nedenle de tepki süresinin uzamasını içerir (101).

### **3.4. REY İŞİTSEL-SÖZEL ÖĞRENME TESTİ (The Rey Auditory-Verbal Learning Test-RAVLT)**

Kelime listelerinden oluşan RAVLT'nin orijinal formu Rey (1964) tarafından geliştirilmiş, Taylor (1959) ve Lezak (1983) tarafından İngilizceye uyarlanmıştır. RAVLT sözel malzemeye ilişkin bilgi işleme süreçlerini çok yönlü olarak ölçen bir testtir. Bu süreçler arasında sözel öğrenme, anlık bellek uzamı (immediate memory span), geriye bozucu etki (retroactive interference), serbest hatırlama (free recall) ve tanıma (recognition) belleği bulunmaktadır. Bu test, bellekle ilgili hem de deneysel psikolojik çalışmalarca belirlenen parametrelerin sayısal değerlendirmesini yapabilmektedir. Test kolay uygulanabilir, puanlaması basittir ve belleğin birçok yönüyle incelenmesine olanak vermektedir. Genel olarak bellek-kaybı olan ve bellek kaybı olmayan hastaların karşılaştırılması sonucunda, bellek kaybı olmayan normal grubun testte anlamlı düzeyde daha başarılı oldukları doğrultusunda bulgular vardır (102).

RAVLT gibi ölçü araçlarının önemi, bellek işlevlerini geçerli bir şekilde değerlendirme olanağını vermeleridir. Çoğu zaman geniş kapsamlı bir bellek bataryası uygulamak olası değildir. Sözel öğrenme ve kısa süreli belleğin tanı ve değerlendirmesinde RAVLT gibi testlerin yeterli olabileceği görülmektedir.

### **3.5. ÇİZGİ BÖLME TESTİ (ÇBT)**

ÇBT, beyin hasarlarına bağlı olarak ortaya çıkan ihmal sendromunda ihmali, sağlıklı bireylerde ise sağ alanın ihmali olarak tanımlanan “yalancı ihmal” olgusunu göstermek için kullanılan bir testtir (103). ÇBT, uzayı ayrıntılı olarak kavrama becerisinin değerlendirildiği temel testlerden biridir. Testin sağlıklı bireylerde uygulanması Bowers ve Heilman (1980) tarafından yapılmıştır (104). Bu araştırmacılar, sağlıklı sağlak bireylerin uzayın sağ yarı alanını ihmal ederek orta noktayı, gerçek orta noktanın soluna koyduklarını saptamışlardır. Aynı durum sol arka pariyetal lob hasarı olan olgular için de geçerlidir. Sağ arka pariyetal lob hasarlı olguların sağlıklı bireylerden farklı olarak, orta noktayı gerçek orta noktanın sağına yerleştirdikleri bildirilmiştir (105), Jewell ve Mc Court'un (106) yayınladıkları ve ÇBT uygulamalarının meta-analizini içeren çalışma, denekler tarafından algılanan

orta noktanın, kullanılan el yönüne doğru göreceli bir sapma gösterdiğini ortaya koymuştur. Buna göre sol el kullanıldığında, orta noktadan sola doğru bir sapma eğilimi söz konusuydu. Kullanılan ele ek olarak, çizgilerin deneğe farklı yönlerden sunulmasının ve elin başlama pozisyonunun da orta noktadan sapmayı etkilediği bildirilmiştir (107). Bu çalışma kullanılan ÇBT, Nalçacı ve ark. (108) tarafından geliştirilmiştir. Güneş ve arkadaşları (103) tarafından testin kağıt formunun test-yeniden test güvenilirliği genç erişkinlerde çalışılmıştır. Test uygulanan 52 deneğin her iki el ortalamaları, sol alanda sunulan çizgilerin orta noktanın anlamlı olarak soluna doğru bölündüğünü göstermiştir. Buna fizyolojik ihmal denilmektedir(103). Bizim çalışmamızda her birinden dörder tane olmak üzere 8cm,14 cm ve 20 cm.lik çizgilerin olduğu kağıtlar verilmiştir ve katılımcılardan bu çizgileri tam ortasından bölecek bir işaretleme yapması istenmiştir. Daha sonra uzunluk grubunun ayrı ayrı ortalaması alınarak her grupta sağa veya sola sapma (sol yönde sapma negatif, sağ yönde sapma pozitif) ile birlikte merkezden uzaklaşma mesafesi hesaplanmış, elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

### **3.6. SERİ SEÇİM REAKSİYON TESTİ (SSRT)**

Özellikle son 20 yıldır çalışmalarda basit reaksiyon testi olarak sık kullanılan SSRT genellikle bilgisayar ekranına gelen uyarandan sonra uyarana uygun cevap vermeye karakterize bir testtir. Uyarın bilgisayar ekranına değişken sürelerde gelmektedir. Bizim çalışmamızda uyarınlar arasındaki süre 1 yada 2 sn olmak kaydıyla değişkenlik göstermektedir. Böylece bireyin uyarınların gelişine zamansal adaptasyonu engellenerek bireyin uyarana hazırlık yapmasını ve dikkatin yönlendirilmesini baskın kılmaya çalışılmıştır. Ekranı gelen uyarın odak noktasının sağında ya da solunda belirlemektedir. Uyarın hangi tarafta beliriyse farenin o taraftaki butonuna mümkün olduğunca çabuk basması istenmektedir. Birey butona bastıktan sonra diğer uyarın gelmektedir. Böylece bu test hem uyarana uygun yanıtı saptayarak dikkati, hem de uyarana verilen cevap süresini ve böylece visuomotor performansı ölçmektedir (109)

### **3.7. PARMAK VURU TESTİ (FINGER TAPPING TEST, PVT)**

PVT, 19. yüzyıldan beri ince motor performansı değerlendirmek için uygulanan bir testtir. Yüksek zeka düzeyi ve yüksek nöropsikolojik test skorlarıyla korele olduğu, özellikle üst ekstremitenin motor performansını değerlendirme konusunda

karakteristik bir test olduğu belirtilmiştir (110). Klinik pratikte nörolojik (Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı vs.) ve psikiyatrik (depresyon, şizofreni vs.) gibi bir çok hastalıkta motor performansı değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu test "uyluğa vurma" "başparmak ile işaret parmağı birleştirme-parmak şıklatma" "tabloya ya da masaya vurma" gibi değişik varyantlarla çalışılmıştır (111). Son dönemde yapılan dijital tablet ekranına vurarak ya da bilgisayar faresine vuru yapılarak çalışmalarda kullanılmıştır (112,113). Çalışmamızda bilgisayar faresi ile 15 sn süre ile sağ ve sol butona mümkün olduğu kadar hızlı bir biçimde tekrar tekrar vurulması şeklinde uygulanmıştır. PVT değeri 15 sn içinde butona vuru sayısı olarak belirlenmiştir.

### **3.8. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ)**

BDÖ, Beck ve arkadaşları tarafından adölesan ve erişkinlerde depresyonun davranışsal bulgularını ölçmek amacıyla 1961 yılında geliştirilmiştir (114). Depresyona özgü davranışlar ve semptomlar bir dizi cümle ile tanımlanmıştır ve her bir cümleye sayı olarak 0-3 arasında numara verilmiştir. Yirmi bir maddeden oluşmaktadır ve maddeler hafif formdan şiddetli forma göre sıralanmıştır. Hastalardan şimdiki durumlarını en iyi tanımlayan ifadeyi işaretlemeleri istenmekte ve sonuç maddelerin toplamı ile elde edilmektedir. 1978 yılında ölçeğin tümü revize edilerek şiddeti tanımlayan duplikasyonlar ayıklanmış ve hastaların bugünü de kapsayacak biçimde son bir haftalık durumlarını işaretlemeleri istenmiştir (115). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Hisli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (116). BDÖ'nün avantajları hasta tarafından doldurulması, basit bir dile sahip olması ve skorlamanın kolay olmasıdır.

### **3.9. BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ (BAÖ)**

BAÖ, bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin belirlenmesinde kullanılır. Özgün olarak Beck, Epstein, Brown, ve Steer tarafından geliştirilmiştir (117). 21 maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan Likert tipi bir ölçektir. Bireylerin kendi kendilerine cevaplandırabilecekleri, uygulanışı kolay bir ölçektir. Formun başında nasıl yanıtlanacağı ile ilgili bilgi vardır. Her madde için "hiç", "hafif derecede", "orta derecede", ve "ciddi derecede" seçeneklerinden birinin seçilmesi ve işaretlenmesi

istenir. Verilen cevaplara 0 ile 3 arasında değişen puanlar verilir. Ölçekten alınan toplam puanın yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir. BAÖ'nün Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Ulusoy, Şahin, ve Erkmen tarafından yapılmıştır (118).

### **3.10. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

ÇBT'de sapma miktarı milimetre olarak bağımlı değişken, çizgi boyu (kısa -8 cm-, orta -14 cm- ve uzun -20 cm- olarak) ve grup (MS ve kontrol) bağımsız değişkenler olarak tekrarlayan ölçümler için varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Yine PVT'de vuru sayısı bağımlı değişken ve el (sağ veya sol) ve grup (MS ve kontrol) olarak tekrarlayan ölçümler için ANOVA yapıldı. Herbir RAVLT testi, SSRT'de reaksiyon zamanı ve hata sayıları ve Stroop interferans puanı ise t-test ile değerlendirildi. Ayrıca hastalık şiddeti ve test performanslarını arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için EDSS değerleri ve test skorları Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. MRG sonuçları ile test performansı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için bölgelere ait MS plak sayısı ile test skorları Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiki değerlendirmeler iki kuyruklu (two tailed) yapıldı ve anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 22 MS hastası(15 kadın 7 erkek); yaş,cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrol (15 kadın 7 erkek) alındı. (Tablo 2,Tablo 3, Tablo 4). Yaş ortalaması açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,804$ ).

	Kadın	Erkek	Toplam
Hasta	15	7	22
Kontrol	15	7	22

Tablo2: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	İlköğretim	lise	üniversite
Hasta	8	10	4
Kontrol	8	10	4

Tablo 3: gruplara göre eğitim düzeyi dağılımı

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata ort.	p
Yaş	Hasta	22	32.50	6.645	1.416	0.804
	Kontrol	22	32.00	6.647	1.417	

Tablo 4: Gruplardaki yaş ortalamasının istatistiksel analizi

Gruplar çizgi bölme testi(ÇBT) performansları açısından tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizi kullanıldı. Bağımlı değişken merkezden sapmanın milimetre cinsinden ifadesidir. Buna göre grup ana etkisi gözlemlendi. [ $f(1,4)=5.515$ ,  $p=0.024$ ]. Sonuçlara göre hasta grubunun sağa lateralize, kontrol grubunun ise sola lateralize olduğu görüldü. Çizgi boyu ana etkisinde [ $F(2,41)=0.365$ ,  $p=0.696$ ] ve çizgi boyu



grup etkisinde [ $F(2,41)=0.160$   $p=0.053$ ]( Tablo 5, Tablo 6) anlamlı farklılık gözlenmedi.

	Grup	Ortalama	Standart sapma	N	Grup Ana Etkisi p
ÇBT8	Hasta	0.018	0.879	22	<b>0.024</b>
	Kontrol	-0.318	0.666	22	
ÇBT14	Hasta	0.091	1.281	22	
	Kontrol	-0.555	0.873	22	
ÇBT20	Hasta	0.468	1.947	22	
	Kontrol	-0.791	1.108	22	

Tablo 5: Gruplardaki ÇBT ortalama ve standart sapma değerleri, ÇBT- grup ana etkisi

RAVLT sonuçlarına göre testin 9 basamağında da iki grup arasında anlamlı fark vardı ve hasta grubunun her basmakta daha az kelime hatırlayabildiği gözlemlendi (RAVLT1  $p<0.001$ , RAVLT2  $p<0.001$ , RAVLT3  $p<0.001$ , RAVLT4  $p<0.001$ , RAVLT5  $p<0.001$ , RAVLT6  $p=0.011$ , RAVLT7  $p<0.001$ , RAVLT8  $p<0.001$ , RAVLTtanıma  $p<0.001$ ), (Tablo 6).

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata ort.	p
RAVLT1	Hasta	22	5.636	1.619	0.345	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrol	22	7.636	1.590	0.338	
RAVLT2	Hasta	22	7.681	1.912	0.407	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrol	22	11000	1.825	0.389	
RAVLT3	Hasta	22	9.318	2.456	0.523	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrol	22	12.181	1.680	0.358	
RAVLT4	Hasta	22	10.363	2.460	0.524	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrol	22	13.454	1.299	0.277	
RAVLT5	Hasta	22	10.863	2.416	0.515	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrol	22	14.636	0.581	0.123	
RAVLT6	Hasta	22	5.181	1.592	0.339	<b>0,011</b>
	Kontrol	22	6.363	1.364	0.290	
RAVLT7	Hasta	22	8.272	2.472	0.527	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrol	22	13.318	1.358	0.289	
RAVLT8	Hasta	22	8.318	2.697	0.575	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrol	22	13.727	0.882	0.188	
RAVLT Tan	Hasta	22	9.363	3.416	0.728	<b>&lt;0,001</b>
	Kontrol	22	14.500	0.859	0.183	

Tablo 6: Grupların RAVLT sonuçlarının istatistiksel sonuçları

Stroop testi sonuçlarının analizi stroop interferansı hesaplanarak yapıldı. Stroop interferansı, Stroop interferansı= Stroopinhibisyon- [(Stroopkelime x Strooprenk)/(Stroopkelime + Strooprenk) formülü ile hesaplandı. Analiz sonuçlarına göre hasta ve kontrol grubu arasında stroop interferansı açısından anlamlı fark görülmedi ( $p=0,134$ ),(Tablo 7).

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata ort.	t-test p
Stroop interferansı	Hasta	22	1.067	6.912	1.473	0.134
	Kontrol	22	3.867	5.124	1.092	

Tablo 7: Stroop interferansı ortalama ve standart sapma değerleri

Parmak vuru testi (PVT) sağ el ve sol elle ikişer kez alındı. Performans sonuçları tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizi kullanıldı. Sonuçlara göre el ve grup ana etkisi dışında anlamlı etki ve etkileşim gözlenmedi [El ana etkisi için  $F(1,42)=107.383$   $p<0.001$ ; grup ana etkisi için  $F(1,42)=10.794$   $p=0.002$ ], (Tablo 8).

	tip	Ortalama	Standart sapma	N	ANOVA/ El ana etkisi p	ANOVA/ Grup ana etkisi p
PVTsag1	Hasta	72.773	15.763	22	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.002</b>
	Kontrol	86.455	10.487	22		
PVTsag2	Hasta	73.955	19.087	22		
	Kontrol	85.364	10.657	22		
PVTsol1	Hasta	60.591	16.477	22		
	Kontrol	75.182	7.694	22		
PVTsol2	Hasta	62.682	15.701	22		
	Kontrol	73.318	8.818	22		

Tablo 8: PVT performanslarının ortalama ve standart sapma değerleri

SSRT reaksiyon zamanı sonuçlarına göre hasta grubu reaksiyon zamanının kontrol grubu reaksiyon zamanından anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ( $p=0.038$ , Tablo 9).

	Tip	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata ort.	t-test p
SSRT Reaksiyon zamanı	Hasta	22	40.751	14.182	3.023	<b>0.038</b>
	Kontrol	22	33.417	7.508	1.600	

Tablo 9: SSRT reaksiyon zamanı istatistiksel analizi

SSRT hata sonuçlarına göre ise hasta grubu ve kontrol grubu hata sayıları açısından anlamlı fark görülmedi ( $p=0,336$ ), (Tablo 10).

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata ort.	t-test p
SSRT hata	hasta	22	1.045	1.214	0.258	0.336
	kontrol	22	0.727	0.935	0.199	

Tablo 10: SSRT hata sayısının ortalama değerleri ve standart sapmalar

EDSS skorları ve test performansı sonuçları Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilerek MS hastalığının şiddetinin test performansını nasıl etkilediğine bakıldı. EDSSxÇBT sonuçlarına göre ÇBT 20 cm testi ile EDSS skorları arasında pozitif korelasyon görüldü ( $p=0.031$ ,  $r=0.326$ ). Yani EDSS skoru yükseldikçe merkezden sapma artmaktadır (Tablo 11).

		EDSS	ÇBT8	ÇBT14	ÇBT20
EDSS	r	1			
	p				
ÇBT8	r	0.129	1		
	p	0.403			
ÇBT14	r	0.255	0.735(**)	1	
	p	0.095	<0.001		
ÇBT20	r	<b>0.326(*)</b>	0.686(**)	0.828(**)	1
	p	<b>0.031</b>	<0.001	<0.001	

Tablo 11:EDSS ve ÇBT korelasyon analizi (\*\*= $p\leq 0.01$ , \*= $p<0.05$ )

EDSSx RAVLT ilişkisine bakıldığında EDSS skorlarıyla RAVLT'nin tüm alt test sonuçları arasında negatif korelasyon gözlemlendi (RAVLT1  $p<0.001$ ,  $r=-0.517$ ; RAVLT2  $p<0.001$ ,  $r=-0.600$ ; RAVLT3  $p<0.001$   $r=-0.558$ ; RAVLT4  $p<0.001$   $r=-0.605$ ; RAVLT5  $p<0.001$   $r=-0.732$ ; RAVLT6  $p<0.001$   $r=-0.308$ ; RAVLT7  $p<0.001$   $r=-0.708$ ; RAVLT8  $p<0.001$   $r=-0.768$ ; RAVLTtanıma  $p<0.001$   $r=-0.662$ ), (Tablo 12).

		EDSS	RAVLT1	RAVLT2	RAVLT3	RAVLT4	RAVLT5	RAVLT6	RAVLT7	RAVLT8	RAVLT tan
EDSS	r	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	p										
RAVLT1	r	<b>-0.517(**)</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	p	<b>&lt;0.001</b>									
RAVLT2	r	<b>-0.600(**)</b>	0.691(**)	1	1	1	1	1	1	1	1
	p	<b>&lt;0.001</b>	<0.001								
RAVLT3	r	<b>-0.558(**)</b>	0.741(**)	0.841(**)	1	1	1	1	1	1	1
	p	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001							
RAVLT4	r	<b>-0.605(**)</b>	0.696(**)	0.763(**)	0.846(**)	1	1	1	1	1	1
	p	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001	<0.001						
RAVLT5	r	<b>-0.732(**)</b>	0.676(**)	0.736(**)	0.790(**)	0.910(**)	1	1	1	1	1
	p	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001					
RAVLT6	r	<b>-0.308(*)</b>	0.261	0.367(*)	0.275	0.377(*)	0.373(*)	1	1	1	1
	p	<b>0.042</b>	<0.001	0.014	0.070	0.012	0.013				
RAVLT7	r	<b>-0.708(**)</b>	0.704(**)	0.731(**)	0.793(**)	0.836(**)	0.855(**)	0.337(*)	1	1	1
	p	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.025			
RAVLT8	r	<b>-0.768(**)</b>	0.722(**)	0.755(**)	0.813(**)	0.889(**)	0.900(**)	0.384(*)	0.946(**)	1	1
	p	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.010	<0.001		
RAVLT tan	r	<b>-0.662(**)</b>	0.618(**)	0.682(**)	0.793(**)	0.794(**)	0.852(**)	0.235	0.829(**)	0.875(**)	1
	p	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.124	<0.001	<0.001	

Tablo 12: EDSS ve RAVLT korelasyon analizi (\*\*= $p\leq 0.01$ , \*= $p<0.05$ )

EDSSxPVT sonuçlarına bakıldığında EDSS ve PVT performansı arasında negatif korelasyon bulundu (EDSSxPVTsag1  $p<0.001$   $r=-0.578$ ; EDSSxPVTsag2  $p=0.001$   $r=-0.487$ ; EDSSxPVTsol1  $p<0.001$   $r=-0.612$ ; EDSSxPVTsol2  $p=0.001$   $r=-0.475$ ). EDSS skoru arttıkça PVT performansı düştüğü gözlemlendi(Tablo 13).

		EDSS	PVTsag1	PVTsag2	PVTsol1	PVTsol2
EDSS	r	1				
	p					
PVTsag1	r	<b>-0.578(**)</b>	1			
	p	<b>&lt;0.001</b>				
PVTsag2	r	<b>-0.487(**)</b>	0.886(**)	1		
	p	<b>0.001</b>	<0.001			
PVTsol1	r	<b>-0.612(**)</b>	0.827(**)	0.796(**)	1	
	p	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001		
PVTsol2	r	<b>-0.475(**)</b>	0.829(**)	0.874(**)	0.915(**)	1
	p	<b>0.001</b>	<0.001	<0.001	<0.001	

Tablo 13: EDSS ve PVT korelasyon analizi (\*\*= $p \leq 0.01$ , \*= $p < 0.05$ )

EDSS ve SSRT reaksiyon zamanı arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ( $p = 0.017$ ,  $r = 0.359$ ). Ancak EDSS ve SSRT hata sayısı arasında anlamlı korelasyon gözlemlenmedi ( $p = 0.450$ ,  $r = 0.117$ ) (Tablo 14).

		EDSS	SSRT Reaksiyon zamanı	SSRT hata
EDSS	r	1		
	p			
SSRT Reaksiyon zamanı	r	<b>0.359(*)</b>	1	
	p	<b>0.017</b>		
SSRT hata	r	0.117	-0.030	1
	p	0.450	0.848	

Tablo 14: EDSS, SSRT reaksiyon zamanı ve SSRT hata sayısı korelasyon analizi (\*\*= $p \leq 0.01$ , \*= $p < 0.05$ )

EDSS ve Stroop performansı ilişkisinde EDSS ve Stroop interferans skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 15).

		EDSS	Stroop interferansı
EDSS	r	1	
	p		
Stroop interferansı	r	-0.286	1
	p	0.060	

Tablo 15: EDSS ve Stroop interferansı korelasyon analizi

PVT performanslarıyla bakılan elin motor kontrolünü sağlayan hemisferde(kontralateral) periventriküler, jukstakortikal ve infratentorial bölgelerdeki MS plağı sayısının korelasyonuna bakıldığında sol jukstakortikal bölge MS plağı sayısı artıkça sağ el PVT performansının düştüğü gözlemlendi ( $p=0.045$ ,  $r=-0.431$ ), (Tablo 16).

		PVTsag1	PVTsag2	Periventsol	Jukstaksol	İnfratentsol
PVTsag1	r	1				
	p					
PVTsag2	r	0.886**	1			
	p	<0.001				
Periventsol	r	-0.040	0.033	1		
	p	0.858	0.884			
Jukstaksol	r	-0.396	<b>-0.431*</b>	0.538**	1	
	p	0.068	<b>0.045</b>	0.010		
İnfratentsol	r	-0.205	-0.126	0.407	0.154	1
	p	0.360	0.575	0.060	0.494	

Tablo 16: PVT sağ el performansı ile sağ hemisfer MS plak sayısı korelasyonu

(\*\*= $p\leq 0.01$ , \*= $p<0.05$ )

PVT sol el performansları ile sağ hemisferdeki MS plak sayısı arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı korelasyon gözlenmedi (Tablo 17).

		PVTsol1	PVTsol2	Periventsag	Jukstaksag	İnfratentsag
PVTsol1	r	1				
	p					
PVTsol2	r	0.915**	1			
	p	0.000				
Periventsag	r	0.074	0.133	1		
	p	0.745	0.555			
Jukstaksag	r	-0.301	-0.219	0.519*	1	
	p	0.174	0.327	0.013		
İnfratentsag	r	-0.302	-0.233	0.421	0,264	1
	p	0,172	0,298	0,051	0,236	

Tablo 17: PVT sol el performansı ile sol hemisfer MS plak sayısı korelasyonu

(\*\*= $p\leq 0.01$ , \*= $p<0.05$ )

Çok geniş bir çerçevede dil becerilerini değerlendiren RAVLT alt testlerine bakıldığında RAVLT skorlarıyla daha çok jukstakortikal bölge plak sayısının ilişkili olduğu gözlemlendi (Tablo 18). Bunun dışında sol infratentorial bölge plak sayısı da RAVLT alt testleriyle korelasyon saptandı (Tablo 19).

		RAVLT4	RAVLT5	RAVLT7	RAVLT8	RAVLTtan	Jukstaksag	Jukstaksol
RAVLT4	r	1						
	P							
RAVLT5	r	0.910(**)	1					
	P	<0.001						
RAVLT7	r	0.836(**)	0.855(**)	1				
	P	<0.001	<0.001					
RAVLT8	r	0.889(**)	0.900(**)	0.946(**)	1			
	P	<0.001	<0.001	<0.001				
RAVLTtan	r	0.794(**)	0.852(**)	0.829(**)	0.875(**)	1		
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
Jukstaksag	r	<b>-0.460(*)</b>	<b>-0.495(*)</b>	<b>-0.466(*)</b>	<b>-0.615(**)</b>	<b>-0.521(*)</b>	1	
	P	<b>0.031</b>	<b>0.019</b>	<b>0.029</b>	<b>0.002</b>	<b>0.013</b>		
Jukstaksol	r	-0.348	-0.408	-0.400	<b>-0.511(*)</b>	<b>-0.522(*)</b>	0.910(**)	1
	P	0.112	0.059	0.065	<b>0.015</b>	<b>0.013</b>	0.000	

Tablo 18: RAVLT alt testleri ile jukstakortikal sağ ve jukstakortikal sol MS plak sayısı arasındaki korelasyon analizi (\*\*= $p \leq 0.01$ , \*= $p < 0.05$ )

		RAVLT3	RAVLT4	RAVLT8	İnfratentsol
	r	1			
	P				
	r	0.846(**)	1		
	P	<0.001			
	r	0.813(**)	0.889(**)	1	
	P	<0.001	<0.001		
	r	<b>-0.462(*)</b>	<b>-0.470(*)</b>	<b>-0.454(*)</b>	1
	P	<b>0.030</b>	<b>0.027</b>	<b>0.034</b>	

Tablo 19: RAVLT alt testleri ile infratentorial sol MS plak sayısı arasındaki korelasyon analizi (\*\*= $p \leq 0.01$ , \*= $p < 0.05$ )

ÇBT ile MS plak sayıları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı(Tablo 20,Tablo 21).

		ÇBT8	ÇBT14	ÇBT20	Periventsag	Jukstaksag	İnfratentsag
ÇBT8	r	1					
	P						
ÇBT14	r	0.735(**)	1				
	P	<0.001					
ÇBT20	r	0.686(**)	0.828(**)	1			
	P	<0.001	<0.001				
Periventsag	r	-0.307	-0.251	-0.230	1		
	P	0.165	0.260	0.303			
Jukstaksag	r	0.118	0.154	0.117	0.519(*)	1	
	P	0.600	0.493	0.605	0.013		
İnfratentsag	r	0.136	0.247	0.247	0.421	0.264	1
	P	0.546	0.268	0.267	0.051	0.236	

Tablo 20: ÇBT'nin sağ bölge MS plak sayısı ile korelasyon analizi  
(\*\*=p≤0.01,\*=p<0.05)

		ÇBT8	ÇBT14	ÇBT20	Periventsol	Jukstaksol	İnfratentsol
ÇBT8	r	1					
	P						
ÇBT14	r	0.735(**)	1				
	P	<0.001					
ÇBT20	r	0.686(**)	0.828(**)	1			
	P	<0.001	<0.001				
Periventsol	r	-0.143	-0.060	-0.142	1		
	P	0.527	0.790	0.529			
Jukstaksol	r	0.065	0.081	0.069	0.538(**)	1	
	P	0.774	0.719	0.761	0.010		
İnfratentsol	r	-0.030	0.059	0.058	0.407	0.154	1
	P	0.895	0.793	0.797	0.060	0.494	

Tablo 21: ÇBT'nin sol bölge MS plak sayısı ile korelasyon analizi  
(\*\*=p≤0.01,\*=p<0.05)



SSRT reaksiyon zamanı ve MS plak sayısı arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (Tablo 22).

		SSRT Reaksiyon zamanı	periventsag	periventsol	Jukstaksag	jukstaksol	infratentsag	infratentsol
SSRT Reaksiyon zamanı	r	1						
	P							
periventsag	r	-0.278	1					
	P	0.210						
periventsol	r	-0.298	0.832(**)	1				
	P	0.178	<0.001					
jukstaksag	r	0.152	0.519(*)	0.396	1			
	P	0.499	0.013	0.068				
jukstaksol	r	0.067	0.613(**)	0.538(**)	0.910(**)	1		
	P	0.769	0.002	0.010	<0.001			
infratentsag	r	0.106	0.421	0.442(*)	0.264	0.273	1	
	P	0.640	0.051	0.040	0.236	0.219		
infratentsol	r	-0.192	0.395	0.407	0.130	0.154	0.710(**)	1
	P	0.393	0.069	0.060	0.564	0.494	<0.001	

Tablo 22: SSRT reaksiyon zamanının MS plak sayısı ile korelasyon analizi (\*\*= $p \leq 0.01$ , \*= $p < 0.05$ )

SSRT hata sayısı ile jukstakortikal sağ ve jukstakortikal solda pozitif korelasyon bulundu (Tablo 23)

		SSRThata	Periventsag	Periventsol	Jukstaksag	Jukstaksol	İnfratentsag	İnfratentsol
SSRThata	r	1						
	P							
Periventsag	r	0.244	1					
	P	0.273						
Periventsol	r	0.167	0.832(**)	1				
	P	0.457	<0.001					
Jukstaksag	r	<b>0.443(*)</b>	0.519(*)	0.396	1			
	P	<b>0.039</b>	0.013	0.068				
Jukstaksol	r	<b>0.461(*)</b>	0.613(**)	0.538(**)	0.910(**)	1		
	P	<b>0.031</b>	0.002	0.010	<0.001			
İnfratentsag	r	0.098	0.421	0.442(*)	0.264	0.273	1	
	P	0.666	0.051	0.040	0.236	0.219		
İnfratentsol	r	0.206	0.395	0.407	0.130	0.154	0.710(**)	1
	P	0.358	0.069	0.060	0.564	0.494	<0.001	

Tablo 23: SSRT hata sayısının MS plak sayısı ile korelasyon analizi (\*\*= $p \leq 0.01$ , \*= $p < 0.05$ )

Stroop interferansı ile MS plak sayıları arasında anlamlı korelasyon görülmedi (Tablo 24).

		Stroop interferansı	Periventsag	Periventsol	Jukstaksag	Jukstaksol	İnfratentsag	İnfratentsol
Stroop interferansı	r	1						
	p							
Periventsag	r	0.119	1					
	p	0.597						
Periventsol	r	0.061	0.832(**)	1				
	p	0.786	<0.001					
Jukstaksag	r	-0.048	0.519(*)	0.396	1			
	p	0.831	0.013	0.068				
Jukstaksol	r	0.013	0.613(**)	0.538(**)	0.910(**)	1		
	p	0.955	0.002	0.010	<0.001			
İnfratentsag	r	-0.028	0.421	0.442(*)	0.264	0.273	1	
	p	0.903	0.051	0.040	0.236	0.219		
İnfratentsol	r	0.090	0.395	0.407	0.130	0.154	0.710(**)	1
	p	0.690	0.069	0.060	0.564	0.494	<0.001	

Tablo 24: Stroop interferansının MS plak sayısı ile korelasyon analizi (\*\*= $p \leq 0.01$ , \*= $p < 0.05$ )

## 5. TARTIŞMA

Bilişsel bozulma MS hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir durumdur. Fiziksel bağımsızlık, günlük yaşam aktivitelerini sürdürme, semptom yönetimi, başetme, tedavi uyumu ve rehabilitasyon özellikle etkilenen alt gruplardır. Günlük yaşam aktivitelerini sürdürmekte önemli olan ince motor hareketler yine MS'de etkilenen bir alandır. Bu çalışmada mekansal dikkati değerlendiren "ÇBT", dikkat bozucuya direnci ve yürütücü işlevleri değerlendiren "Stroop Testi", sözel belleği değerlendiren "RAVLT", bilgi işleme hızını ve ince motor hareketlerin bilişsel bileşenini değerlendiren "SSRT" reaksiyon hızı, odaklanmış dikkati değerlendiren SSRT hata sayısı ve ince motor hareketlerin motor bileşenini değerlendiren "PVT" kullanılarak sözel beceriler, dikkat, ince motor hareketleri kapsayan geniş alanda bilişsel değerlendirme yapıldı. Bunun yanında bahsedilen bilişsel becerilerin, MS hastalığının şiddetini değerlendirmekte kullanılan EDSS skorları ve MRG'de yapılan ölçümlerle ilişkisine bakıldı.

Grup karşılaştırmalarına bakıldığında genel olarak MS hastalarında ince motor hareketlerde yavaşlama ve bir çok bilişsel alanda bozulma gözlemlendi. Hastalar ÇBT'de hafif bir sağ ihmal sergileyen normallerin aksine çok hafif bir sol ihmal gösterdi. Ayrıca MS hastaları kontrollere göre merkezden anlamlı olarak daha fazla uzaklaştı. Ancak merkezden sapma yönü ve miktarı doğrudan PVT sonuçları ile izdüşüm gösteren bir bulgu sunmadı. Hastalar kontrollere göre daha yavaş kalmışlardır ancak sağ sol ve birinci ikinci uygulamalardaki performanslar gruplar arasında paralellik gösterdi. PVT ile uyumlu bir şekilde hastalar SSRT performanslarında yavaşlık sergiledi. Ancak SSRT hata sayısına bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Stroop testi sonuçları stroop interferans değerleri alınarak değerlendirmeye sokuldu. İstatistiksel sonuca göre gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. RAVLT'deki tüm alt testlerde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi. MS hastaları belirgin olarak daha az sayıda kelime hatırlayabildi.

MS hastalığı şiddeti ile bilişsel işlevlerin ve ince motor becerilerin ilişkisini değerlendirmek için EDSS skorlarıyla test performansları Pearson korelasyon analizi

ile değerlendirildi. Analiz sonuçlarına göre EDSS skorlarıyla ÇBT 20 cm merkezden uzaklaşma mesafesi arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. EDSS skorlarıyla Stroop interferans arasında anlamlı ilişki gözlemlenmedi. RAVLT'nin tüm alt test sonuçlarıyla EDSS skorları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. EDSS skorları ile PVT performansı arasında negatif korelasyon bulundu. SSRT sonuçlarında ise SSRT reaksiyon zamanı ile EDSS skorları arasında pozitif korelasyon varken SSRT hata sayısı ile EDSS skorları ile anlamlı ilişki bulunmadı.

MRG incelemeleri ile uygulanan testlerin ilişkilerini değerlendirmek için her iki hemisferdeki jukstakortikal, periventriküler ve infratentorial bölgelerindeki MS plak sayısı ile test performansları Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. ÇBT, Stroop interferansı ve SSRT reaksiyon zamanı ile MS plak sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

RAVLT skorlarıyla sağ ve sol jukstakortikal bölge plak sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gözlemlendi.

Bunun dışında sol infratentorial bölge plak sayısı da RAVLT alt testleriyle negatif korelasyon gösterdi.

PVT performanslarıyla bakılan elin motor kontrolünü sağlayan hemisferde(kontralateral) periventriküler, jukstakortikal ve infratentorial bölgelerdeki MS plağı sayısının korelasyonuna bakıldığında sol jukstakortikal bölge MS plağı sayısı arttıkça sağ el PVT performansının düştüğü gözlemlendi ancak anlamlı bir ilişki sol el PVT performansları ile sağ hemisfer plak sayısı arasında saptanmadı.

SSRT hata sayısı skorlarıyla MS plağı analizinde SSRT hata sayısı ile jukstakortikal sağ ve jukstakortikal solda pozitif korelasyon bulundu.

Yapılan çalışmalarda MS hastalarında bilişsel işlevlerin bir çok alanında bozulma olduğu gözlemlendi. Bu çalışmanın sonuçlarına göre bilişsel işlevleri değerlendirmek için yapılan testlerin tamamında bozulma gözlemlendi. Ayrıca MS hastalığının şiddetinin artmasıyla test performanslarındaki bozulma belirginleşti.

Bizim çalışmamızda SSRT testi reaksiyon zamanı sonuçlarında gruplar arası fark tespit edilmiş, reaksiyon zamanının MS hastalarında belirgin olarak uzun olduğu

gözlendi. Reaksiyon zamanı eylem komutunun alınmasıyla eylemin yapılması arasında geçen süreyi yani bilgi işleme hızını temsil etmektedir. Görevin zorlaşmasıyla bilişsel yükün artması ve dolayısıyla mevcut bozukluğun daha da belirginleşmesi SSRT bilgi işleme hızını ölçmek için uygun bir test olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda karmaşıklık komponenti "sağ" ve "sol" olarak iki butondan doğru olana basma olarak eklendi. Bununla birlikte yaptığımız çalışmanın analizinde EDSS skorlarıyla SSRT reaksiyon zamanı arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Yani MS hastalığının şiddeti arttıkça bilgi işleme süresi uzamaktadır. Yine çalışmamızın sonucuna göre SSRT testi hata yapma sonuçlarına göre gruplar arasında ortaya çıkan fark anlamlı değildi. MS hastaları reaksiyon zamanı yani değerlendirme süreci daha uzun olmasına rağmen kontrol hastalarına benzer hata sayısına sahipti. Dolayısıyla reaksiyon zamanının hatayı azaltmaya dönük kompanzasyon çabasının bir sonucu olduğu düşünülebilir.

Bodling ve arkadaşlarının (54) MS hastalarıyla yaptıkları çalışmada SSRT sonucuna MS hastalarının reaksiyon sürelerinin anlamlı olarak uzun olduğu gözlenmiştir. Çalışma dizaynında zorlaştırılmaya gidildiğinde aradaki farkın büyüdüğü gözlenmiştir(54). Bizim çalışmamıza benzer bulunan bu sonuçlar MS hastalarının bilgi işleme süresinin uzadığı yani bilgi işleme performansının bozulduğu görüşünü desteklemektedir.

Hughes ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Sembol Rakam Modaliteleri testi ve Stroop testinin yanında basit, seri seçim(SSRT) ve semantik reaksiyon zamanlarını ölçen bir dizi bilgisayarlı batarya uygulanmıştır. SDMT ve Stroop testi " hızlı seri işleme testleri (RSPT) " olarak alınmıştır. Bu testlerin sonuçlarına göre SSRT de dahil olmak üzere tüm reaksiyon zamanlarında anlamlı yavaşlama tespit edilmiştir. Ancak çalışmanın değerlendirilmesinde RSPT'nin süreci ölçmek açısından daha anlamlı olduğu vurgulanmıştır (55). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de bu çalışmayla tutarlı olarak MS hastalarında SSRT reaksiyon zamanında artma dolayısıyla da bilgi işleme sürecinde yavaşlama tespit edildi.

Denney ve arkadaşlarının (56) MS hastalarıyla yaptıkları çalışmada ise SSRT kullanılmış zorlaştırma bileşeni olarak zamanlama faktörü eklenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde MS hastalarında reaksiyon zamanı daha uzun olduğu

görülmüştür. Ayrıca zamanlama faktörü işin içine girdiği zaman bu uzama daha da belirginleşmiştir (56). Yazarlar bizim çalışmamıza benzer olarak MS hastalarında bilgi işleme süresinin uzun olduğu, karmaşıklık arttıkça bu uzamanın daha da belirginleştiği sonucuna varmışlardır.

MS hastalarında bellek ilgili yapılan çalışmalarda genel olarak belleğin bozulduğu yönünde görüş bildirilmektedir(66,68,69,70,71,72,74). Yapılan çalışmalarda bellek RAVLT, yüz tanıma testi ve WMRS gibi testler uygulanmıştır. Bellek süreçlerinin işleyişi ve kontrolü tek bir merkezden kontrol edilmemektedir. Bellekle ilişkili birçok yapı birbirleriyle eşgüdümlü bir şekilde çalışır. Bu beyin bölgeleri arasında temporal lobun medial kısmındaki hipotalamus gibi yapılar, frontal lobun ventromedial ve dorsolateral bölgesi, bazal ganglionlar, serebellum ve talamusun medial dorsal çekirdeği sayılabilir. Hippokampal kompleks ve serebral korteksin değişik parçaları arasında yaygın nöroanatomik bağlantılar mevcuttur. Bu kompleksin başlıca görevi yeni bilgilerin depolanmasıdır. Belleğin açık (explicit), ifade edilebilir (declarative) ve episodik formuyla ilgilidir. Yeni olayları, kelimeleri, isimler ve yüzleri ve diğer bilgileri öğrenmemizi sağlar (119). Sağ ve sol hemisferde bulunan hipokampal korteksin işlevleri beynin genel organizasyonu ile uyumlu olarak farklılıklar göstermektedir. Sol taraftaki kompleks daha çok sözel bilgiler ile ilgiliyken sağ taraftaki kompleks daha çok yüzler, yönler, melodiler, uzamsal bilgi gibi sözel olmayan bilgiler ile ilgilidir. Belleğin deklaratif ve episodik süreçlerini değerlendirmek için kullanılan Weschler bellek ölçeği (Weschler memory scale-WMS-III) sözel bellek alt testleri ile MRG volümleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma hipokampusun bu süreçlerdeki özellikle sözel bellekteki rolünü desteklemektedir (120). Hippokampal kompleksin hasarı yeni bilgilerin uzun süreli depolamasında ve geri çağırma amacıyla edinilmesinde probleme yol açmaktadır(121). Bizim çalışmamızda MS hastalarında RAVLT'nin tüm alt formlarında bozulma olduğu, MS hastalarının kontrollere göre anlamlı olarak daha az kelime hatırladıkları gözlemlendi. Ayrıca yapılan analiz sonucu EDSS skorları ile RAVLT performansı arasında negatif korelasyon olduğu, hastalık şiddeti arttıkça hatırlanan kelime sayısının azaldığı saptandı. Bunun yanında RAVLT alt test skorlarıyla sol infratentorial bölge, sağ ve sol jukstakortikal bölge, plak sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gözlemlendi.

Scherer ve arkadaşlarının (68) yaptıkları çalışmada MS hastalarına PASAT, SDMT yanında belleği değerlendirmek için yüz tanıma testi, kullanılarak bakılan bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde MS hastaları sağlıklı kontrollere göre her üç testte de başarısız bulunmuştur. Çalışmanın yorumunda sözel ve uzaysal bellek ile ilgili güçlükler nedeniyle yüz tanıma testinde MS hastalarında performans düşüklüğü olduğuna dikkat çekilmiştir (68).

Schulz ve arkadaşlarının (70) yaptığı bir başka çalışmada MS hastalarına uygulanan basit ve odaklanmış reaksiyon zamanı, RAVLT, ve yürütücü işlev testlerinde bozulma olduğu gözlenmiştir. Bu bozukluklar, EDSS ile değerlendirilen yetersizliğin artmasıyla ve progresif karakterli klinik formlarda kötüleşirken depresyonun şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Yazarlar işlem hızı ve bellek bozukluklarının hastalığın erken dönemlerinde de görülebileceğini belirtmişlerdir (70). Çalışmamızın sonuçlarında bu çalışmaya benzer olarak MS hastalarındaki bellekteki anlamlı bozulmanın yanında hastalık şiddetiyle de ilişki saptandı. Depresyon etkisini dışlamak amacıyla çalışmamızda hem MS hasta grubu hem de kontrol grubu için klinik olarak depresif bozukluk tanısı olmayan hastalar alındı. Beck depresyon ölçek skorları arasında da anlamlı fark bulunmadı.

Demers ve arkadaşlarının (72) yaptıkları bir çalışmada Prospektif ve Retrospektif Bellek Anketi, restrospektif belleği değerlendirmek için RAVLT ve yürütücü işlevler için bir dizi test uygulanmıştır. Çalışma sonucuna göre MS hastaları ve sağlıklı kontroller arasında RAVLT ve diğer tüm testlerde anlamlı fark bulunmuş ancak orta ve ileri şiddetteki MS hastalarında Prospektif ve Retrospektif Bellek Anketinde anlamlı fark bulunmamıştır(72). Bu çalışma sonuçlarının bizim çalışmamızdan farkı bilişsel bozulmanın hastalık şiddetinin artışı ile doğrusal bir ilişkinin bulunmamasıdır. Bunun nedeni Demers ve arkadaşlarının katılımcıların hastalık şiddetinin sınırlı tutmaması ve dolayısıyla orta ve ileri şiddetteki MS'de bilişsel bozulma farkının ortadan kalkması olabilir.

Garcia ve arkadaşlarının (69) yaptıkları çalışmada MS hastalıkları ve sağlıklı kontrollere bellek değerlendirilmesi için RAVLT ve WMRS, yürütücü işlevler içinse Stroop, TMT ve Wisconsin kart tanıma testi uygulanmıştır. Bu çalışmada yürütücü işlevler açısından anlamlı bir bilişsel bozulma saptanırken bellek testlerinde

RAVLT'nin karmaşık alt bölümünde geri çağırma hariç anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Yazarlar tarafından bu bozulma da yürütücü işlevlerin bozulmasından kaynaklandığı şeklinde yorumlanmıştır (69). Bizim çalışmamızda RAVLT'de MS hastaları ile kontrol grubu anlamlı fark görüldü. Ayrıca RAVLT sonuçları MS hastalık şiddetiyle negatif korelasyon gözlemlendi. Ancak bizim çalışmamızda Stroop test performansı için gruplar arası fark anlamlı değildi. Bu farklılık bize MS hastalarında yürütücü işlevlerden bağımsız bir bellek bozukluğu olabileceğini de düşündürmektedir.

Yapılan araştırmalarda MS'i olan bireylerde karmaşık dikkat görevlerinde bozulma olduğu gösterilmiştir. Zihinde bilgiyi tutma ve değiştirme kapasitesinin azaldığı bu durumun sıklıkla çalışma belleğinin ya da yürütücü dikkatin işlevlerindeki bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (64). Birden fazla süreci içeren dikkat pek çok nöral sisteme yayılır ve bellek, bilinç, uyanıklık, tetikte olmayla iç içedir. Dikkati sağlayan nöral ağlar beyinde yaygın yerleşmiştir ve prefrontal korteks, parietal korteks, singulat girus (bunlar birbiriyle karşılıklı bağlantıları yoğun olan alanlardır), amigdala, hipokampus gibi limbik yapılar, bazal gangliyonlar, talamus, retiküler formasyon ve serebellumu içerir. Serebellumun dikkatteki önemi üzerinde son yıllarda oldukça fazla durulmaktadır, motor kontrol ve inhibisyonu düzenlemesinin yanı sıra serebellum yürütücü işlevler de dahil bilişsel süreçlerde rol oynar. Bazal gangliyonlar yürütücü işlevlerde gerekli devrelere katılırlar. Singulat korteks motivasyon ve yanıtları seçme ve baskılama da önemli rol oynar. Lateral prefrontal ve parietal korteks dikkatin sürdürümü ve yönlendirilmesinde rol oynar. Parietal lob ve superior temporal sulkus uyarının hedeflenmesine yardımcı olan alanlardır. Beyin sapı retiküler aktive edici sistem ve özellikle talamik çekirdekler dikkatin tonunu düzenler ve engelleyicileri filtre eder. Superior ve temporal kortekslerin ve korpus striatumun dikkatin odaklanması, dış parietal ve korpus striatal bölgelerin motor yürütücü işlevlerde, hipokampusun kodlamada, dorsolateral prefrontal korteksin dikkatin odaklanması, kaydırılması ve çalışma belleği de dahil planlama ve yürütücü işlevlerde önemli olduğu bildirilmiştir(122,123). Bizim çalışmamızda ise Stroop testi performansında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca SSRT'nin hata sayısı bileşeni analiz edildiğinde grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak SSRT hata sayısı ile jukstakortikal sol ve sağdaki MS plak sayısı



ile pozitif korelasyon saptandı. Yani SSRT hata sayısı fazla olanlarda bu bölgelerdeki plak sayısının daha fazla olduğu gözlemlendi. Bu bölgelerin dikkat için önemli olan bölgelerin bağlantıları üzerinde olması olasıdır. Bu bulgu literatürle uyumludur.

Bodling ve arkadaşlarının (54) yaptıkları bir çalışmada MS ve sağlıklı kontrollere SSRT, RAVLT yanında Stroop testi uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre MS hastalarında cevap verme MS süresinde belirgin yavaşlama ve cevaplar arasında tutarsızlık, hata tespit edilmiştir. Yazarlar MS hastalıklarındaki cevap süresindeki uzamanın öncelikle bilgi işleme hızındaki yavaşlamaya işaret ettiği ancak bununla birlikte bir dikkat bozulmasının da olduğu yorumunu yapmışlardır (54). Bizim çalışmamızda da MS hastalarında SSRT reaksiyon zamanının uzun olması ile birlikte Stroop testinde ve SSRT hata sayısında fark olmaması dikkatten çok bilgi işleme sürecinde bir bozulma olduğuna işaret etmektedir.

De Sonneville ve arkadaşları (77) tarafından yapılan kontrollü bir çalışmada MS hastaları ve kontrol katılımcıları odaklanmış, bölünmüş, sürdürülen dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendirmek üzere tasarlanmış bir batarya kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar MS hastalarında değerlendirilen tüm dikkat alanlarında anlamlı bozukluklar olduğunu göstermiştir(77).

Dikkatin mekana yöneltilmesi, sağ hemisfer lezyonlarında zedelenir. Nasıl sol hemisfer dile ilişkin becerilerde baskın rol oynuyorsa, sağ hemisfer de dikkatin mekana yöneltilmesinde baskındır. Sol hemisfer dikkatin yalnızca sağ mekan yarısına yöneltilmesinde rol oynar; sağ hemisfer ise hem sol hem de sağ mekan yarısına dikkatin yönlendirilmesini düzenler. Bu nedenle sol hemisfer lezyonlarında mekansal dikkat bozulmadığı halde, sağ hemisfer lezyonlarında dikkatin sol mekan yarısına yöneltilmesi zedelenir. Böyle hastalar, önlerindeki şekli kopya edecekleri zaman, yalnızca sağ yarısını çizip sol yarısını ihmal edebilirler, bir saat çizecekleri zaman saatin sol yarısını boş bırakabilirler. “İhmal fenomeni” denilen bu olgu, hastanın, yazılı cümlenin yalnızca sağ yarısını okuması, ya da kendisi yazı yazarken sayfanın sol yarısını kullanmaması şeklinde de kendini gösterebilir. Sol mekan ihmali olan hasta, çizgileri ortadan böldüğünü düşünerek sağ uca yakın bir yerden bölecek ve solda sağa kıyasla daha uzun bir yer bırakacaktır (78,79). ÇBT, beyin

hasarlarına bağlı olarak ortaya çıkan ihmal sendromunda ihmali, sağlıklı bireylerde ise sağ alanın ihmali olarak tanımlanan “yalancı ihmal” olgusunu göstermek için kullanılan bir testtir (103). Güneş ve arkadaşları tarafından testin kağıt formunun test-yeniden test güvenilirliği genç erişkinlerde çalışılmıştır. Test uygulanan 52 deneğin her iki el ortalamaları, sol alanda sunulan çizgilerin orta noktanın anlamlı olarak soluna doğru bölündüğünü göstermiştir. Buna fizyolojik ihmal denilmektedir (103). Bizim çalışmamızda tüm katılımcılar sağ ellerini baskın olarak kullanmaktaydı. Kontrol grubundaki katılımcılar sola lateralize olmasına rağmen MS hastalarının sağa lateralize olduğu gözlemlendi. Ayrıca MS hasta grubunda çizgi uzunluğu arttıkça merkezden sapmanın anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi. ÇBT 20 cm.lik alt testinde MS hastaları anlamlı olarak merkezden daha fazla uzaklaştığı görüldü. ÇBT 20 cm testi EDSS ile pozitif korelasyon saptandı. Yani uzun çizgilerde hastalık şiddeti arttıkça merkezden sapma artmaktadır. Bu MS hastalarının kısa çizgiler ve/veya dar alandaki mekana yönelik dikkat bozulmasını kompanze edebilmesine rağmen çizgi uzadıkça/alan genişledikçe kompanzasyon mekanizmasının yeterli olmadığını ve bozulmanın daha belirgin bir şekilde ortaya çıktığını göstermektedir. Ancak çalışmanın sonuçlarında herhangi bir bölgedeki MS plak sayısı ile ÇBT performansı arasında bir korelasyon saptanmadı. Bütün bu ÇBT verisi bize, hastaların dikkatin uzaysal dağılımında normallerden bir farklılık gösterdiğini (ihmalin yön değiştirdiğini) ve çizgi uzadığında hastalık şiddetinin artmasıyla hastalarda farkın barizleştiğine işaret etmektedir.

Gilad ve arkadaşlarının (80) yaptığı çalışmada ÇBT, rastgele şekil iptal testi uygulanmış ve beyin MRG ile korelasyonuna bakılmıştır. ÇBT sonucuna göre MS hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak sağa lateralizasyon olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca rastgele iptal testinde MS hastalarında sol tarafta yüksek oranda hata oranları saptanmıştır. Bu testler MRG ile değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (80). Bizim çalışmamızda da MS grubundaki hastalarda kontrollerin aksine sağa lateralizasyon olduğu gözlemlendi. Ayrıca ÇBT 20 cm alt testinde EDSS ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Yani hastalık şiddeti arttıkça merkezden sapma artmaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre tüm ölçümlerde MS hastalarının daha başarısız olması MS hastalarında global bir bilişsel işlev bozukluğuna işaret etmektedir.

Ayrıca yapılan ölçümlerin EDSS skorlarıyla ilişkisi MS hastalığının şiddetinin bilişsel işlevlerdeki bozucu etkisi olduğuna yönelik destekleyici bir bulgudur. MRG çalışma sonuçlarını temel olarak değerlendirdiğimizde ise MS'in global anlamda bilişsel işlevleri bozmakla birlikte hastalık işlevin baskın olduğu noktada kendini daha fazla hissettirdiği gözlenmektedir. Yani MS plağının söz konusu olan bilişsel işlevin izdüşümü olan hemisferde ve bölgede olmasıyla bozukluk daha ön plana çıkmaktadır. RAVLT'deki özellikle sol hemisferdeki plak sayısının sayısı ile olan negatif korelasyonu bu durumu desteklemektedir ve literatürle de uyumludur. SSRT hata sayısının her iki hemisferdeki juskortikal bölgedeki MS plak sayısı ile pozitif korelasyonu dikkatin sağ hemisfer baskın olmak üzere her iki hemisferle de yürütüldüğüne ilişkin olan literatür bilgisi ile uyumlu bir bulgudur. Bunun yanında MRG sonuçlarıyla anlamlı ilişki gözlenmemesine rağmen ÇBT'de MS hastalarında sağ lateralizasyonun gözlenmesi bize dikkatte baskın sağ hemisferdeki demyelizan süreci işaret etmektedir.

İnce motor hareketler küçük kas gruplarının koordine çalışmasıyla yürütülen hareketler olarak tanımlanabilir. Yapılan erken dönem bir çalışmada primer motor alanın (M1) basit istemli hareketler için genel ana yönetici olduğu ve premotor alanın yardımcı olduğuna yönelik sonuçlar elde edilmiştir (124). Son dönemde yapılan hareketle ilgili bir fonksiyonel MRG (fMRG) çalışmasında ise PVT esnasında M1'de aktivasyon artışı kaydedilmesine rağmen motor hareketin düşünülmesi durumunda bu aktivasyonun anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (125). Hareketin planlanması, başlatılması, düzenlenmesi, motor öğrenme, bimanuel koordinasyon gibi görevlerin M1 dışındaki premotor alan, suplementer motor alanın(SMA), serebellum, bazal ganglionlar gibi diğer beyin alanlarıyla ilişkili olduğunu düşündüren çalışma sonuçları mevcuttur. Brooks ve arkadaşlarının (126) yaptığı bir hayvan çalışmasında premotor alanı ve SMA'sı hasarlanmış ratlar ve kontroller düzenli sırayla gelen ışıklı uyaran şeklinde dizayn edilmiş motor öğrenme düzeneğine sokulmuştur. Testin sonucuna göre premotor alanı ve SMA'ı hasarlanmış ratlarda motor öğrenmenin bozulduğu, ışıklı uyarana tepki verme süresinin uzadığı ve yanlış tepkinin arttığı gözlenmiştir. Çalışmanın yorumu hasarlanan bu alanların motor öğrenme için birincil alanlar olabileceği şeklinde yapılmıştır. MS'de ince motor hareket yavaşlamasını inceleyen çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Longstaff ve arkadaşları(100) MS hastaları ve kontrol grubuna ince motor hareket değerlendirmek amacıyla grafik tablet üzerine spiral çizme çalışması uygulamışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre MS hastalarının anlamlı olarak spirali daha yavaş çizdiği, kalemle daha az basınç uyguladıkları ve ideal trajeksiyondan daha fazla saptıkları gözlenmiştir. Yazarlar tarafından bu sonuçlar MS hastalarındaki ince motor hareket bozulmasının göstergesi olarak yorumlanmıştır (100). Bizim çalışmamızda hem pür motor bir test olan PVT performansında hem de ince motor hareketin bilişsel bileşenini yansıtmaya olan SSRT performansında gruplar arasında anlamlı fark bulundu. MS hastaları sağlıklı kontrollere göre daha yavaştı; SSRT reaksiyon süresi daha uzundu ve PVT vuru sayısı daha azdı. Bu sonuçlardan yola çıkarak MS hastalarında ince motor hareket performansında bozulma olduğu, bu bozulmanın hem bilişsel hem de motor süreçlerden kaynaklandığı söylenebilir. Ayrıca EDSS skorları ile PVT performansı arasında negatif korelasyon, SSRT reaksiyon zamanı ile EDSS skorları arasında pozitif korelasyon bulundu. Yani hastalık şiddeti arttıkça PVT vurusu sayısı azalmakta ve SSRT reaksiyon süresi artmaktadır. Dolayısıyla MS hastalık şiddeti arttıkça ince motor hareket becerilerindeki bozulmanın belirginleştiği söylenebilir. Bunun yanında PVT performansı ile bakılan elin motor kontrolünü sağlayan hemisferde (kontralateral) periventriküler, jukstakortikal ve infratentorial bölgelerdeki MS plağı sayısının korelasyonuna bakıldığında sol jukstakortikal bölge MS plağı sayısı arttıkça sağ el PVT performansının düştüğü gözlemlendi ancak anlamlı bir ilişki sol el PVT performansları ile sağ hemisfer plak sayısı arasında saptanmadı. Bu sonuç MS plaklarının oluşturduğu motor problemin işlev yükü/sorumluluk belirginleştikçe daha görünürleştiğine işaret etmektedir. Yine motor alanların bazal ganglionlar, serebellum gibi motor koordinasyonda rol oynayan alanlarla iletişim kusuru ve bunun nöropsikolojik yansımaya işaret eden bu durumun mevcut literatürle uyumlu bir bulgu olduğu belirtilebilir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma MS hastalarında gözlenen bilişsel işlevlerdeki ve ince motor hareket becerilerindeki bozulmayı spesifik testlerle ortaya koymaktır. Bu çalışma için ÇBT, SSRT, Stroop testi, RAVLT, PVT kullanılmış, MRG bulgularıyla korelasyonuna bakılmıştır. Çalışma sonuçları dikkatin mekansal yönelimi, bilgi işleme süresi, sözel bellek gibi bilişsel alanlarda bozulma mevcuttur. Ayrıca ince motor hareket becerilerinin hem bilişsel hem motor alanında bozulma olduğu saptanmıştır. MRG bulguları ile bozulan işlevler arasında saptanan anlamlı ilişkiler, bilişsel işlevlerin nöroanatomik lokalizasyonları hakkında fikir vermektedir. Hastalığın şiddeti ve MS plağının lokalizasyonu bu bozulmanın belirgin bir şekilde ortaya çıkması üzerinde etkili olmaktadır. Bu açıdan bakıldığında test esnasında uygulanacak fonksiyonel MRG ya da olaya ilişkin potansiyel monitörizasyonu hem bilişsel işlevlerin hem de ince motor hareket becerilerin nöroanatomik lokalizasyonunu hakkında bilgi vermesi yanında görüntüleme sonuçları ile hastalık esnasında oluşabilecek bilişsel yetmezlik hakkında da bilgi verebilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Adams and Victor's, Multipl Skleroz Principles of Neurology. 9.baskı. Çev.Ed: Emre M s.874-903, Günes Kitapevi, Ankara, 2011.
- 2- Bradley Neurology in Clinical Practice 5.Baskı Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları Çev.Ed.Tan E.-Özdamar S.E s.1583-1615Veri Medikal Yayıncılık.İstanbul 2008
- 3- Rowland PL. Meritt's Textbook of Neurology, Eleventh Edition, Multiple Sclerosis Section XIX., Chapter 134: 941-962,2008.
- 4- Tunalı G. Epidemiyoloji.Türkiye Klinikleri Nöroloji; Multipl Skleroz Özel Sayısı 3(2):161-164,2004.
- 5- Gilroy J. Basic Neurology, Multipl Skleroz (Çev.Ed: Karabudak R) s.199-219, Günes Yayınevi, 3.baskı Ankara, 2002.
- 6- Altıntaş A. Multipl Skleroz'un İmmunopatogenezi ve Patolojisi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2(2):1-8.
- 7- Mrass P,WeningerW, İmmun cell migration as ameans to control immune privilege: lessons from the CNS and tumors. Immunol Rev 2006;213:195-212.
- 8- McFarland Hf, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated Picture of autoimmunity.Nature Immunology 2007;8(9):913-9.
- 9- Man S, Ubogu EE. Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system:a few new twists on an old tale. Brain Pathol 2007 ; 17(2):243-50
- 10- Bar- Or A. The immunology of multiple sclerosis. Sem Neurol 2008;28(1):29-45
- 11- Dittel BN. CD4 T cells:balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. Brain Behav Immun 2008;22(4):421-30
- 12- İdiman E. Multipl Skleroz'un İmmunopatogenezi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 3(2): 171-176 , 2004.

- 13- Simon JH, Kinkel RP, Jacobs L, Bub L, Simonian N. A Wallerian degeneration pattern in patients at risk for MS. *Neurology*; 47: 694-706,2000.
- 14- Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis current pathophysiological concepts. *Laboratory Investigation* 81:263-281, 2001.
- 15- Randall Schapiro. *Managing the symptom of multiple sclerosis*. 4th ed. Canada: Demos Medical Publishing Inc; 2006
- 16- McDonnell GV. Clinical Features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. *Multiple sclerosis for the Practicing Neurologist*. 1ed. Vancouver: World Federation Of Neurology; 2009 p.7-18
- 17- Altıntaş A. Multipl Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(2):9-14.
- 18- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(13):938-52.
- 19- Demirkıran M, Sarıca Y, Uğuz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 2006;12(2):209-14.
- 20- Walter G, Bradley, Robert B, Daroff, Gerald M, et al. *Neurology in Clinical Practice*. In: Michael J. O'Leary, David M. Dawson (eds), *Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System* (3rd ed). Woburn: Butterworth-Heinemann, 2000. pp. 1431-65.
- 21- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.
- 22- Aaron EM, Fred DL, Patricia KC. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice* (First ed). London: Taylor & Francis Group; 2003. 103-29.

- 23- Rowland LP. Multiple Sclerosis. In: Miller JR (ed). Merritt's Neurology. 10th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 773-92
- 24- İdiman E, Turan ÖF. Demiyelinizan hastalıklar. Oğul E (editör). Klinik Nöroloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel & Güneş; 2002. 159-85.
- 25- Grimaud J, Barker GJ, Wang L, et al. Correlation of magnetic resonance imaging parameters with clinical disability in multiple sclerosis: a preliminary study. J Neurol. 1999;246:961-7.
- 26- Karabudak R. Evaluation of MR Imaging in the Diagnosis of Multiple Sclerosis Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Ankara Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2(2):45-9
- 27- Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. Pharmacol Ther. 2006;110:35-56.
- 28- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50:121-7.
- 29- Clanet M, Berry I. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 1998;11:299-303.
- 30- Berry I, Ranjeva JP, Manelfe C, et al. MRI visualization of multiple sclerosis lesions. Rev Neurol 1998;154:607-17
- 31- Arnold DL, Riess GT, Matthews PM, et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. Ann Neurol. 1994;36:76-82.



32- Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, Aubin-Faubert PS, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:161–66.

33- Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology* 1992;42:1291–95

34- Benedict RH , Weinstock-Guttman B, Fishman I, et al. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004;61:226–30

35- Tekok-Kilic A, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, et al. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007;36:1294–3000.

36- Hohol MJ, Guttman CR, Orav J. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997;54:1018–25.

37- Pelletier J, Suchet L, Witjas T, et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapse-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58:105–11

38- Schumacher GA, Bebe G, Kubler RF. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of New York Academy of Science* 122:522-568,1965.

39- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria

for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*;13(3):227-231,1983.

40- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 38(12): 1822-1825,1988.

41- Barkhof F, Filippi M, Miller DH. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*;120:2059-69, 1997

42- Tinnore M, Rovira A, Martinez M. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiology* 21:702-706, 2000

43- McDonald I, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van der Noort S, Weinschenker BY and Wolinsky JS. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1):121-127,2001.

44- Jambor, K. L. Cognitive functioning in multiple sclerosis. *British Journal of Psychiatry*, 1969/ 115(524), 765–775

45- Mitchell AJ, Benito-Leo´n J, Gonza´lez JM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol* 2005; 4:556–566.

46-Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2011 Jun;24(3):244-9. doi: 10.1097/WCO.0b013e328346a43b.

47- Honarmand K, Akbar N, Kou N, Feinstein A. Predicting employment status in

- multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *J Neurol* 2011; 258:244–249.
- 48- Morrow SA, Weinstock-Guttman B, Munschauer F, et al. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. *Mult Scler* 2009; 15:998–1005.
- 49- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:1139–1151.
- 50- Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008; 267:100– 106
- 51- Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, et al. Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73:498–503.
- 52- Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20:967–981.
- 53- Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol* 2007; 57:193–202.
- 54-Bodling AM, Denney DR, Lynch SG. Individual variability in speed of information processing: an index of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychology*. 2012 May;26(3):357-67.
- 55-Hughes AJ, Denney DR, Lynch SG. Reaction time and rapid serial processing measures of information processing speed in multiple sclerosis: complexity, compounding, and augmentation. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011 Nov;17(6):1113-21.

56-Denney DR, Gallagher KS, Lynch SG. Deficits in processing speed in patients with multiple sclerosis: evidence from explicit and covert measures. *Arch Clin Neuropsychol* 2011; 26:110–119.

57- Papadopoulou A, Müller-Lenke N, Naegelin Y, Kalt G, Bendfeldt K, Kuster P, Stoecklin M, Gass A, Sprenger T, Wilhelm Radue E, Kappos L, Penner IK. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Mar 4.,

58- Ozakbas S, Kaya D, Idiman E. Early onset multiple sclerosis has worse prognosis than adult onset multiple sclerosis based on cognition and magnetic resonance imaging. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:563989.2012 Nov 7.

59-Nocentini U, Bozzali M, Spanò B, Cercignani M, Serra L, Basile B, Mannu R, Caltagirone C, De Luca J. Exploration of the relationships between regional grey matter atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav*. 2012 May 15.

60-Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012 Jan;259(1):139-46.

61-Rodgers JD, Tjaden K, Feenaughty L, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Influence of cognitive function on speech and articulation rate in multiple sclerosis, *J Int Neuropsychol Soc*. 2013 Feb;19(2):173-80.

- 62-Yu HJ, Christodoulou C, Bhise V, Greenblatt D, Patel Y, Serafin D, Maletic-Savatic M, Krupp LB, Wagshul ME. Neuroimage. Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. 2012 Feb 15;59(4):3713-22.,
- 63-Feinstein A, Lapshin H, O'Connor P Looking anew at cognitive dysfunction in multiple sclerosis: the gorilla in the room. *Neurology*. 2012 Sep 11;79(11):1124-9
- 64- Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007;14: 919–927.
- 65- Karakaş S. Kognitif Nörobilimler. 8.baskı. Ankara. MN Medikal & Nobel; 2008: 4-30.
- 66- Thornton AE, Raz N, Tucker KA. Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 395-409.
- 67- Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis An overview. *J Neurol* 2006; 253 (1): 10–15.
- 68- Scherer P, Penner IK, Rohr A ve ark. The faces symbol test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Multiple sclerosis* 2007;13: 402-411.
- 69-Cerezo García M, Martín Plasencia P, Aladro Benito Y, Balseiro Gómez JJ, Rueda Marcos A. Executive function and memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psicothema*. 2009 Aug;21(3):416-20
- 70- Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple Sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: 1002–1010.

71- Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2001 Jan;14(1):32-44.

72- Demers M, Rouleau I, Scherzer P, Ouellet J, Jobin C, Duquette P. Impact of the cognitive status on the memory complaints in MS patients. *Can J Neurol Sci.* 2011 Sep;38(5):728-33.

73- Seinela A, Hamalainen P, Koivisto M, Ruutiainen J. Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2002; 198: 79-85.

74- Kenealy PM, Beaumont JG, Lintern TC, Murrell RC. Autobiographical memory in advanced multiple sclerosis: assessment of episodic and personal semantic memory across three time spans. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002 Sep;8(6):855-60.

75- Karadayı H. Multiple Sklerozu Olan Hastalarda Bilişsel İşlevlerin Nörolojik ve Psikiyatrik Değişkenlerle İlişkisi. Uzmanlık Tezi. 2011

76- Nebel K, Wiese H, Seyfarth J ve ark. Activity of attention related structures in multiple sclerosis. *Brain Res* 2007; 1151: 150-160.

77- De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IEW ve ark. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1751-1765.

78- Öktem Ö, Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik Değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi* 1994 ; 9 (33), 33-44

- 79- Weintraub S. Neuropsychological Assessment of Mental State. İçinde: Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. M.M. Mesulam (Ed). 2. Baskı, Oxford University Press, New York, 2000
- 80- Gilad R, Sadeh M, Boaz M, Lampl Y. Visual spatial neglect in multiple sclerosis. *Cortex*. 2006 Nov;42(8):1138-42.
- 81- Winkelmann A, Engel C, Apel C, Zettl UK. Cognitive impairment in Multiple Sclerosis. *J Neurol* 2007; 254 (2): 35-42.
- 82- Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2006; 44: 1166-1174.
- 83- DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 2002;17(1): 23-29.
- 84- Vowels LM, Gates GR (1984) Neuropsychological findings. In: Simons AF (ed) *Multiple sclerosis: psychological and social aspects*. London: Heinemann, pp 82-90
- 85- Jonsson A, Andresen J, Storr L ve ark. Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: A 4-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 245: 77-85.
- 86- Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Lloyd D (1984) Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 41:625-631
- 87- Jennekens-Schinkel A, Laboyrie PM, Lanser JBK, van der Velde EA (1990) Cognition in patients with multiple sclerosis. After four years. *J Neurol Sci* 99:229-247

- 88- Barco AN, López MPS, Ribal JB, Pérez TO, Pérez MÁH. Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas. *Psicothema* 2008;20:583-588.
- 89- Laatu S, Revonsuo A, Hamalainen P ve ark. Visual object recognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001; 185: 77-88.
- 90- Kılıçaslan E.H., Koçak O.M., Major Depresif Bozukluğu Olan Hastalarda İnce Motor Hareket Becerilerindeki Bozulmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Kırıkkale 2012
- 91- Lezak M.D. *Neuropsychological Assessment* 2004
- 92- Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Eighth Edition*. Güneş Kitabevi 2007 S: 1068-1093
- 93- Ronald C. Kessler Ph. D. Maureen Fulchiero Gordon M.D. Normal Çocuk gelişimi Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Eighth Edition*. Güneş Kitabevi 2007 S:3018-3034
- 94- Hoffstaedter F, Sarlon J, Grefkes C, Eickhoff SB. Internally vs. externally triggered movements in patients with major depression. *Behav Brain Res*. 2011 Nov 28;228(1):125-132.
- 95- Hueng TT, Lee IH, Guog YJ, Chen KC, Chen SS, Chuang SP, Yeh TL, Yang YK. Is a patient-administered depression rating scale valid for detecting cognitive deficits in patients with major depressive disorder? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 Feb;65(1):70-6.
- 96- M.P.B.I. Pier, W. Hulstijn, B.G.C. Sabbe. No psychomotor slowing in fine motor tasks in dysthymia. *Journal of Affective Disorders* 83 (2004) 109–120



97- M.P.B.I. Pier, W. Hulstijn, B.G.C. Sabbe. Differential patterns of psychomotor functioning in unmedicated melancholic and nonmelancholic depressed patients. *Journal of Psychiatric Research* 38 (2004) 425–435

98-Hans-Leo Teulings, Jose´ L. Contreras-Vidal, George E. Stelmach, and Charles H. Adler Parkinsonism Reduces Coordination of Fingers, Wrist, and Arm in Fine Motor Control *Experimental Neurology* 146, 159–170 (1997)

99- M.P.B.I. Pier, W. Hulstijn, B.G.C. Sabbe Psychomotor retardation in elderly depressed patients *Journal of Affective Disorders* 81 (2004) 73–77

100-Longstaff MG, Heath RA. Spiral drawing performance as an indicator of fine motor function in people with multiple sclerosis. *Hum Mov Sci.* 2006 Oct;25(4-5):474-91. Epub 2006 Jul 21.

101- Roelofs A. Goal-referenced selection of verbal action: modeling attentional control in the Stroop task. Source Max Planck Institute for Psycholinguistics, Nijmegen, the Netherlands. *Campbell's Psychiatric Dictionary*. 8th ed.

102- Rosenberg SJ, Ryan JJ, Prifitera A. Rey Auditory-Verbal Learning Test performance of patients with and without memory impairment.. 1984 ;40;785-7.

103- E Güneş, E Nalçacı, C Kalaycıoğlu, M Çiçek, F Kara Çizgi bölme testi ve test-tekrar test güvenilirliği *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi*, 2002; 10:33-40.

104- Bowers D, Heilman KM. Pseudoneglect: effects of hemispace on a tactile line bisection task. *Neuropsychologia*. 1980;18(4-5):491-8.

- 105- Bisiach E., Capitani E., Colombo A., Spinnler H. Halving a horizontal segment: a study on hemisphere-damaged patients with cerebral focal lesions. *Schweiz Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr.*, 118: 199-206. 1976
- 106- Jewell G., McCourt M.E., Pseudoneglect: a review and meta analysis of performance factors in line bisection tasks. *Neuropsychologia*, 38: 93- 110. 2000
- 107- Jewell G., McCourt M.E., Pseudoneglect: a review and meta analysis of performance factors in line bisection tasks. *Neuropsychologia*, 38: 93- 110. 2000
- 108- Nalçacı E., Çiçek M., Kalaycıoğlu C., Çizgi bölme testi esnasında beyin aktivitesinin kantitatif EEG ile incelenmesi. SBAG- 1884, TÜBİTAK, Sağlık Bilimleri Grup Başkanlığı, Ankara.2000
- 109- E.M. Robertson The serial reaction time task: implicit motor skill learning *J. Neurosci.* 2007; 27: 10073–75
- 110- Giovannoni G, van Schalkwyk J, Fritz VU, Lees AJ. Bradykinesia akine-sia in co-ordination test (BRAIN TEST): an objective computerised assessment of upper limb motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67 :624–29.
- 111- Acreneaux JM, Kirkendall DJ, Hill SK, Dean RS, Anderson JL. Validity and reliability of rapidly alternating movement tests. *Int J Neurosci* 1997; 89:281–6.
- 112- Jobbagy A, Harcos P, Karoly R, Fazekas G. Analysis of finger-tapping movement. *Journal of Neuroscience Methods* 141 2005; 29–39.
- 113- Cheng YQ, Xu J, Chai P, Li HJ, Luo CR, Yang T, Li L, Shan BC, Xu XF, Xu L. Brain volume alteration and the correlations with the clinical characteristics in drug-naive first-episode MDD patients: a voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett.* 2010; 480:30-4

- 114- Beck AT. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4:561-71
- 115- Guy W. Clinical Global Impressions: ECDEU Assessment Manual for Pharmacology, revised edition. Rockville, MD: National Institute of Mental Health
- 116- Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliği üzerine bir çalışma. Psikoloji Dergisi 1988; 6; 118-126. H, Dept. of Health, Education and Welfare Publication (ADM) 1976; 218-22.
- 117- Sibel Kılınç ve ark. Türkiye'de Klinikte Kullanılan Depresyon Değerlendirme Ölçekleri Depression Rating Scales Used in Clinical Practice in Turkey Dirim Tıp Gazetesi 2011; yıl: 86 sayı: 1; 39-47
- 118- Ulusoy, M. Şahin, N.H. & Erkmen, H. (1998). Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly
- 119- Greene JD, Hodges JR, Baddeley AD. Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. Neuropsychologia. 1995 Dec;33(12):1647-70.
- 120- Griffith HR, Pyzalski RW, Seidenberg M, Hermann BP. Memory relationships between MRI volumes and resting PET metabolism of medial temporal lobe structures. Epilepsy Behav. 2004 Oct;5(5):669-76.
- 121- Mesulam MM. A plasticity-based theory of the pathogenesis of Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci. 2000;924:42-52. Review
- 122- Hechtman L, McGough JJ. Dikkat Eksikliği Bozuklukları. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Çev: Öner Ö, Aysev A.). Aydın H, Bozkurt A. (Editörler)., 8.baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 2007; 3183-3205.,

123- Doyle BB. Understanding and Treating Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 1st Ed., Washington, London, American Psychiatric Publishing. 2006;1-31

124- Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. *Brain* 1998;121:1695–1709.

125- Berman BD, Horovitz SG, Venkataraman G, Hallett M. Self-modulation of primary motor cortex activity with motor and motor imagery tasks using real-time fMRI-based neurofeedback. *Neuroimage*. 2012 Jan 16;59(2):917-25.

126- Brooks SP, Dunnett SB. Lesions of the premotor and supplementary motor areas fail to prevent implicit learning in the operant serial implicit learning task. *Brain Res*. 2009 Aug 11;1284:116-24.

## HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU

“Multipl Sklerozlu Hastaların Bellek, Dikkat, Yürütücü İşlevler ve İnce Motor Hareket Yönünden Değerlendirilmesi” araştırılmasına hasta/gönüllü olarak katılmanızı talep ediyoruz. Bu çalışmanın amacı MS hastalarının bilişsel (zihinsel) işlevlerinin hastalık şiddeti, MS plaklarının yeri ve miktarı ile ilişkisini saptamaktır. Böylece, hastalığın kişilerin zihinsel işlevlerini etkilemiş mekanizmaları ve ileri vadede olumsuz etkiler hakkında olası çözüm yollarını araştırmaya dönük zemin oluşturmak mümkün olacaktır. Bu çalışmanın size doğrudan olumlu bir etkisi olmayacaktır. Ancak bu çalışmadan elde edilen bulgular gelecekte hastalığın gidişine ait bilginizin artması ve tedavisine dönük çözümler üretmek açısından önemli olabilir.

Sizi bu çalışmaya dahil etmemizin nedeni, eğer MS grubunda iseniz, MS hastalığı tanısını almış olmanız, eğer kontrol grubunda iseniz, sizin yaşınız, cinsiyetiniz ve eğitiminizi ile eş bir MS hastasının bu çalışmaya dahil edilmiş olması ve MS hastası olmamanızdır.

Bu çalışma sırasında size uygulanan bilişsel testler yaklaşık kırk dakikalık bir zamanınızı alacaktır. Bunun dışında bu çalışma için size yapılacak ek bir uygulama bulunmamaktadır. Sizden bu çalışmaya dahil olmanız için maddi/manevi hiçbir talepte bulunulmayacaktır. Sizin geçmişe dönük dosya bilgileriniz, tüm radyolojik, hematolojik, biyokimyasal laboratuvar bilgileriniz de bu çalışma da kullanılabilir. Ancak bu bilgiler sadece bizde saklı olacaktır. Kesinlikle üçüncü kişilerle paylaşılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmama hakkına sahipsiniz. Yine çalışmanın her hangi bir aşamasında çalışmaya katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Eğer MS hastası olarak çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız, çalışmadan çıkma isteğiniz sizin tedaviniz ile ilgili en ufak olumsuz bir etki oluşturmayacaktır.

Aşağıda imzası bulunan ben,..... “Multipl Sklerozlu Hastaların Bellek, Dikkat, Yürütücü İşlevler ve İnce Motor Hareket Yönünden Değerlendirilmesi” araştırılmasını amaçlayan çalışma hakkında, Dr. ....’dan bilgi aldığımı beyan ederim. Bana çalışmaya katılmak zorunda olmadığım ve istediğim anda hiçbir sebep göstermeden çalışmayı bırakabileceğim anlatıldı. Bu çalışmaya, Hasta grubu/veya Kontrol grubu olarak kendi isteğimle katıldığımı beyan ederim. Bu çalışmada şahsıma ait olan tüm tetkik bilgilerimin Çalışmada kullanılan tüm anket sonuçları ve uygulanan tüm testlerin [İnce Motor Testi, Basit Dikkat Testi, STROOP Testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Çizgi Bölme Testi, Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçeği, EDSS Ölçeği ayrıca EMG ile yapılan VEP, SEP Testleri, MRI (Kranial,spinal v.b.) ve açlık kan şekeri, kolesterol gibi rutin biyokimyasal testlerinin ve hormon sonuçlarının BOS(Beyin Omurilik Sıvısı) bulgu ve sonuçlarının kullanılmasına izin veriyorum. Önceki cümlede yazılı olan

tüm testlerin Türkçe olarak anlamları ve ne amaçla kullanılacağı ve nasıl yapılacağı, ve bu çalışmada elde edilen veri, bulgu ve sonuçlarda, gizlilik ilkesine en üst derecede uyulacağı Dr.....

tarafından detaylı olarak bana anlatıldı ve anladım.

Bu çalışmanın sonuçlarının, tüm anket, test, tetkik, grafi, EMG, varsa BT ve MRI, belge ve fotoğrafların, bilimsel amaçlı olarak, ulusal ve/veya uluslararası ders, yayın ve sunularda; ve daha sonra yapılacak çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Katılımcı adı-soyadı:

Adres:

Tel:

Hastanın imzası:

Tarih:

Araştırma sorumlusunun adı-soyadı:

Adres:

Tel:

Araştırma sorumlusunun imzası:

Tarih:

Fanık adı soyadı:

Adres:

Tel:

Fanığın imzası

Tarih

## BDI (Beck Depresyon Ölçeği)

Ad: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_\_

**Yönerge:** Aşağıda kişilerle ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o ruh durumunun denesizce belirlenmiş bir seçeneği vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir buldu içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuza göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra, o maddenin yanındaki rakamın üzerine (X) işareti koyunuz.

<p><b>1. Hüzün</b></p> <p>0 Kendimi üzgün hissetmiyorum</p> <p>1 Kendimi üzgün hissediyorum</p> <p>2 Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum</p> <p>3 Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum</p> <p><b>2. Karamsarlık</b></p> <p>0 Gelecekte umutsuz değilim</p> <p>1 Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum</p> <p>2 Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok</p> <p>3 Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek</p> <p><b>3. Geçmiş başarısızlıklar</b></p> <p>0 Kendimi başarısız görmüyorum</p> <p>1 Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır</p> <p>2 Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığımın olduğunu görüyorum</p> <p>3 Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum</p> <p><b>4. Zevk alamama</b></p> <p>0 Herşeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum</p> <p>1 Herşeyden eskisi kadar zevk alamıyorum</p> <p>2 Artık hiçbirşeyden gerçek bir zevk alamıyorum</p> <p>3 Bana zevk veren hiçbirşey yok. Her şey çok sıkıcı</p> <p><b>5. Suçluluk Duyguları</b></p> <p>0 Kendimi suçlu hissetmiyorum</p> <p>1 Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor</p> <p>2 Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum</p> <p>3 Kendimi her an için suçlu hissediyorum</p>	<p><b>6. Cezalandırılma Duyguları</b></p> <p>0 Cezalandırıldığımı düşünmüyorum</p> <p>1 Bazı şeyler için cezalandırılabilirim hissediyorum</p> <p>2 Cezalandırılmayı bekliyorum</p> <p>3 Cezalandırıldığımı hissediyorum</p> <p><b>7. Kendinden hoşlanmama</b></p> <p>0 Kendimden hoşnutum</p> <p>1 Kendimden pek hoşnut değilim</p> <p>2 Kendimden hiç hoşlanmıyorum</p> <p>3 Kendimden nefret ediyorum</p> <p><b>8. Kendini Eleştirme</b></p> <p>0 Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum</p> <p>1 Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum</p> <p>2 Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum</p> <p>3 Her kötü olayda kendimi suçluyorum</p> <p><b>9. İntihar Düşünceleri veya İstekleri</b></p> <p>0 Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok</p> <p>1 Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum, fakat bunu yapmam</p> <p>2 Kendimi öldürebilmeyi isterdim</p> <p>3 Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürüm</p> <p><b>10. Ağlama</b></p> <p>0 Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum</p> <p>1 Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum</p> <p>2 Şu sıralarda her an ağlıyorum</p> <p>3 Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum</p>
---	--

Devami Arka Sayfa

1. sayfanın toplamı:

<p><b>11.Sinirlilik</b></p> <p>0 Her zamankinden daha sinirli değilim</p> <p>1 Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum</p> <p>2 Çoğu zaman sinirliyim</p> <p>3 Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenmiyorum</p>	<p><b>17.Kolay yorulma</b></p> <p>0 Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum</p> <p>1 Eskisinden daha çabuk yoruluyorum</p> <p>2 Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor</p> <p>3 Öyle yorgunum ki hiç bir şey yapamıyorum</p>
<p><b>12.İlgil kaybı</b></p> <p>0 Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim</p> <p>1 Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim</p> <p>2 Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim</p> <p>3 Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı</p>	<p><b>18.İştahta Değişiklik</b></p> <p>0 İştahım eskisinden pek farklı değil</p> <p>1 İştahım eskisi kadar iyi değil</p> <p>2 Şu sıralarda iştahım epey kötü</p> <p>3 Artık hiç iştahım yok</p>
<p><b>13.Kararsızlık</b></p> <p>0 Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum</p> <p>1 Şu sıralar kararlarımı vermeyi erteliyorum</p> <p>2 Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum</p> <p>3 Artık hiç karar veremiyorum</p>	<p><b>19.Kilo Kaybı</b></p> <p>0 Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum</p> <p>1 Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim</p> <p>2 Son zamanlarda istemediğim halde beş kilodan fazla kaybettim</p> <p>3 Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim</p> <p><i>Daha az yemeğe çalışarak kilo kaybetmeye çalıştım mı?</i></p> <p>Evet ( ) Hayır ( )</p>
<p><b>14.Dış Görünüm</b></p> <p>0 Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum</p> <p>1 Yaşlandığımı ve çekiçliliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum</p> <p>2 Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum</p> <p>3 Çok çirkin olduğumu düşünüyorum</p>	<p><b>20.Sağlık Endişesi</b></p> <p>0 Sağlığımı beni pek endişelendirmiyor</p> <p>1 Son zamanlarda ağrı, sızi, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var</p> <p>2 Ağrı, sızi gibi bu sıkıntıları beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor</p> <p>3 Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, başka başka hiçbir şey düşünemiyorum</p>
<p><b>15.Çalışma</b></p> <p>0 Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum</p> <p>1 Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor</p> <p>2 Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum</p> <p>3 Hiçbir iş yapamıyorum</p>	<p><b>21.Cinsel İsteğin Kaybolması</b></p> <p>0 Son zamanlarda cinsel yaşamımda dikkatimi çeken bir şey yok</p> <p>1 Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum</p> <p>2 Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim</p> <p>3 Artık cinsellikle hiç bir ilgim kalmadı</p>
<p><b>16.Uyku düzeninde değişiklik</b></p> <p>0 Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum</p> <p>1 Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum</p> <p>2 Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum</p> <p>3 Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum</p>	

Sayfa 1'in toplamı: \_\_\_\_ Sayfa 2' nin toplamı: \_\_\_\_ = Toplam skor \_\_\_\_



### BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

İSİM:

TARİH:

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğimi yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif Düzeyde <i>Beni pek Etkilemedi</i>	Orta Düzeyde <i>Hoş değildi ama Kallanabildim</i>	Ciddi Düzeyde <i>Dayanmakta çok zorlandım</i>
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				