

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİK İZOLE SENDROM VE RELAPSİNG-REMİTTİNG MULTİPL
SKLEROZ HASTALARINDA KANTİTATİF
ELEKTROENSEFALOGRAFİ İNCELEMESİ VE BİLİŞSEL
İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR.F. İLAY TOKTAŞ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.GÖKSEMİN ACAR

DENİZLİ - 2011

ONAY SAYFASI

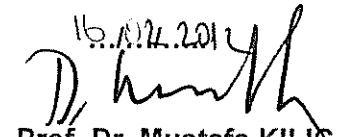
Doç.Dr. Göksemin ACAR danışmanlığında Dr. İLAY TOKTAŞ tarafından yapılan "Klinik İzole Sendrom ve relapsing-remitting multipl skleroz hastalarında kantitatif elektroensefalografi incelemesi ve bilişsel işlevlerle ilişkisi" başlıklı tez çalışması 31.10.2011 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim dalında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Doç.Dr. Göksemin ACAR

ÜYE : Prof.Dr.Levent Sinan BİR

ÜYE : Yrd.Doç.Dr. Çağdaş ERDOĞAN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

16.11.2011

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında projenin oluşumu, verilerin değerlendirilmesi, sonuçların yorumlanması ve yazımında bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Göksemin Acar'a sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca bu çalışmanın oluşturulmasında ve verilerin yorumlanmasında büyük desteğini gördüğüm değerli hocam Prof.Dr. Levent Sinan Bir'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof.Dr. Attila Oğuzhanoğlu, Prof.Dr. Levent Sinan Bir, Doç.Dr. Göksemin Acar, Doç.Dr. Çağatay Öncel, Yrd.Doç.Dr. Eylem Değirmenci, Yrd.Doç.Dr. Çağdaş Erdoğan'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemimi güzelleştiren, birlikte çalışmaktan keyif duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Filiz Tokgöz, Dr. M.Tolga Kocagül, Dr. Özlem Eröz, Dr. Duygu Aras, Dr. Bengi Gedik, Dr. Selma Tekin, Dr. Meryem İpek, Dr. Nedim Ongun ve Dr. Ahmet Küçük'e, tüm hemşire ve personel arkadaşlara, tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli teknisyenlerimiz Fatma Kırılı ve Birgül Erdilal ile hemşiremiz Semra Ergen'e teşekkür ederim. Tez çalışmamda özveriyle çalışan ve bana destek olan psikolog arkadaşlarım Çiğdem Tekkanat, Emel Aydın, Hatice Çeliker ve Simge Kaya ile bulguların istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarını benden esirgemeyen Prof.Dr.Mehmet Zencir'e çok teşekkür ederim.

Annem, babam, kardeşim, eşim Cihan ve biricik oğlum Can'a, en zor ve en mutlu anlarımda hep yanımda oldukları ve bana güvendikleri için sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
İNGİLİZCE ÖZET.....	X
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Multipl skleroz.....	3
Tanım ve tarihçe.....	3
Epidemiyoloji.....	3
Etyoloji.....	4
Patoloji.....	5
İmmunopatogenez.....	6
Klinik.....	9
Klinik izole sendrom.....	11
Tanı.....	12
Prognoz.....	16
Tedavi.....	17
Klinik izole sendrom ve Multipl sklerozda bilişsel bozukluk.....	18
Nöropsikolojik testler.....	20
Kantitatif elektroensefalografi.....	24
Depresyon ve Multipl skleroz.....	26
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR.....	56
EKLER.....	71

KISALTMALAR ve SİMGELER

α : alfa

β : beta

γ : gama

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

AD: Alzheimer tipi demans

AIDS: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu

BAEP: Brainstem auditory evoked potentials
(Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller)

BDE: Beck depresyon envanteri

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CD: Cluster of differentiaion

DLPFK: Dorsolateral prefrontal korteks

EAE: Experimental autoimmune encephalomyelitis
(DeneySEL otoimmun ensefalomyelit)

EDSS: Extended Disability Status Scale
(Genişletilmiş özür lülük durum ölçeği)

EP: Evoked potentials
(Uyarılmış potansiyeller)

FDA: Food and Drug Administration

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

FS: Fonksiyonel sistem

HLA: Human leukocyte antigen

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

IVIG: İntavenöz immünglobulin

KBB: Kan beyin bariyeri

KEEG: Kantitatif EEG

KİS: Klinik izole sendrom

MAG: Myelin associated glikoprotein

MBP: Myelin basic protein

MHC: Major histocompatibility complex
MMP: Matriks metalloproteinaz
MOG: Myelinoligodendrosit glikoprotein
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS: Manyetik rezonans spektroskopisi
MS: Multiple skleroz
MSS: Merkezi sinir sistemi
NGBC: Normal görünümlü beyaz cevher
NPT: Nöropsikolojik testler
OG: Oligodendrosit
(Miyelinle ilişkili glikoprotein)
OKB: Oligoklonal bant
ON: Optik nörit
PET: Pozitron emisyon tomografisi
PFK: Prefrontal korteks
PLP: Proteolipid protein
PPMS: Primer progresif multiple skleroz
RRMS: Relapsing-remitting multiple skleroz
RPMS: Relapsing progresif multiple skleroz
SEP: Somatosensoryel evoked potentials
(Somatosensoryel uyarılmış potansiyeller)
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SPMS: Sekonder progresif multiple skleroz
TGF- β : Transforming growth factor- beta
Th: T helper
TNF: Tumor necrosis factor
Treg: T regülatör
VEP: Visual evoked potentials
(Görsel uyarılmış potansiyeller)
WKET: Wisconsin kart eşleştirme testi
WAIS-R: Revize edilmiş erişkinler için Weschler zeka ölçeği testi
(Weschler Adult Intelligence Scale- Revised)

Tablo no	TABLolar DİZİNİ	Sayfa No
Tablo-1	Multipl skleroz plaklarında patolojik paternler	5
Tablo-2	Poser tanı ölçütleri	13
Tablo-3	McDonald tanı ölçütleri (2005 revizyonu)	14
Tablo-4	MRG zaman içinde dağılım ölçütleri	14
Tablo-5	MRG alan içinde yayılım ölçütleri	14
Tablo-6	Beyin ve servikal MRG'de MS'yi düşündüren lezyon özellikleri	15
Tablo-7	KİS, RRMS ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımları	31
Tablo-8	Yaş ve eğitim durumlarının kontrol, KİS ve RRMS grupları arasında karşılaştırılması	32
Tablo-9	KİS ve RRMS grupları arasında EDSS, MRG T2 hiperintens lezyon yükü ve hastalık süreleri değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo-10	KİS, RRMS ve kontrol grubunda koheransların karşılaştırılması	33
Tablo-11	Hemisferlerarası koheranslar ile yaş, hastalık süresi ve MRG T2 lezyon yükü arasındaki ilişki	34
Tablo-12	Tanı grupları arasında sayı menzili testi puanlarının karşılaştırılması	35
Tablo-13	Tanı grupları arasında WAIS-R görsel bellek test puanlarının karşılaştırılması	36
Tablo-14	Kontrol, KİS ve RRMS grubunda WKET puanlarının karşılaştırılması	37
Tablo-15	RRMS ve kontrol grubunda Stroop alt testlerinin karşılaştırılması	38
Tablo-16	Tanı grupları arasında iz sürme testi bileşenlerinin karşılaştırılması	39
Tablo-17	KİS ve RRMS hastalarında EDSS, MRG ve hastalık yılı ile nöropsikolojik testlerin ilişkisi	40
Tablo-18	RRMS hastalarında frekans analizi ve NPT arasındaki ilişki	41
Tablo-19	Hemisferlerarası koherans değişikliklerinin NPT'lerle ilişkisi	42
Tablo-20	RRMS hastalarında koherans analizi ile NPT korelasyonu	42

ÖZET

Klinik izole sendrom ve multipl skleroz hastalarında kantitatif elektroensefalografi incelemesi ve bilişsel işlevlerle ilişkisi

Dr. F. İlay TOKTAŞ

Bilişsel bozukluklar multipl skleroz (MS) hastalarının yaklaşık yarısında herhangi bir zamanda, hatta klinik izole sendrom (KİS) evresinde bile başlayabilmektedir. Bu çalışmanın amacı kantitatif elektroensefalografi (KEEG) gibi nicel elektrofizyolojik bir yöntem ile nöropsikolojik testleri birlikte kullanarak KİS ve relapsing-remitting MS (RRMS) hastalarında bilişsel bozuklukların varlığını ve niteliğini ortaya koyabilmektir.

Çalışmamıza 30 KİS, 30 RRMS hastası ile 34 sağlıklı kontrol alındı. EEG çekimi yapıldıktan sonra zemin ritmini en iyi temsil eden bölümlerden 36 saniyelik epoklar seçildi ve *Fast Fourier Transform* (FFT) yöntemi ile frekans ve interhemisferik koherans analizi yapıldı. Ayrıca hasta ve kontrollere dikkat, yürütücü işlevler, çalışma belleği ve görsel belleği değerlendiren nöropsikolojik testler (NPT) uygulandı.

Frekans analizinde tanı grupları arasında fark saptanmadı. İnterhemisferik koherans analizinde KİS grubu ile kontroller arasında fark saptanmazken, RRMS grubunda kontrol grubuna göre frontal bölgelerde beta koheransında azalma ve temporal delta koheransında artış, KİS grubu ile karşılaştırıldığında santral ve parietal bölgelerde delta, teta ve beta koheranslarında azalma saptandı. Bilişsel işlevlerde ise KİS grubunda dikkat hızında yavaşlama ve RRMS grubunda yürütücü işlevler, bilgi işleme hızı, dikkat, çalışma belleği ile görsel bellek süreçlerinde bozulmaya işaret eden nöropsikolojik test performansları elde edildi. Hemisferler arasında santral beta koheransında ve oksipital teta, alfa ve beta koheranslarında azalmanın bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkili olabileceği belirlendi.

KEEG koherans analizi RRMS grubunda bilişsel bozuklukları değerlendirmede duyarlı ve nesnel bir yöntem olarak kullanılabilir. Erken dönemde bilişsel bozukluklarla ilişkili EEG değişikliklerinin saptanabilmesi için yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: multipl skleroz, klinik izole sendrom, bilişsel bozukluk, elektroensefalografi, koherans.

SUMMARY

Quantitative electroencephalography in clinically isolated syndromes and relapsing remitting multiple sclerosis: correlation with cognitive functions

Dr. F. İlay TOKTAŞ

Cognitive impairment can be detected in almost half of multiple sclerosis (MS) patients, at any time, even in clinically isolated syndrome (CIS) stage. In this study, using quantitative electroencephalography and neuropsychological tests together, we aimed to evaluate cognitive impairment in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting MS (RRMS). This study includes 30 CIS, 30 relapsing-remitting and 34 control healthy subjects. Frequency and interhemispheric coherence were calculated with *Fast Fourier Transform* (FFT) method in artifact free 36 second epoch of EEG. Also we performed attention, executive functions, working memory and visual memory tests to all subjects. No spectral power differences were detected between groups. In CIS group, there was no speciality for interhemispheric coherence analysis but in RRMS group we detected decrease of beta coherence in frontal region, delta, teta and beta coherences in central and parietal regions. We also detected increase in temporal delta coherence. As a result of neuropsychological tests, we found decreased attention speed in CIS group. Test results were significantly worse than controls in RRMS group, indicating that there is an impairment in executive functions, information processing speed, attention, working memory and visual memory. We also detected that decrease of interhemispheric central beta and occipital teta, alpha and beta coherence in patients is correlated with deficits in executive functions.

QEEG is a sensitive and objective method to evaluate cognitive impairment in RRMS group. To show early changes in QEEG associated with cognitive impairment, prospective studies are needed.

Key words: Multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, cognitive impairment, electroencephalography, coherence.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) inflamasyon, demyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis ile karakterize farklı klinik gidiş ve bulgulara sahip bir hastalıdır (1). Son yıllarda araştırmacıların MS'de bilişsel bozukluğun prevalansı ve doğası ile ilgili farkındalığı giderek artmaktadır (2). Nöropsikolojik çalışmalar MS hastalarının %40-65'inde bilişsel bozukluğun görülebileceğini ve disfonksiyonun başlıca yürütücü işlevler, kısa süreli bellek, bilgi işleme hızı ve dikkat alanında ortaya çıktığını göstermektedir (3). Bilişsel fonksiyonların çeşitli kortikal alanlar ve subkortikal bağlantıları ile kontrol edildiği bilinmektedir. MS'in, inflamatuvar süreçlerin önemli rol oynadığı, dejeneratif bir hastalık olduğu yönündeki kanıtlar da giderek artmaktadır (4). Bilişsel defisitlerin lezyon yükünün yanında, tıpkı fiziksel özürllülük ve hastalık progresyonunda olduğu gibi, beyin atrofisi ve kortikal demyelinizasyon ile korele olduğu gösterilmiştir (5). Son yıllarda yapılan çalışmalar MS hastalarında fiziksel özürllülüğün olmadığı ya da ılımlı özürllülüğün saptandığı hastalığın erken döneminde dahi geri dönüşümsüz aksonal kayıp ve serebral atrofinin varlığını göstermiştir (6, 7). Bu bulgular erken evrede bile bilişsel bozukluğun ortaya çıkabileceğini hatta MS'in ilk belirtilerinden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Multipl skleroz hastalarının büyük bir çoğunluğunda ilk klinik prezentasyon, akut-subakut başlayan nörolojik defisitlerin olduğu bir tablodur ve bu tablo klinik izole sendrom (KİS) olarak tanımlanmaktadır (8). Son dönemlerde KİS hastalarında da bilişsel işlevlerin değerlendirilmesine yönelik çalışmaların sayısı artmaktadır (9). Bu çalışmalar sayesinde hastalığın erken evrelerinde dahi bilişsel defisitlerin gelişebileceği yönündeki farkındalık artmakta ve bu alana yönelik tedavi stratejilerinin belirlenmesine yönelik araştırmalar hız kazanmaktadır (2).

Multipl skleroz hastalarında bilişsel işlevleri değerlendirmek için yapılan çalışmalarda farklı nöropsikolojik testlerin kullanılması ve incelenen hasta gruplarının çalışmalar arasında farklılık göstermesi nedeniyle MS hastalarında bilişsel bozuklukların hangi dönemde başladığı, hangi hastalarda ve hangi alanlarda bilişsel defisitlerin görüldüğü sorularına net bir yanıt alınamamaktadır. Ayrıca fiziksel özürllülük ve *fatigue* gibi hastalığa ait faktörler hastaların nöropsikolojik testlerdeki performanslarını etkileyebilmektedir (10). Bu nedenle MS'de bilişsel işlevleri inceleyen araştırmalarda nicel elektrofizyolojik inceleme yöntemleri nöropsikolojik testleri tamamlayıcı niteliklerinden dolayı kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan elektrofizyolojik yöntemlerden biri de kantitatif elektroensefalografi (KEEG)'dir. Bu

yöntemle elde edilen serebral biyoelektriksel aktivite sinyalleri sayısal değerlere dönüştürülebilmekte ve hem rutin elektroensefalografi (EEG) incelemelerinde gözden kaçabilecek değişiklikler ortaya konabilmekte hem de bilimsel araştırmalarda istatistiksel analize olanak sağlayan veriler elde edilebilmektedir (11). KEEG ile frekans ve koherans analizi yapılarak genel nöral network hakkında bilgi sahibi olunabilir. Özellikle koherans analizi eşlenik kortikal alanlardan kaydedilen 2 EEG sinyali arasındaki senkronizasyonu ölçer ki bu da farklı kortikal alanlar arasındaki fonksiyonel bağlantıların bir göstergesi olarak kabul edilebilir (12). Literatürde MS hastalarındaki bilişsel işlev bozukluğunu KEEG ile değerlendiren az sayıda çalışma, yavaş bantlarda artış, alfa bandında azalma ve interhemisferik teta ve alfa koheranslarında azalma olduğunu bildirmektedir (12, 13). Ancak bilindiği kadarıyla KIS hastalarındaki bilişsel işlev bozukluğu KEEG ile değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, MS'e dönüşme potansiyeli bulunan klinik izole sendrom hastalarında ve RRMS hastalarında bilişsel bozukluğa işaret edebilecek KEEG belirteci ya da belirteçlerini saptayabilmektir. Bu sayede, KEEG gibi kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir bir yöntem kullanılarak, bilişsel işlevlerdeki bozukluğun hastalığın erken dönemlerinde saptanabilmesi hedeflenmektedir.

GENEL BİLGİLER

Multipl skleroz

Tanım ve tarihçe

Multipl skleroz, inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis ile karakterize, sıklıkla beyaz cevher tutulumunun olduğu ancak korteks ve derin gri cevheri de etkileyen bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Hastalık ile ilgili ilk bildiri 1824'te Charles Prosper Ollivier d'Angers tarafından yayımlanmış olup 1838'de Robert Carswell ve 1842'de Cruveilhier MS'in patolojik bulgularından bahsetmişlerdir (14). Jean Martin Charcot tarafından 1868 yılında bu hastalık ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır ve hastalığın özellikleri olarak spastik parapleji, oküler anormallikler, ataksi, nistagmus, intansiyonel tremor ve konuşma bozukluğundan bahsetmiştir (15). 1933'te Rivers, Sprint ve Berry, MS'in bir hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit'i (*Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE*) tanımlamışlardır ve MS immünopatogenezinin anlaşılmasında, EAE modelinin belirgin katkısı olmuştur (16). 1965'te Schumacher ilk olarak MS tanı ölçütlerini belirlemiştir. 1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980'li yıllarda da immünosupresif ajanlar tedavide kullanılmaya başlanmıştır (17). 1980'li yıllara doğru, MS tedavisinde interferon beta (IFN-β)'nin etkinliği araştırılmış ve sonraki on yıl içinde de profilaktik tedavide kullanılmaya başlanmıştır (18).

Epidemiyoloji

Multipl skleroz MSS'nin en yaygın inflamatuvar hastalığıdır ve genç erişkinlerde travmadan sonra özürüllüğün başta gelen nedenidir (2). Kadınlarda iki kat daha fazla görülmektedir (19). Genellikle 20-40 yaş arası genç erişkinlerde ortaya çıkmakla birlikte çocukluk çağında veya daha ileri yaşlarda da görülebilmektedir (20). Çocukluk çağında MS, yine kızlarda daha sık görülmektedir (21). Progresif seyir gösteren olgularda ise her iki cins eşit sıklıkta etkilenmektedir (22).

Dünya genelinde 2-2.5 milyon MS hastası olduğu tahmin edilmektedir (23). MS, beyaz ırkta ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülür. Prevalansı tropikal alanlarda ve Asya'da 5/100000'in altında iken Kuzey Avrupa, Amerika, Kanada, Yeni Zelanda ve Avusturalya gibi bölgelerde 100-200/100000'in üzerindedir (24). Kuzey yarımkürede, 40. enlemin üzerindeki bölgelerde yaşayan toplumlarda MS'e yakalanma riski daha yüksektir (24).

Etiyoloji:

MS etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, otoimmün mekanizmalar, viral enfeksiyonlar, cinsiyet ve çevresel faktörlerin patogeneizde rolü olduğu düşünülmektedir (25). MS'in genetik özellikleri gerek hastalık sürecini anlamada, gerekse erken tanı koyma ve risk gruplarını saptamada önemlidir. MS'de genetik yatkınlığı olanlarda, çevresel etkenlere bağlı otoimmünitenin öne çıktığı bulgusu dikkat çekmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda birinci derece akrabalarda MS gelişme riskinin normal popülasyona göre 10-25 kat daha fazla olduğu ortaya konmuştur (26). İkiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde %26 konkordans saptanırken çift yumurta ikizlerinde bu oran yaklaşık %3'tür (26).

Son 20 yıl içinde MS gelişiminden sorumlu olabilecek genler üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. MS'in genetik riskinin yaklaşık %50'sini insan lökosit antijeni (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) klas II haplotipi olan HLA-DRB5*0101, HLADRB1*1501, HLA-DQA1*0102, HLA-DQB1*0602 oluşturmaktadır (25). Ayrıca yine genetik olarak risk oluşturan HLA bölgesi dışında genler de bildirilmiştir. Bu genlerin büyük bir kısmı interlökin (IL)-2 ve IL-17 gibi immün yanıtta rol alan interlökin reseptörlerini kodlayan genlerdir (25).

MS gelişiminde rol oynadığı düşünülen bir diğer etken de etnik kökendir. Aynı coğrafyada yaşayan fakat etnik farklılıkları olan topluluklarda prevalans farklılıkları bildirilmektedir (26). Afrika'da yaşayan siyahlarda hastalık çok enderdir. ABD'de yaşayan siyahlarda insidans beyazların yarısı kadardır (26).

Göç etmiş toplumlarda etnik faktörlerin yanı sıra göç sırasındaki yaş da önemlidir. Bu konuyla ilgili İngiltere, Amerika, Avustralya ve İsrail'de yapılmış büyük çalışmalar mevcuttur (23). Genel olarak adölesan dönemden önce göç edildiğinde prevalansın göç edilen ülkeyle uyum gösterdiğini savunan çalışmalar mevcutken Avustralya'da yapılan bir çalışmada 15 yaşın altında göç edenlerde 15 yaşın üstünde göç edenlere göre prevalans açısından anlamlı fark saptanmamıştır (27). Göç yaşı ile ilgili sonuçlar farklılık gösterirken bazı yazarlar yaştan ziyade riskli bölgelerde kalış süresinin MS gelişim riski için daha önemli olduğunu savunmaktadırlar (28).

Genetik epidemiyolojik çalışmalar MS riskini belirlemede çevresel faktörlerin de belirgin rolü olduğunu göstermiştir. MS ile ilişkili en güçlü kanıtı sahip faktörler Epstein-Barr virus, sigara, enlem faktörü ile ultraviyole ışınlar ve D vitamini eksikliğidir (26).

Patoloji :

Makroskopik incelemede beyin genellikle normaldir, ancak bazen ventriküllerde genişleme ile birlikte kortikal atrofi görülür. MS'in en belirgin histopatolojik özelliği fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit (OG) kaybı ve reaktif astrogliozisdir (1). MS'de, MSS'de hem miyelin harabiyeti hem de aksonal kayıp görülmektedir. Lezyonlar, yani plaklar beyin ve spinal kordda her yerde görülebilmekle birlikte özellikle beyaz cevherde belli başlı alanlarda saptanmaktadır. Periventriküler yerleşim tipiktir, ancak sadece subependimal venlerin ventrikülleri katettiği bölgelerde görülür (29). Beyinde en çok etkilenen alanlar lateral ve 4.ventriküle komşu dokular, periaquaduktal bölge, korpus kallozum, optik sinirler, kiazma ve optik trakt, kortikomedüller bileşke ve subpial olarak beyin sapıdır (30). Spinal kordda ise bu lezyonlar dorsal kolon santralinde, anterior kolonda orta fissur komşuluğunda ve subpial alanda görülebilir (30).

Multipl skleroz plakları çok çeşitli olarak sınıflandırılabilir. En klasik yöntem plakları hastalığın süresine ve aktivasyonuna göre sınıflandırmaktır. Buna göre plaklar akut aktif, kronik aktif ve kronik sessiz plaklar olarak 3'e ayrılabilir (31).

Lucchinetti ve arkadaşları tarafından biyopsi ve otopsi örneklerine dayanarak dört farklı histopatolojik görünüm tanımlanmıştır (32) (Tablo-1).

Tablo-1: Multipl skleroz plaklarında patolojik paternler

Patern	Sıklık	Özellikler
I	%19	Makrofaj ilişkili demiyelinizasyon
II	%53	Antikor/kompleman ilişkili demiyelinizasyon
III	%26	Distal dying-back oligodendrogliopati, apoptoz
IV	%2	Primer oligodendrosit dejenerasyonu

Bu dört patern arasında en sık görüleni patern II'dir. Daha sonra sırasıyla patern III, patern I ve patern IV gözlenmektedir. Lucchinetti ve ark. (32), bir hastadan izole edilen aktif lezyonların tümünün aynı paterni taşımasına karşın, hastalar arasında lezyon paternlerinin farklılık gösterdiklerini gözlemlediklerini belirtmişlerdir.

Multipl sklerozun daha çok beyaz cevher hastalığı olduğu düşünülmekle birlikte gri cevherde de miyelin kaybı olduğu gösterilmiştir (9). Nörogörüntüleme ve patoloji çalışmaları ile serebral korteksin de belirgin etkilendiği ve özürülük gelişiminde önemli bir etken olduğu gösterilmektedir (33). MS'de üç belirgin kortikal demiyelinizan lezyon paterni tanımlanmıştır: korteks-beyaz cevher sınırına yerleşmiş

lökokortikal lezyonlar, küçük perivasküler intrakortikal lezyonlar ve subpial band şeklinde, değişken mesafelerde uzayabilen, hatta tüm korteks kalınlığını kaplayabilen bant şeklinde lezyonlar (9). MS hastalarının hemisferik beyin kesitleri incelendiğinde geniş kortikal lezyonların ataklı veya akut seyirden çok progresif seyirle ilişkili olduğu ve beyaz cevher lezyon yükü ile korele olmadığı gösterilmiştir (40). Kortikal plaklarda inflamasyonun görece daha az görüldüğü ancak nöron kaybının belirgin olduğu da ortaya konmuştur (9). Kortikal lezyonlar bilişsel disfonksiyon ve nöbetler gibi gri cevhere özgü diğer klinik bulgularla ilişkilidir (31). Ayrıca derin gri cevherde de orta derecede inflamasyonun bulunduğu plaklar ve nörodejenerasyon gösterilmiştir (34).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi ileri MRG teknikleri ile plakların dışında, normal görünümlü beyaz cevher (NGBC) alanlarında da aslında belirgin anormalliklerin varlığı gösterilmiştir (35). Bu alanlarda gözlenen histopatolojik bulgular gliozis, perivasküler inflamasyon, mikroglial aktivasyon, perivasküler lipofuksin depolanması, demiyelinizasyon, lizozomlar, lizozomal enzimler, metalloproteinazlar, ekstraselüler matriks ve kan beyin bariyerinin (KBB) harabiyetidir (36). NGBC'de akson kaybının belirgin olduğu artık bilinmekte ve bu durumun klinik olarak kronik progresyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (36, 37). Bu nörodejenerasyonun patogenezi muhtemelen multifaktöriyeldir ancak immün ve inflamatuvar cevabın nörotoksik etkilerinin en önemli etmen olduğu düşünülmektedir (38).

İmmünopatogenez:

Merkezi sinir sistemi yapılarına karşı gelişen otoreaktif T hücreleri ve antikorların, inflamasyon ve doku hasarının oluşmasında major patojenik rolü oynadığına inanılmaktadır. İmmünohistopatolojik incelemeler, beyin ve spinal kordda beyaz cevherin T ve B lenfositlerince fokal infiltrasyonunu göstermektedir (39). MS'de T lenfositlerin, myeline karşı reaksiyon gösterdikleri ve mikroglialar ile makrofajları aktive ederek miyelin kılıfı hasarladığı anlaşılmaktadır (40). Ancak bunun primer bir reaksiyon mu olduğu, yoksa hastalığın seyri boyunca ortaya çıkan bir epifenomen mi olduğu bilinmemektedir. En büyük değişikliklerin beyaz cevherde olduğu düşünülmekle birlikte gerçekte hem beyaz hem de gri cevherde yerleşmiş olan miyelin kılıfları hasarlanmaktadır. Hedefteki temel antijenik yapının ne olduğu ise bilinmemektedir.

CD 4+ T hücreler

Geçmiş yıllarda MS konusundaki araştırmalar CD4 T lenfositlerin hastalık patogenezindeki rolleri üzerine yoğunlaşmıştır. MS'de otoreaktif T lenfositlerinin periferde aktive oldukları ve buna yol açabilecek en olası etmenin bazı virüs veya bakterilerin epitoplari ile MSS'de var olan miyelin epitoplari arasındaki moleküler benzerlik olduğu düşünölmektedir (41). Aktive olan naiv (doğal) T hücreleri değişik fonksiyonlardaki T hücre gruplarına farklılaşır. Yardımcı T (*T helper*, Th) 1 hücreleri hücre içi patojenleri öldürmek üzere makrofajları aktive eden proinflamatuvar sitokinler üretirken Th2 hücreleri hücre dışı patojenlerin yok edilmesinde rolü olan antiinflamatuvar sitokinler üretir (42).

Th1 hücreleri, IL-1, IL-2, IL-12, interferon-gama (IFN- γ), *tumour necrosis factor-alfa* (TNF- α) ve TNF-beta salgılar. IFN- γ , Th1 gelişimini artırırken, Th2 çoğalmasını azaltır (42). Th1 hücreleri, salgıladıkları bu sitokinler ile inflamasyonu arttırlar. Th2 hücreleri ise, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-16 ve *Transforming Growth Factor- beta* (TGF- β) salgılar (29). IL-4 ve IL-10'un Th1 hücreleri üzerine inhibitör etkisi vardır. IL-6'nın hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkisi vardır (43). Th2 hücrelerinin salgıladığı bu sitokinler aracılığıyla B hücrelerinin sayısı artar ve nötralizan antikör meydana gelir. Th2 hücreleri, Th1 hücrelerinin etkilerini antagonize eder ve böylece akut ve kronik inflamasyonu azaltırlar (43).

MS hastalarında ve EAE modeli üzerinde yapılan patolojik çalışmalar IL-17 ve IFN- γ eksprese eden hücrelerin kan beyin bariyerinden (KBB) etkin bir biçimde geçtiğini ve MSS'e akümüle olduğunu göstermiştir (25). Ayrıca alevlenme döneminde BOS Th17 sayısının remisyondaki döneme oranla belirgin yükseldiği saptanmıştır (25). CD4 T hücrelerinin küçük bir alt grubu olan regülatör T (Treg) hücrelerinin (CD4+CD25+ Treg) de MS patogenezinde rolü olduğu düşünölmektedir. MS'li hastaların beyin dokusunda FoxP3+ Treg hücrelere rastlanmamış olması MSS'nin Treg aracılı supresyondan yoksun olduğunu veya bu hücrelerin MSS'ye migrasyonunda ya da oradaki yaşamlarında problem olduğunu düşündürmüştür (44).

Lenfositlerin MSS'ye migrasyonu selektinler, integrinler, çeşitli adezyon molekülleri, kemokinler ve matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından kontrol edilmektedir (25). MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre MMP-9 oranının artmış olduğu ve bu durumun hastalığın klinik ve radyolojik aktivitesiyle korele olduğu bulunmuştur (45). Kemokinler immün hücrelerin MSS'ye göçünü regüle eden küçük sitokinlerdir. Endotelial lümende bulunan kemokinler lökositlerin üzerinde eksprese

olan kemokin reseptörlerine bağlanarak hangi lökositlerin ekstrasvaze olup MSS'ye geçeceğini belirler (46).

CD8+ T hücreler

CD8+ T hücrelerinin MS patogenezinde önemli rol oynadığına dair birçok kanıt bulunmaktadır. MS plaklarında CD8 T hücrelerinin klonal ve oligoklonal olarak çoğaldıkları gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda hastaların beyin dokusunda CD8 T hücrelerinin, CD4 T hücrelerinden sayıca fazla oldukları gösterilmiştir (25). CD8 T hücreleri ve makrofajların sayısının, MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile korele olduğunu ve aksonal hasardan direkt sorumlu olabileceğini düşündüren kanıtlar elde edilmiştir (47, 48).

B hücreleri

Humoral immünitinin MS patogenezinde çok önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. MS hastalarının MSS dokusunda ve BOS'larında B hücrelerinin klonal olarak çoğaldığı gösterilmiştir. İntratekal oligoklonal immünglobulin üretimi MS'li hastaların %80'inden fazlasında saptanmaktadır (49). B hücrelerinin antijeni yakalama ve T hücre sunumu, sitokin sentezi, antikör salgılanması, doku hasarı, demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceği düşünülmektedir (25).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik progresif seyirin görüldüğü MS'li hastaların meningeal dokusunda germinal merkezleri bulunan folikül benzeri agregatların varlığı ortaya konmuştur (50). Bu ektopik foliküllerin proliferen CD20 B hücreleri, T hücreleri, plazma hücreleri ve dendritik hücreleri içerdiği, daha çok serebral sulkuslardaki subaraknoid alanlarda lokalize olduğu ve kortikal patoloji ve agresif klinik seyirle ilişkili olduğu bildirilmiştir (50).

Nörodejenerasyon

Kapsamı diğer klasik nörodejeneratif hastalıklardan biraz farklı olmakla birlikte, 'nörodejenerasyon' terimi MS için artık yaygın olarak kabul görmeye başlamıştır. Çeşitli nörogörüntüleme çalışmalarında özürülük skorlarıyla total MRG lezyon yükü arasında belirgin ilişki saptanmaması, MRS incelemelerinde hastalığın erken dönemlerinde de esasen nöronlarda ve aksonlarda yüksek oranda bulunan aminoasit olan NAA'nın azalmış olarak bulunması hastalığın patogenezinde demiyelinizasyonun yanında aksonal kaybın ve nörodejenerasyonun da önemli bir

rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (4). Bu konuda çeşitli hipotezler ortaya konulmaktadır. Bu hipotezlerden ilki, inflamasyonla ilişkili mekanizmaların zaman içinde otonom nörodejenerasyonu başlatmış olabileceğidir. İkincisi nöroaksonal hasara lezyon olmayan beyaz cevherdeki immün mekanizmaların katılması, üçüncüsü ise fokal demiyelinize lezyonlardaki aksonal kesinti sonrası Wallerian ve retrograd dejenerasyon gelişmesidir (4). Ayrıca alternatif bir görüş de MS'in immün sistemi güçlü yanıt veren kişilerde görülen bir primer nörodejeneratif hastalık olduğudur.

Klinik:

Multipl skleroz, klinik olarak homojen bir hastalık değildir. Lezyonların lokalizasyonu ve yayılımına bağlı olarak çok çeşitli klinik belirti ve bulgular gelişebilir. Hastalığın başlangıcında görülen en sık belirti ve bulgular ekstremitelerde duysal yakınmalar (%30), kısmi ya da tam görme kaybı (%16), akut/subakut motor disfonksiyon (%13), diplopi (%7) ve yürüyüş bozukluğudur (%5) (20). Bunların dışında her tur nörolojik semptom ve bulgu ya da kombinasyonu MS'in ilk belirtisi olabilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde nörolojik bulgular dakikalar, %20'de saatler, yaklaşık %30'unda günler ve %20'sinde haftalar içinde yerleşmektedir (20). Yaklaşık %10 hastada ise sinsi bir başlangıç olabilmektedir. Herhangi bir zamanda ortaya çıkabilecek belirti ve bulgular arasında *fatigue* (yorgunluk) (%80), bilişsel bozukluklar (~%70), öfori (%10-60), depresyon (%25-54), optik nörit (%65), optik atrofi (%77), retinal sinir lifi kaybı (%80), nistagmus (%85), vertigo (%5-50), dizartri (%50), ekstremitte ataksisi (%50), trunkal ya da yürüyüş ataksisi (%50-80), duysal kayıp (%90, çoğunlukla alt ekstremitelerde), artmış derin tendon refleksleri (%90), paraparezi (%90), spastisite (%90), ekstensor veya fleksör spazmlar (%50), mesane disfonksiyonu (%80), seksüel disfonksiyon (kadınlarda %50, erkeklerde %75) sayılabilir (30).

Klinik seyir relapsing-remitting veya progresif olabilir. Atak, akut veya subakut başlangıçlı, günler haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan, sonrasında semptom ve bulgularda değişken derecelerde düzelmeye görüldüğü klinik disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Atak için minimum süre 24 saattir ve iki atak arasında en az bir ay süre olmalıdır (51). Hastalar aylar hatta yıllar boyunca stabil seyrederken yeni bir atakla karşılaşabilirler. Hastalık progresyonunu değerlendirmede nörolojik özürülüğün hesaplandığı metodolojik araçlar kullanılmaktadır. Klinik özürülüğü değerlendirmek için en sık Kurtzke Genişletilmiş

Özürülük Durum Ölçeği (EDSS) kullanılmaktadır. İlk kez 1955 yılında Kurtzke tarafından *Disability Status Scale* (DSS) olarak sunulmuş, daha sonra 1983 yılında tekrar düzenlenerek EDSS olarak kullanıma geçmiştir (52). Bu skalada MS'de görülen nörolojik bozukluklarla özürülük birlikte değerlendirilebilmektedir. Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki (FS) yetersizlik ölçülmektedir. EDSS'de '0', normal nörolojik muayeneyi gösterirken, '10' ise, MS'e bağlı ölümü göstermektedir.

Hastalığın klinik gidişinde temel olarak 4 değişik form belirlenmiştir: relapsing-remitting MS, primer progresif MS, sekonder progresif MS ve relapsing progresif MS (30).

Relapsing-Remitting MS (RRMS)

Hastaların %85'i bu tipte başlar, en sık görülen formudur. Bütün tiplerin içinde görülme oranı yaklaşık %50'dir (52). Tam veya kısmi düzelmenin olduğu net olarak tanımlanan relapslar vardır. İlk ataktan sonra hastaların %25'i takip eden 1 yıl içinde, %40'ı ise 5 yıl içinde ikinci atağı geçirmektedir. Relaps sıklığı hastaya göre değişmekle birlikte yılda ortalama 0.5'tir (30). Tekrarlayan ataklarda nörolojik sekeller kalabilir. Hastaların %50'sinde 10 yıl içinde, %90'ında 25 yıl içerisinde sekonder progresif MS gelişir (30, 52).

Primer Progresif MS (PPMS)

Olguların yaklaşık %15'i başlangıçta atak olmadan sürekli kötüleşen seyir gösterir (30). Görülme yaşı 40 yaş üzerindedir ve kadın-erkek oranı eşittir (22). Klinik bulgular daha çok miyelopati şeklindedir. Bilişsel yıkım ve immunolojik özellikler sekonder progresif MS'den daha azdır (53). MRG'de hastalık aktivitesi daha siliktir.

Sekonder Progresif MS (SPMS)

Başlangıçta remisyon ve relapslarla seyreden RRMS, ardından nadiren relapslar, minör remisyonlar ve platolar olarak veya bunlar olmaksızın progresyonun görüldüğü bir seyir gösterir. Tüm seyir tipleri içinde görülme oranı yaklaşık %30'dur. Kognitif yıkım PPMS ve RRMS'e oranla daha fazladır (53).

Relapsing Progresif MS (RPMS)

%5 hastada başlangıçtan itibaren progresif seyir, arada tam veya kısmi düzelmenin olduğu net akut relapslar ve relapslar arasındaki dönemde karakteristik

olarak sürekli bir kötüleşmenin görüldüğü bir seyir izlenir (30). Yapılan çalışmalar aslında PPMS ve RPMS'in doğal seyirlerinin benzerlik gösterdiğini ortaya koymaktadır (54).

Ayrıca belli başlı durumları tanımlamak için 'benign', 'tek atak-progresif', 'malign' ya da 'fulminan' ve 'transizyonel' gibi ilave terimler de kullanılabilir. Benign MS tanımlaması, genellikle hastalık başlangıcından 10 yıl sonra hala minör özürülüğü (EDSS≤ 3) olan hastalar için kullanılmaktadır (55). Tek atak-progresif MS, tam ya da kısmi düzelmenin olduğu ilk atağı ilerleyici özürülüğün izlediği nadir bir durum olup sekonder progresif MS'in bir alt tipi olduğu düşünülmektedir (30). Malign ya da fulminan MS, birkaç ay içinde belirgin özürülük veya ölümlerle sonuçlanan hızlı progresyonla karakterizedir (55). Transizyonel MS terimi ise atak sayısının azalmakla birlikte daha çok sekel bıraktığı, RRMS'ten sekonder progresif faza ilerleme aşamasında olan hastalar için kullanılmaktadır (30).

Klinik izole sendrom

Multipl skleroz tanısı alan hastaların %85'inde başlangıç belirtisi olarak akut veya subakut başlayan nörolojik bozukluk görülür. Bu durum klinik izole sendrom olarak nitelendirilir. KİS olarak kabul edilen hastaların %21'inde optik nörit, %46'sında uzun trakt belirti ve bulguları, yaklaşık %10'unda beyinsapı sendromu ve %23'ünde multifokal anormallikler izlenebilmektedir. Bu verilere göre KİS'lerin tamamı zamansal olarak izole olmakla birlikte yalnızca %77'si alansal olarak izoledir (56).

Klinik izole sendromlu hastaların %63'ünün 20 yıl içinde MS'e dönüşebileceği gösterilmiştir (57). MS'e dönüşüm riski açısından ilk atağın özelliği önemlidir. Optik nörit (ON) olan hastaların genel olarak MS'e dönüşüm riski yaklaşık %50'dir. Komplet transvers miyelit MS için düşük risk (% 2-8) oluştururken, inkomplet transvers miyelit ise daha yüksek bir risk (% 72-80) taşımaktadır (56). Ayrıca MRG bulguları da prognostik önem taşımaktadır. KİS hastalarında beyin MRG'de tespit edilen lezyonların sayısı ve hacminin klinik olarak kesin MS'e dönüşümünü ve özürülükte ilerlemeyi tahmin edebilmede iyi bir ölçüt olduğu bildirilmektedir (56). Örneğin MRG'de lezyon izlenmeyen ON hastalarının klinik olarak MS'e dönüşüm riski %16 iken bu oran üç veya daha fazla lezyonu olanlarda %51'e kadar yükselmektedir (58). KİS hastalarında yapılan 15 yıllık takiplerde ise ikinci atağı geçirme riski beyin MRG'de lezyon olmayan hastalarda %19, lezyon olanlarda ise %88'dir (56).

Genç bir hastada beyaz cevher yollarında hasara bağlı gelişmiş olabilecek bir klinik atak görüldüğünde demiyelinizasyon yüksek ihtimalle akla gelmekle birlikte birçok hastalık benzer ataklara neden olabilmektedir. Ayırıcı tanı MS'deki gibidir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi inflamatuvar hastalıklar veya Lyme ve Nörobruselloz gibi sistemik enfeksiyonlar ayırıcı tanıda düşünülmesi ve gerekli laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır (8).

Multipl skleroz gelişme riski yüksek olmakla birlikte klinik izole bir sendrom MS demek değildir. Kesin tanı koydurabilecek bir test de ne yazık ki bulunmamaktadır. MS'e dönüşüm riski açısından klinik ve paraklinik bulgular ile değerlendirilmelidir. Poser ölçütlerine göre (Tablo-2) BOS incelemesi pozitif ve iki lezyona ait klinik bulgu varsa ya da BOS pozitif ve 1 klinik bulgu ile bir paraklinik bulgu varsa laboratuvar destekli kesin MS tanısı konulabilmektedir (51). McDonald 2005 tanı ölçütlerine göre de klinik izole sendrom bir hastaya MRG ölçütlerine bakarak MS tanısı koyabilmek mümkündür (59). Ancak klinik olarak kesin MS'e dönüşüm riskini tahmin açısından halen tanı ölçütlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili tartışmalar sürmekte ve duyarlılık ve özgüllüğü arttırabilmek üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir.

Tanı

Multipl sklerozun tanısı klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak konulmaktadır ve esasen bir dışlama tanısıdır. MS tanısını koyduracak patognomonik bir test bulunmamaktadır (60).

Tanı ölçütleri

Multipl skleroz ile ilgili tanı ölçütlerinin kullanım ihtiyacı epidemiyolojik çalışmalarla başlamıştır ve ilk sınıflama, 1931 de Sydney Allison tarafından yapılmıştır (15). 1965 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından düzenlenen panelde Schumacher ölçütleri hazırlanmıştır. 1983'de Poser ve arkadaşları başlangıç yaşını 59'a kadar genişleterek ve BOS incelemesi, uyarılmış potansiyeller (EP) ve nörogörüntüleme yöntemlerini de ekleyerek yeni tanı ölçütlerini yayınlamıştır (Tablo-2) (51).

Tablo-2: Poser tanı ölçütleri

A) Klinik olarak kesin MS (KKMS) A1) 2 atak ve 2 farklı lezyonun klinik kanıtı A2) 2 atak, 1 lezyonun klinik kanıtı, 1 lezyonun paraklinik kanıtı
B) Laboratuvar destekli kesin MS B1) 2 atak, 1 lezyonun klinik ya da paraklinik kanıtı ve OKB+ B2) 1 atak, 2 lezyonun klinik kanıtı ve OKB+ B3) 1 atak, 1 lezyonun klinik kanıtı, 1 lezyonun paraklinik kanıtı ve OKB+
C) Klinik olarak olası MS (KOMS) C1) 2 atak, 1 lezyonun klinik kanıtı C2) 1 atak, 2 ayrı lezyonun klinik kanıtı C3) 1 atak, 1 lezyonun klinik kanıtı, 1 lezyonun paraklinik kanıtı
D) Laboratuvar destekli olası MS D1) 2 atak, OKB

2001 yılında McDonald ve arkadaşları, olası ve kesin MS tanımlarını koymak için detaylı MRG tanı klavuzlarını ve zamanlama aralıklarını içeren yeni tanı ölçütlerini belirlemiştir (61). MRG ölçütleri için Barkhof ve ark. ile Tintore ve ark.'nın yaptığı çalışmalar dikkate alınmıştır (6). Tanısal değerlendirmenin sonucunda ya MS, ya muhtemel MS tanısı konur ya da tanı dışlanır. Bu ölçütler Ulusal MS Derneğince 2005'de revize edilmiş ve genişletilmiştir (Tablo-3) (59). Yeni ölçütlerde özellikle MRG ile zamansal ve alansal yayılım açısından ölçütler yeniden düzenlenmiş ve PPMS için de tanı ölçütleri basitleştirilmiştir. Tablo-4 ve Tablo-5'de MRG'de alan içinde ve zaman içinde dağılım ölçütleri sunulmuştur. McDonald ölçütlerine göre ilk atakta MS tanısı koyabilmek mümkündür. MRG'de alanda yayılım ölçütleri karşılanamıyorsa BOS'da oligoklonal band bakılır ve MRG takipleri yapılır veya ikinci atak beklenir.

Tablo-3: Mcdonald tanı ölçütleri (2005 revizyonu)

Klinik bulgular	MS tanısı için ek veriler
≥ 2 atak, ≥ 2 lezyonun objektif klinik kanıtı	Gerek yok
≥ 2 atak, 1 lezyonun objektif klinik kanıtı	MRG lezyonlarının alansal dağılımı veya BOS bulguları ile birlikte MRG de 2 ya da daha fazla lezyon veya yeni klinik atak
1 atak, 2 veya daha fazla lezyonun objektif klinik kanıtı	MRG lezyonlarının zamansal dağılımı veya ikinci klinik atak
1 atak, 1 lezyonun objektif klinik kanıtı	MRG lezyonlarının alansal dağılımı veya BOS bulguları ile birlikte ≥ 2 MRG lezyonu ve zaman içinde dağılımı veya ikinci klinik atak
MS düşündürülen sinsi nörolojik progresyon	1 yıl devam eden progresyon ve aşağıdakilerden ikisi: 1. Pozitif beyin MRG (9 veya daha fazla T2 lezyonu veya 4 veya daha fazla lezyon+pozitif VEP) 2. Pozitif spinal kord MRG (≥ 2 medulla spinalis lezyonu varlığı) 3. Pozitif BOS

Tablo-4: MRG zaman içinde dağılım ölçütleri

-İlk klinik ataktan 3 ay sonra çekilen beyin MRG sinde başlangıç olayından farklı bir yerde tespit edilen gadolinyum tutan bir lezyon ya da -Referans MRG'den 30 gün sonra çekilen beyin MRG de yeni bir T2 lezyon saptanması
--

Tablo-5: MRG alan içinde yayılım ölçütleri

Aşağıdaki ölçütlerden 4 ünden 3 tanesinin bulunması -Beyin ya da spinal kord lezyonunda gadolinyum tutulumu ya da gadolinyum tutulumu yok ise -9 adet T2 ağırlıklı kesitte hiperintens beyin ve/veya spinal kord lezyonu <input type="checkbox"/> 1 ya da daha fazla beyin infratentoryal ya da kord lezyonları <input type="checkbox"/> 1 ya da daha fazla jukstakortikal lezyonlar <input type="checkbox"/> 3 ya da daha fazla periventriküler lezyonlar *1 adet spinal lezyon 1 adet beyin lezyonu yerine geçer
--

Barkhof ve Tintore ölçütlerinin erken tanıda %49 duyarlılık ve MS'e kesin dönüşmede %79 özgül bulunması nedeniyle 2007 yılında Swanton ve arkadaşları (60) tarafından yeni MRG ölçütleri öne sürülmüştür. Çok merkezli olarak yapılan bu çalışmada 2 veya daha fazla karakteristik lokalizasyonda (periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord) en az 1 lezyonun alansal dağılım ölçütlerini ve bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG'de yeni T2 lezyonun ise zamansal dağılım ölçütlerini karşıladığı öne sürülmüştür (61). Tüm MS tanı ölçütlerinin ortak noktası belirti ve bulguların zaman ve alan açısından dissemine olması gerekliliğidir.

MRG

Manyetik rezonans görüntüleme MS için en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MS lezyonlarının yerleştiği alanları ve tekrarlayan görüntülemelerde zamansal değişimi göstermesi, ayrıca MS'i taklit edebilen diğer hastalıkların ayırıcı tanısına olanak sağlaması açısından MRG oldukça yararlıdır. MRG incelemesi klinik stabil olsa bile hastalığın aktif ve süregelen bir süreç olduğuna dair bilgiler sunmaktadır (62). Süregelen sessiz lezyon oluşumu beyinde lezyon yükü artışına neden olur. Hastalığın erken döneminde ve klinik tablosu hafif olan hastalarda bile serebral atrofinin geliştiğini göstermesi bakımından da son derece önemlidir (63). MS'de MRG çekiminde yer alması gereken incelemeler sagittal T2 FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*), aksiyel T2 ağırlıklı ve T2 FLAIR, aksiyel T1 ağırlıklı kesitler ve kontrast verilerek aksiyel ve koronal T1 ağırlıklı çekimler olmalıdır (64). Beyin ve servikal MRG'de MS'i telkin eden lezyon özellikleri Tablo-6'da sunulmuştur.

Tablo-6: Beyin ve servikal MRG'de MS'yi düşündürülen lezyon özellikleri

Kranyal MRG	Servikal MRG
>3 mm'den büyük plaklar	<2 segment uzunluğunda lezyonlar
Multipl lezyonlar	
Ovoid şekil	
Yerleşim	Simetrik ve yama tarzında
Beyaz cevher ağırlıklı	
Periventriküler	Belirgin ödem etkisi olmayan
İnfratentoriyal	
Jukstakortikal	Kesit alanının yarısından azında olmak üzere lateral ve posterior kolunu tutan
Korpus kallozum	
Kontrast tutulumu	Servikal ve torasik bölgelerde yerleşim
Açık halka şeklinde, U lifleri	

Beyin-omurilik sıvısı (BOS) analizi

Multipl sklerozda BOS analizinin tek başına tanı koydurucu değeri olmamakla birlikte arada kalınan vakalarda tanıya yardımcı olarak kullanılan inceleme yöntemidir. MS'te BOS incelemesi genellikle normaldir. Nadiren BOS'ta hafif lenfositik pleositoz görülebilir, ancak hücre sayısı 50/mm³'ün altındadır (60). En önemli bulgu immünglobulin G (IgG) sentezindeki artış ve agaroz jel elektroforezinde oligoklonal bantların (OKB) varlığıdır. IgG indeksi serum ve BOS IgG oranını yansıtmaktadır ve 0,7'den büyük olması MS yönünde şüphe uyandırır (60).

$$\text{IgG indeksi: } \frac{\text{BOS IgG / Serum IgG}}{\text{BOS albümin / Serum albümin}}$$

BOS'ta oligoklonal bandların saptanıp serumda saptanmaması MS tanısı açısından anlamlıdır. Hastaların %40'ında BOS proteini artmış bulunabilir. Ancak bu ılımlı bir artıştır ve genellikle 100mg/dL'yi geçmez.

Uyarılmış potansiyeller (*Evoked Potentials, EP*)

Uyarılmış potansiyeller (EP) 30 yılı aşkın bir süredir müphem şikayetleri olan hastalarda motor ve/veya duyuşal yolların etkilenimini göstermek ve klinik olarak sessiz lezyonların varlığını ortaya koymak amaçlı kullanılmaktadır. Görşel uyarılmış potansiyeller (VEP) optik sinir, kiazma ve traktustaki plakların, beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP) beyinsapındaki lezyonların, somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller (SEP) lemniskal sistemdeki lezyonların saptanmasında yararlıdır (65). Anormal bir EP, MS için spesifik değildir, klinik tablo ile uyum sağlamalıdır (65). Yine EP'in normal olması MS tanısını dışlatmaz (65).

Prognoz:

MS'de cinsiyetin kadın olması, erken yaşta başlangıç, hastalığın optik nörit ya da duyuşal yakınmalar ile başlamış olması ve ilk 5 sene özürölülüğün minimal olması durumunda prognozun daha iyi olduğu söylenebilir (Tablo-7) (66). Ayrıca MRG bulguları da hastalığın gidişatı hakkında fikir verebilmektedir (67).

Özürölülük progresyonu değışkenlik gösterebilmektedir. Yaklaşık olarak 10 yıl içinde yürüyüş bozukluğunun başlayabildiği, 15-20 yıl içinde tek taraflı desteğe ihtiyaç duyulduğu, 30 yıl içinde de tek başına ancak birkaç adım atabilir duruma

ilerleyebileceği tahmin edilmektedir (30). MS'in, yaşam süresi üzerine olan etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Danimarka'da yapılan bir çalışmada, hastalığın, yaşam beklentisini ortalama 14 yıl azalttığı gösterilmişken İngiltere, Kanada, Vancouver'dan toplanan verilerin analizi sonucu bu farkın yalnızca 6-7 yıl olduğu gösterilmiştir (67, 68). MS hastalarının yaklaşık %50'sinin ölüm nedeni MS'e ikincil gelişen komplikasyonlardır. Pnömoni ve septisemi bunun en sık görülen nedenlerinin başında gelir (68, 69). Hastalığın başından ölüme kadar geçen süre yaklaşık 30-35 yıldır.

Ayırıcı tanı

MS tanısı öykü, fizik muayene, BOS incelemesi ve MRG bulgularına dayanılarak konur. Otoimmün, vasküler, infiltratif birçok hastalık MS benzeri klinik seyir ve multifokal MSS tutulumu yapabilmektedir. Yanlış tanı oranı MS kliniklerinde bile yaklaşık %5-10'dur ve yıllar sonra dahi hastalar farklı tanı alabilmektedir (60).

Tedavi:

MS tedavisi akut atak tedavisi, hastalık modifiye edici, immünsüpresif, ve semptomatik tedaviler ile rehabilitasyon programları olarak ele alınabilir.

Akut atak tedavisinde en önemli seçenek kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidlerin atakların süresini ve kısa dönem morbiditesini azalttığı bilinmekle birlikte uzun vadede özürülük üzerine etkisi gösterilememiştir. Yüksek doz metilprednizolonun (1g/gun) akut dönemde ve takip eden iki ay içinde kontrast tutan lezyon sayısında da azalmaya neden olduğu ve bu azalmanın tedaviden sonraki 30 gün içinde başlayıp 60 gün devam ettiği öne sürülmüştür (70). İntravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımı ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. RRMS'de IVIG'nin atak, disabilite ve MRG üzerine yararlı etkileri olduğu savunulmaktadır, fakat bu çalışmaların çoğu az sayıda olgu içermektedir.

20. yüzyılın sonlarına doğru MS tedavisinde atakların gelmesini önleyici, hastalığın progresyonunu durdurucu tedaviler üzerinde araştırmalar sonuç vermeye başlamış, interferonların MS'te kullanımı gündeme gelmiştir. RRMS tedavisinde etkinliği gösterilmiş ilk immünmodülatör tedavi interferon beta 1-b'dir (71). Daha sonra ise interferon beta 1-a keşfedilmiştir. MS tedavisinde kullanılan bir diğer immunomoduluar ajan olan glatiramer asetat (*copolymer-1*), 4 aminoasidin kontrollü sentezinden oluşturulan polipeptit tuzlarından meydana gelmiştir. Bu aminoasitler L-

alanin, L-lizin, L-glutamik asit ve L-tirozin'dir. Subkütan olarak günlük 20 mcg dozunda uygulanmaktadır.

Natalizumab nötrofiller haricinde tüm lökositlerin yüzeylerinde eksprese edilen adezyon molekülleri olan $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 4\beta 7$ integrinlere karşı humanize monoklonal antikordur. Lökositlerin transmigrasyonunu ve aktivasyonunu inhibe eder (72). Ayrıca B hücre proliferasyonu üzerine de etkileri olduğu düşünülmektedir (73). Monoklonal antikordardan alemtazumab, rituksimab ve daklizumab ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (71).

Multipl skleroz tedavisinde oral ajanlarla ilgili yürütülen çalışmaların sonuçları alınmaya başlamıştır. Sfingozin-1-fosfat (S1P1) reseptör modülatörü olan fingolimod (FTY720) ve interferon beta 1-a ile yapılan TRANSFORMS çalışmasında atak hızını yüksek doz fingolimodun %52, düşük doz fingolimodun %38 oranında azalttığı gösterilmiştir (74).

İmmünmodülatör tedaviye rağmen atakların sık geldiği RRMS, SPMS ve RPMS'te immünsüpresif tedaviler tercih edilmektedirler. Sitotoksik bir antrasiklin olan mitoksantron, SPMS'te kullanımı için FDA (*Food and Drug Administration*) onayı olan tek immünsüpresif ajandır (75). İmmünmodülatör tedavilere yanıt alınamayan sık ataklı, agresif gidişli RRMS (Tip B öneri), RPMS ve SPMS (Tip C öneri) hastalarında kullanımı önerilmektedir. Metotreksat, siklofosamid, siklosporin, mikofenolat mofetil, klorodeoksiadenozin MS'te tercih edilebilecek diğer immüpresiflerdir (76, 77).

Klinik izole sendrom ve MS'de bilişsel bozukluk

30 yıl öncesinde MS hastalarının yaklaşık %3'ünde bilişsel bozukluk olduğu düşünülmekteyken son yıllarda araştırmacıların multipl sklerozda bilişsel bozukluğun doğası ve prevalansı hakkında farkındalığı artmaktadır (78). Bilişsel kötüleşmeyi araştıran geniş ölçekli çalışmalar azdır ve mevcut bilgilerin yorumlanması hasta grubunun hastalık süresi, hastalığın alt tipi, evresi gibi heterojen özellik göstermesi bakımından da zordur. Yapılan son çalışmalar MS hastalarında yaşamları boyunca bilişsel disfonksiyon sıklığının %43-72 olduğunu göstermektedir (78). Bilişsel bozukluklar, hastaların işteki performanslarını, eğitimlerini, kişilerarası ilişkilerini etkileyerek, kısacası sosyal hayatlarında sıkıntılara neden olarak hayat kalitesini düşürmektedir.

Bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın, hastalığın ilerleyen evrelerinde belirgin olduğu bilinmekle birlikte erken evre MS hastalarında da EDSS ile belirgin fiziksel

özürlülük saptanmasa bile etkilenimin başlayabileceği gösterilmektedir (79, 80). KİS evresinde bile bilişsel bozukluk saptanabileceği bilinmekle birlikte ne yazık ki prevalansı ve doğası hakkında bildiklerimiz son derece sınırlıdır (81). Yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar etkilenen bilişsel alanların MS'dekine benzer olduğu konusundadır (9).

MS'de bilişsel bozukluk çalışma belleği, dikkat, bilgi işleme hızı, viziospasyal algılama, verbal entellektüel yetenek ve yürütücü fonksiyonlar alanlarındadır (82). En belirgin olarak etkilenen bilişsel süreç bellektir ve genellikle çalışma belleği kısa süreli bellekten daha önce etkilenmektedir. Öğrenme ve bellek bozuklukları MS'nin alt tiplerine göre farklılık da gösterebilmektedir. Sekonder progresif MS'deki performans RRMS ve PPMS'e göre daha kötüdür (80).

Plan yapma, yargılama, karar verme, neden-sonuç ilişkisi kurma gibi işlevler günlük hayatta karşılaşılabilecek sorunları çözmek, uygun zamanda uygun yanıtları verebilmek için gerekli olan işlevlerdir. Bu işlevleri başarı ile gerçekleştirebilmek için dış dünyayı sürekli olarak gözlemlemek, gerekli olan bilgilere dikkati yönlendirebilmek, uzun dönemli bellekten ilişkili bilgiyi çağırabilmek, alınan bilgileri birleştirebilmek, işleyebilmek ve uygun yanıtı ortaya çıkarabilmek gerekir. Bu işlevlerin tümüne yürütücü işlevler adı verilmektedir (83). MS hastalarının yaklaşık %19'unda yürütücü işlevlerde bozukluk görülebilmektedir (84). Özellikle strateji geliştirme, problem çözme ve yargılamada bozukluk vardır.

Dikkat de bellek gibi karmaşık bir kognitif fonksiyondur. Dikkatin uyanıklık ve tetikte olma hali, selektif veya odaklanmış dikkat ve bölünmüş dikkat gibi farklı yönleri vardır. Hastaların yaklaşık %25'inde dikkat bozukluğu görülebilmektedir (84).

Bilişsel defisit hastalar arasında gerek farklı şiddette gerekse farklı paternlerde görülmesi acaba bazı özelliklerin kişiyi ileride geliştirebilecek bilişsel bozukluktan koruyup korumadığı sorusunu akla getirmektedir (85). Yapılan bir çalışmada hastanın eğitim düzeyi ve okuma seviyesinin bilişsel bozukluk beklentisini 5 yıl kadar geciktirebildiği gösterilmiştir (86). Başka bir çalışmada da eğitim süresi 14 yıl ve üzerinde olanlarda yapılan testlerde belirgin fark görülmezken 14 yıl altına indikçe performansın kötüleştiği izlenmiştir (85). Engel ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada eğitim süresinin 11 yılın altında, yaşın 40'ın üstünde olması bilişsel defisitle ilişkili bulunmuştur (84). Bilişsel defisiti değerlendirirken depresyon varlığı ve fatigue gibi faktörlerin de ayırıcı tanıda düşünülmesi ve kullanılan ilaçların iyi sorgulanması önerilmektedir (87).

Bilişsel defisitinin MRG'de total lezyon yükü ile orta düzeyde, atrofi varlığı ve özellikle de üçüncü ventrikül genişliği ile güçlü korelasyon gösterdiği düşünülmektedir (88, 89). Son yapılan çalışmalar demiyelinizan plaklar dışında aksonal kaybın da zihinsel fonksiyon bozulmasındaki önemini vurgulamaktadır. Otopsi çalışmalarında zihinsel işlev bozukluğu olan MS hastalarında, fizyopatolojik değişikliklere ek olarak MRG'de saptanamayan kortikal ve derin gri cevher lezyonları gösterilmiştir (90).

Nörologlar arasında yapılmış çalışmalarda kognitif bozukluğun fiziksel özurlülük ile yüksek oranda korelasyon gösterdiği gibi bir yanlış düşüncenin hakim olduğu gösterilmiştir (87). Bu durumun hafif özurlülüğü bulunanlarda bilişsel defisitlerin göz ardı edilmesine neden olabileceği düşünülmüştür.

Bilişsel bozukluğun tedavisinde semptomatik ajanların yararı tartışmalıdır. Bu alanda yapılan çalışmalar biri hariç küçük, açık uçlu çalışmalardır (91). Donepezil ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada donepezilin sadece bir bilişsel alanda ve sınırdaki bir yararı olabileceğini düşündürmüştür (91). Hastalık modifiye edici tedavilerin bilişsel bozukluğa etkisini primer araştıran bir çalışma bulunmamakla birlikte bu konuda olumlu sonuçların sunulduğu iki büyük çalışma mevcuttur (92, 93). Fischer ve ark. (92), interferon beta 1-a tedavisi alan hastalarda almayanlara göre 2 yıllık izlem sonucunda özellikle bilgi işleme hızı ve öğrenme-bellek süreçlerinde düzelme saptamışlardır. Barak ve Achiron (94) da 1 yılın sonunda interferon beta 1-b alanlarda almayan hastalara göre bellek ve karmaşık dikkat süreçlerinde düzelme saptadıklarını, diğer bilişsel alanlarda bozulma saptanmadığını bildirmişlerdir.

Nöropsikolojik testler

Nöropsikolojik testler (NPT), bilişsel işlevleri ölçmede kullanılan psikometrik araçlardır. Yani NPT sayesinde beyinde işlev bozukluğuna bağlı olarak oluşan bilişsel bozukluklar nesnel olarak betimlenir. Tanı koymada (zihinsel ve davranışsal bozuklukların belirlenerek beyinde lateralizasyon ve lokalizasyon yapılması), ayrıca izlem, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve rehabilitasyonda nöropsikolojik testlerden yararlanılmaktadır. Ülkemizde uygulanan 200'ün üstünde NPT bulunmaktadır (83). Nöropsikolojik testlerin uygulanmasında belki de en önemli unsur kültüre uygunluğudur ve bu yönde yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. MS hastalarında bilişsel işlevleri değerlendirmek için sayısız makalede çok çeşitli testler kullanılmaktadır. MS için dünyada klinikte ve araştırmalarda en yaygın kullanılan iki

test bataryası mevcuttur. *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N)* ve *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS)* (85). Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) ve Multiple Sclerosis Inventory Cognition (MUSIC) de bu alanda sıkça kullanılan testlerdir (84). Bu testler kısa ve kolay uygulanabilir olduklarından daha çok tercih edilmektedir (87). Ancak WKET, Stroop, sayı menzili testleri de MS hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

WAIS-R sayı menzili testi

Esas olarak dikkati ölçmek için kullanılan bir testtir (95). Ayrıca çalışma belleği ve öğrenme yeteneğini de ölçmektedir. Bu test Wechsler zeka testinin bir bileşenidir. İleri sayı menzili testinin uygulaması sırasında testi alan kişiden verilen sayı dizilerini aynı sıra ile tekrar etmesi istenir, doğru tekrarlanan her sayı dizisi sonrasında testi yapan kişi bir sonraki daha uzun olan sayı dizisini söyler. Bu şekilde denek hata yapmaya kadar devam eder. 7 basamağa kadar hatırlama ileri sayı dizisi için normal olarak kabul edilebilir. Geri sayı menzili testinde ise denekten verilen rakam dizilerini tersinden söylemesi istenir. Her doğru yanıtın sonra rakam dizisi uzunluğu, kişi yanlış yanıt verinceye kadar artırılır. Geri sayı menzili testi dikkatin yanında bir miktar depolama ve geri çağırma yeteneğini de ölçmesi bakımından önemlidir (95). İleri sayı menzili ile geriye doğru menzilin arasında 2 rakamdan fazla fark olmamalıdır. Sayı menzili testi eğitim ve yaştan etkilenmektedir. Frontal lob disfonksiyonu ve görme alanı defektli olan hastalar geri sayı menzili testinde daha kötü sonuçlar elde etmektedir (95).

Wechsler görsel bellek alt testi (WMS-VI)

Wechsler zeka testinin bir alt testi olan görsel bellek ölçüm testi ile öğrenme, anlık bellek ve uzun süreli şekil belleği değerlendirilebilmektedir. Testi alan kişiye üzerinde çizili şekiller bulunan birinci, ikinci, üçüncü kartlar sırasıyla gösterilir ve daha sonra deneğin bu şekilleri hatırlayarak önündeki kağıda çizmesi istenir. Enterferans etkisi uygulandıktan sonra 40. dakikada deneğin önündeki boş kağıda yeniden şekilleri sırasıyla çizmesi istenir. İlk ve son çizilen şekiller daha sonra puanlanır. Deneklerin bu testten alabileceği maksimum puan 14'tür (95). Soyut şekillerin kodlanması sağ prefrontal korteksdedir (83). Sağ temporal lob yüzler ve soyut şekillerin kodlanması ve hatırlanması açısından büyük önem taşır (83).

Wisconsin kart eşleme testi

WKET'nin bir frontal lob testi olarak kabul edilebilir ve özellikle sol prefrontal dorsolateral (DLPFK) bölgenin çalışması hakkında fikir verir (96). DLPFK'nin yanında inferior parietal lob, temporal lob, görsel assosiasyon korteksi ve serebellumun bazı kısımlarını içeren karmaşık bir nöral ağ faaliyeti ile ilişkili olduğu da bulunmuştur. WKET yürütücü işlevleri ölçmede kullanılan testler arasında ilk sıralarda yer almaktadır (96).

Soyutlama, varsayımda bulunma, planlama, zihinsel esneklik ve pekiştirmeye dayanarak yanıtları değiştirme becerisini ölçer. Ayrıca bu test çalışma belleği ile de ilişkilendirilmiştir (97). WKET 4 tane uyarıcı kart ve 64 tane tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Kartların her birinde farklı renk ve sayıda şekiller bulunur. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız ve üçgen, şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarı; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve dördür. Bu testte denekten istenen şey destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Doğru eşleme kategorisi renk, şekil, sayı olarak sıralanır. Deneğe sadece tepkisinin doğru veya yanlış olduğu söylenir ancak doğru eşleme kategorisinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Denek art arda 10 kez doğru eşleme yaptığında bir sonraki kategoriye geçilir. Denek altı kategorinin tümünü tamamladığında veya her iki destedeki kartların tümünü kullandığında teste son verilir. Bu testten 13 farklı puan hesaplanmaktadır. Bunlar sırasıyla toplam tepki sayısı (WKET1), doğru eşlemenin yapılamamış olduğu toplam yanlış sayısı (WKET2), doğru eşlemenin yapıldığı toplam doğru sayısı (WKET3), art arda 10 kez doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplamı olan tamamlanan kategori sayısı (WKET4), ardışık 10 doğru tepkiden sonra da bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya kişi tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplamından oluşan perseveratif tepki sayısı (WKET5), perseveratif tepkilerden aynı zamanda yanlış olan perseveratif hata sayısı (WKET6), toplam hata sayısından perseveratif hata sayısı çıkarılmasıyla elde edilen perseveratif olmayan hata sayısı (WKET7), perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp 100 ile çarpılmasıyla elde edilen perseveratif hata yüzdesi (WKET8), ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı (WKET9), kavramsal düzey tepki sayısı (WKET10), en az üç tanesi birbirini izleyen doğru tepkilerin toplamının toplam cevap sayısına bölünerek 100 ile çarpılması ile hesaplanan kavramsal düzey tepki yüzdesi (WKET11), deneğin art arda 5-9 doğru tepki verdiği ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının

sayısı olan kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı (WKET12) ve en az üç kategoriye tamamlayan deneklerde hesaplanan öğrenmeyi öğrenme puanıdır (WKET13). (83).

Stroop testi

Nesne veya renk isimlerini söylemenin bunlarla ilgili kelimeleri okumadan daha uzun zaman aldığı McKeen Cattell (1886) tarafından farkedilmiş, oyunun temelde bir "renk-kelime bozucu etkisi" (color-word interference effect) olduğu ise Stroop tarafından 1935'te ortaya konmuştur (98). Stroop testi, değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında algısal kurulumu değiştirebilme becerisini, alışılmış davranışı bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ölçer. Amaca yönelik davranış geliştirme prefrontal korteksin (PFK) en önemli özelliklerinden birisidir (99). Bu özelliğin sağlanabilmesi için, davranış boyunca amacın bozucu etkenlere karşı korunabilmesi gerekmektedir. Stroop testi bu gibi durumlarda PFK'nin gerçekleştirdiği bastırma yeteneğini ölçmektedir (36). Stroop testinin bozucu etki yanında dikkat sürecini de ölçtüğü kabul edilir. Bu testte öncelikle düz sözcük okuma, sonra üzerinde renkli kutucukların bulunduğu kartlardaki renkleri söyleme süreleri ölçülür. Daha sonra kelimelerin farklı renklerde yazıldığı renk isimlerini okuması istenir. Sonrasında enterferans durumunda, renkli kalemlerle yazılmış renk isimlerinin yazıldığı karttaki kelimeyi okumayıp, kelimenin hangi renkte basılmış olduğunu söylemesi istenir. Örneğin hastadan yeşil mürekkeple yazılmış mavi yazısını okumayıp, mürekkebin rengini söylemesi beklenir. Stroop etkisi bu bölümde ortaya çıkar. Kelimenin rengi ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda test süresi uzar. İnterferansa direnci düşük, çeldiricilerle baş edemeyen hastalar rengi söylemek yerine yazıyı okurlar. Test puanlarken spontan düzeltmeler, yanlışlar ve süre kayıt edilir. Bu test farklı farklı şekillerde uygulanabilmektedir. Hastanın kelimeleri okumayıp rengini söylediği bölümün süresinden, renkli harflerle basılmış renk kelimelerini okuma bölümünün süresi çıkarılarak enterferans hesaplanabilmektedir (83).

İz sürme testi (Trail making test)

Bu test dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama, kararlılık, yanıt inhibisyonu ve motor hızı değerlendirir (100). A ve B bölümlerinden oluşur. A bölümünde, kağıt üzerinde 1-25 arası numaralanmış olan noktalar tek bir sürekli çizgiyle birleştirilir ve bu bölüm bilgi işleme hızı, görsel tarama ve motor hız ile

ilişkilidir (100). B bölümünde ise değişimli olarak bir harf bir sayı ile (1-A-2-B gibi) birleştirilir. B bölümündeki perseverasyon hataları, örneğin sadece sayıları ya da sadece harfleri birleştirme eğilimi, yürütücü işlevlerdeki bozulmayı gösterir ve bu test aynı zamanda çalışma belleği ile ilgili de fikir verir (100). Bu çalışmada ayrı ayrı her iki testin süresi ve B testi süresiyle A testi süresi farkı değerlendirilmiştir. Bu fark puanı, değerlendirmedeki hız faktörünün etkisini ortadan kaldırmak için kullanılır ve diğer bilişsel işlevlerle ilgili testlerle yüksek ilişki gösterir (100).

Kantitatif Elektroensefalografi (KEEG)

Elektroensefalografi (EEG) saçlı deri üzerine yerleştirilen metal elektrotlar yardımı ile beynin elektriksel aktivitesinin kaydedilmesi işlemidir. EEG ile ilgili olarak ilk yayın 1929 yılında Alman nöropsikiyatr Hans Berger tarafından yapılmış olup o dönemden bugüne kadar çok önemli bir tanı ve araştırma aracı olarak kullanılmaktadır (101). EEG çekiminde metal elektrotlar 'American Electroencephalographic Society' tarafından standardize edilmiş uluslararası 10-20 sistemine göre skalp üzerine yerleştirilir. Kayıt ortalama 30 dakika sürer (102). Amplifikasyon sonrasında sinyaller grafik şeklinde veya dijital formatta kaydedilir. Yavaş dalgalar 0-4 Hertz (Hz) delta ve 4-8 Hz teta dalgalarından, hızlı dalgalar ise 8-13 Hz alfa ve 13-26 Hz beta dalgalarından oluşur. Beta dalgaları beta 1 (12-18 Hz) ve beta 2 (18-26 Hz) olmak üzere ikiye ayrılır (103). 26 Hz'den daha yüksek frekanstaki dalgalara ise gamma dalgaları adı verilir.

KEEG analizi belirli bir EEG analizini sayısal değere çevirmeyi ifade eder. Rutin görsel incelemeyle ortaya çıkarılamayan önemli değişiklikleri saptama amacı ile kullanılabilir. Bu yöntemin ancak alanında uzman kişilerce ve rutin EEG'ye ek olarak kullanılması önerilmektedir. KEEG ölçümü rutin görsel incelemeyle karşılaştırmalarda, istatistiksel karşılaştırmalarda ve topografik haritalama gibi diğer EEG formlarının gösterilmesinde kullanılır (103).

Epilepsi başta olmak üzere, serebrovasküler hastalıklar, demans, ensefalopati, dikkat ve öğrenme bozukluklarında tanı aşamasında ve takipte, kafa travmasında, cerrahi sırasında ve yoğun bakımda majör değişikliklerin saptanmasında ve migren, depresyon, multipl skleroz gibi birçok hastalıkla ilgili bilimsel araştırmalarda KEEG'den yararlanılmaktadır (11). KEEG'nin başlıca iki önemli komponenti vardır: sinyal analizi ve topografik haritalama. Sinyal analizinin otomatik olay saptama, kaynak lokalizasyonu, monitörizasyon, frekans analizi ve koherans analizi gibi alt öğeleri vardır. Frekans analizi sayesinde orijinal EEG verileri

frekans içeriklerinin sunumuna dönüştürülür. Koherans analizi ise frekans analizine benzer hesaplamaları kullanarak farklı kayıt alanları arasındaki frekans içeriklerinin zamansal ilişkilerini ortaya koyar (11). Başka bir ifadeyle, koherans analizinde, bir elektrot çiftinde elektrotların arasında, verilen frekans bandındaki faz uyumluluğuna yani senkronizasyona bakılabilmektedir (13). Böylece koherans, farklı kortikal alanlar arasında fonksiyonel bağlantıların bir göstergesi olarak ifade edilebilir (11, 104).

Multipl skleroz demiyelinizasyonun ve aksonal harabiyetin olduğu, beyaz cevherin ve serebral korteksin etkilendiği bir hastalıktır ve bu nedenle MSS'deki nöronların fizyolojik aktiviteleri değişebilir. Kortikal nöronların aktivitesinin kaydedildiği bir yöntem olan EEG ile nöronlardaki bu aktivite değişikliklerini inceleyebilmek mümkün olabilir. Geçmiş yıllarda KEEG'nin epileptik MS hastalarında kullanıldığı görülmektedir (105). Epileptik aktivite ile ilişkili olarak, öncelikle diken dalga formasyonları ve lokalizasyon çalışmaları yapılmıştır. Daha sonraki yıllarda ise MS'de istirahat halindeki EEG'nin özürülük, MRG lezyon yükleri ve bilişsel işlevlerle ilişkisinin araştırılmasına yönelik incelemeler yapılmıştır (12, 13, 105). Yapılan çalışmalar arasında sonuçlar farklılık gösterebilmektedir. MS hastaları ile yapılan bir çalışmada frontosantral beta ve temporal teta aktivitesi ile özürülük arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (105). Leocani ve ark. (12) EEG zemin aktivitesinde diffüz yavaşlama, özellikle anterior ve temporal bölgelerde yavaş frekanslarda artış olduğunu ve MRG'deki subkortikal lezyon yükünün artışı ile EEG'deki yavaş dalgasındaki artışın doğru orantılı olduğunu saptamışlardır. Bahsedilen çalışmada ayrıca bilişsel bozukluk olduğu belirlenen MS hastalarında, bilişsel testlerde normal performans gösteren hastalara göre de EEG'deki yavaş aktivitelerin anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. Öte yandan başka bir çalışmada böyle bir ilişki kurulamamıştır (12).

Bilişsel testler sırasında EEG çekimi yapılarak da inceleme yapılabilmektedir. Bu yöntemle yapılan çalışmalarda beta ve gamma bantlarında yükselme saptanmıştır (105).

Koherans analizi de MS hastalarında araştırmalarda kullanılmaktadır. Koherans incelemesi interhemisferik eşlenik elektrotlar arasında incelenebildiği gibi intrahemisferik, yani aynı hemisfer içinde yakın ve/veya uzak elektrot çiftleri arasında da yapılabilmektedir. Kamel ve arkadaşlarının MS hastaları ile yaptıkları KEEG çalışmasında MS hastalarında kontrollere göre interhemisferik teta ve alfa koheranslarında azalma olabileceği, koheranslardaki azalmanın bilişsel bozukluğu

olan MS hastalarında da bilişsel bozukluğu olmayanlara göre belirgin olduğu gösterilmiştir (13).

Demansı olan hastalarda yapılan KEEG çalışmalarında spektral analizin yanı sıra koherans analizi de ilgi gören inceleme yöntemidir (104). EEG spektrumları ile Alzheimer hastalığını multi-enfarkt demansdan ayırttirebilecek özellikler gösterilemezken koherans analizi ile tanısal faydalar sağlayabilecek ipuçları saptanmıştır (106). Azalmış koherans Alzheimer tipi demans, multi-enfarkt demans gibi tabloların yanı sıra negatif şizofrenik semptomlarda, MS'de, AIDS'de ve akalozal hastalarda görülebilmektedir (12, 104, 106, 107). Epileptik aktivitenin üretiminden ve yayılımından sorumlu kortikal ve subkortikal alanlarda ise artmış koherans gösterilmiştir (108).

Depresyon ve MS

Multipl skleroz hastalarının yaklaşık yarısında major depresyon görülmektedir (85). Depresyonun özellikleri olarak suçluluk duygusu ya da öz bakımda azalmadan ziyade hastalarda irritabilite, engellenme duygusu ve güvensizlik ön plandadır (91). MS hastalarında depresyon sıklıkla atlanabilmektedir. Çoğu zaman hastalığa ait yorgunluk, uykusuzluk, iştahsızlık gibi belirtiler depresyonu maskeleyebilmektedir (91). Bilişsel bozukluk düşünülen bir hastada da aynı şekilde altta yatan depresyon olabilir. MS hastalarında depresyonun bilişsel işlevler üzerine etkisini araştıran iyi tasarlanmış çalışmalarda depresyonu olan MS hastalarının bilgi işleme hızı ve kapasitesi ile çalışma belleğinde depresyonu olmayan MS hastalarına göre belirgin bozulma saptanmıştır (85).

Beck Depresyon Envanteri –II (BDE-II)

MS hastalarında kullanılması önerilen formlardan biri Beck depresyon envanteri-II (BDE-II)'dir. BDE-II, bir kendi kendini değerlendirme ölçeğidir. Duygusal, somatik, bilişsel ve motivasyonel alanlarla ilgili 21 belirti ifadesi vardır ve her ifadenin altında onu tamamlayan 0 ile 3 arasında puanlanan 4 şık mevcuttur. Kişinin uygulama günü dahil olmak üzere, son 1 hafta içinde kendisini en iyi ifade eden cümleyi seçmesi istenir. Test cevaplandıktan sonra sonuç değeri her bir cevabın puanları toplanarak hesaplanır ve sonuçta testi cevaplayan kişi 0-63 arasında bir puan alır. 0-9 hafif, 9-16 ılımlı, 17-29 orta, 30-63 arasındaki değerler ciddi depresyonu gösterir (91).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2008 ve Aralık 2010 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi MS polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 30 KİS ve 30 RRMS hastası alındı, kontrol grubu olarak 34 sağlıklı gönüllü seçildi. Hastalarda başka herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik bozukluk olmaması şartları arandı. Tüm hastalar ve gönüllü kontrol grubu depresyon açısından sorgulandı, Beck depresyon ölçeği-II verildi. Depresyona dair belirtileri olmayan ve BDE-II'den 17 puanın altında alan hasta ve gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Ayrıca KİS ve RRMS grubunda herhangi bir immunmodulator veya immunsüpresif tedavi almaması, alıyorsa da en az 6 aydır kullanmıyor olması, son 8 hafta içinde atak geçirmemiş olması ve en az 2 haftadır herhangi bir psikotrop ilaç kullanmıyor olması şartları arandı. Ölçütleri karşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. Hastaların ayrıntılı öyküleri alındı ve ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapılarak EDSS puanları hesaplandı. KİS grubu ile benzer yaş ve cinsiyette, herhangi bir MSS ve psikiyatrik bozukluğu olmayan, psikotrop ilaç kullanmayan 34 sağlıklı gönüllü kontrol grubuna seçildi.

Hastaların yaşları, eğitim durumları, hastalık süreleri, EDSS skorları ve RRMS grubunda atak sayıları kaydedildi. Hastalık süresi olarak ilk ataklarından çalışmaya katılana kadar olan süre yıl olarak hesaplandı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji EEG laboratuvarında sessiz ve loş aydınlatılmış odada 30 dakika süreyle rutin çekim yapıldı. EEG çekimini izleyen 48 saat içinde bir psikolog tarafından nöropsikolojik testler uygulandı.

KEEG:

EEG kayıtları, PAÜTF Nöroloji AD Polikliniğinde Medelec (Teka-Wickers Medical) firması tarafından geliştirilen Profile Mode Digital EEG (United Kingdom) cihazı, kullanılarak gerçekleştirildi. NicoletOne Neeg programı ile v5.30.2.1183 versiyonu kullanıldı. Uluslararası 10-20 sistemine göre 21 kayıt elektrotu (FZ, CZ, PZ, A1, A2, Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2) ile referans ve toprak elektrot kullanılarak kayıt yapıldı. Gümüş klorid elektrotlar iletken pasta aracılığı ile tespit edildi. Bu noktadaki elektriksel aktivite, ipsilateral kulak memesi elektrotları (A1-A2) referans alınarak kaydedildi. Kayıtlar sırasında yüksek filtre 70 Hz, alçak filtre 0,16 Hz, Notch filtre 50 Hz, duyarlılık 70 µV/cm, kağıt hızı 10

mm/sn olarak ayarlandı. Kayıtlar örnekleme hızı 256 örnek/sn olan analog-dijital çevirici aracılığı ile dijital sinyale dönüştürülerek harddiske aktarıldı. Bilgisayar ortamında depolanan kayıtlar, kompakt disklere aktararak saklandı. Normal ortalama montaja dönüştürülen kayıtlar monitörden gözle incelendi. Epoklar hareketin, göz ve elektrod artefaktının olmadığı, uykuya geçiş döneminde olmadığından emin olunan, zemin ritmini en iyi temsil eden bölümlerden seçildi. Artefaktsız ve üstüste çakışmayan 36 saniyelik epoklar seçildi ve Fast Fourier Transform (FFT) yöntemi ile güç ve koherans analizi yapıldı. A1, A2, Fp1 ve Fp2 elektrotları hariç tutuldu (109). Toplam 4 band, delta (0-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-13Hz), beta(>13 Hz), için güç ve koherans hesaplandı. Ayrıca F3-F4-F7-F8-FZ anterior bölge, T3-T4-C3-C4-CZ santral bölge, P3-P4-T5-T6-O1-O1-PZ posterior bölge olarak temsil edilerek frekans bandlarının bölgesel olarak ortalama gücü de hesaplandı (110).

Interhemisferik koherans için homolog elektrot çiftleri (F3-F4, F7-F8, C3-C4, T3-T4, T5-T6, P3-P4, O1-O2) seçildi.

Nöropsikolojik testler:

EEG çekimlerini takip eden 48 saat içinde kognitif işlevleri değerlendirmek amacıyla hastalara ve kontrol grubuna, sessiz ve aydınlık bir muayenehane ortamında bir psikolog tarafından Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS-R) alt testleri olan görsel bellek ve sayı menzili testleri, WKET, Stroop testi ve iz sürme testi uygulandı.

Sayı menzili testinde deneklere önce 1 basamaklı dizilerden başlayarak ve doğru cevap alındıkça basamak sayısı artırılarak rakamların aynı sırayla tekrarlanması istendi. En son doğru tekrarlanan basamak kaydedildi. Daha sonra aynı şekilde sayı dizileri söylendi ancak bu kez rakamları tersten tekrarlamaları istendi. En son doğru tekrarlanan dizi basamağı kaydedildi. İleriye doğru sayı menzili sayısından geriye doğru tekrarlanabilen sayı dizisi çıkarılarak fark hesaplandı.

WAIS-R görsel bellek testlerinde katılımcılara üzerinde çeşitli şekiller bulunan 3 kart sırayla gösterildi. Sonrasında bu şekilleri akıllarından çizmeleri istendi. Hastaların ilgisi farklı konulara çekildikten sonra 40. dakikada şekillerin hatırlanması istenerek boş bir kağıda tekrar çizilmesi söylendi. İlk ve son çizilen şekiller puanlandı. Anlık görsel bellek ve uzun süreli görsel bellek olarak puanlar kaydedildi.

Wisconsin kart eşleme testinde toplam 64 kartla, önlerine koyulan örnek 4 kartın üzerine katılımcıların kartları dizmesi istendi. Katılımcıya yaptığı hamleler sonrasında sadece "doğru ya da yanlış" şeklinde yanıtlar verildi. Doğru eşleştirilen yanıtlar, toplam hata sayıları, tamamlanan kategori ve toplam tepki sayıları,

perseveratif tepki sayıları, perseveratif hata ve perseveratif olmayan hata sayıları, ilk kategoriye tamamlamadaki deneme sayıları, kavramsal düzey tepki sayıları ile perseveratif hata ve kavramsal düzey tepki yüzdeleri hesaplandı.

Stroop testinde katılımcılara üzerinde ifade ettiği renkten farklı renklerde basılmış renk kelimelerinin olduğu kart gösterildi ve kronometre tutularak sadece renk kelimelerini okumaları istendi. Bu süre kaydedildikten sonra tekrar kronometre tutularak bu kez kelimelerin hangi renkte olduklarının sırayla söylenmesi istendi. İlk süreden ikinci süre çıkarılarak interferans hesaplandı. Ayrıca kişilerin kendilerinin fark ettikleri hataları spontan düzeltmeleri ve fark etmedikleri hataları da kaydedildi.

İz sürme testinde A bölümünde katılımcılara bir kağıdın üzerinde 1'den 25'e kadar dağınık şekilde bulunan sayıları birleştirmeleri istenerek testi tamamlayana kadar olan süreler kaydedildi. Daha sonra B bölümünde bu kez bir sayı-bir harf eşleştirmesine uyarak sırasıyla birleştirmeleri istendi. B bölümünü tamamlama süreleri de kaydedildikten sonra aradaki süre farkı hesaplandı, hata sayıları kaydedildi.

MRG

Hastaların öyküleri ve muayeneleri değerlendirildikten sonra son 6 ay içinde çekilmiş olan kranyal MR görüntülemeleri incelendi. Görüntülemelerin hepsi 1,5 Tesla makine kullanılarak çekilmiş ve 5 mm kesit kalınlığına sahipti. T2 ağırlıklı ve T2 FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) görüntülemeleri birlikte incelendi. Lezyon sayıları ve plakların en büyük yerinden çapları hesaplandı. Lezyonların skorlamasını yaparken her bir lezyon için çap 1-5 mm ise 1 puan, 6-10 mm arasında ise 2 puan, 10 mm'den büyük ise 3 puan ve geniş, konfluent gösteriyorsa 4 puan verildi (12). Her bir hastanın toplam lezyon yükünü hesaplamak için lezyonlar çaplarına göre verilen puanlar hesaplanarak toplandı.

İstatiksel analiz

Toplanan veriler SPSS 11.5 programına kaydedildi. Gruplar arasında KEEG verilerinin ve nöropsikolojik testlerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uymadığı için ikiden fazla bağımsız değişkenin karşılaştırılması için non-parametrik varyans analizi kullanıldı. Anlamlı farklılık görülen değişkenler için farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için non-parametrik bağımsız iki değişkenin karşılaştırıldığı Mann-Whitney U testi kullanıldı (Bonferroni düzeltmeli).

EDSS, T2 hiperintens lezyon yükü ve hastalık süresi ile EEG parametreleri ve nöropsikolojik testler arasındaki iliŖkiyi incelemek üzere non-parametrik iki yönlü korelasyon analizi kullanıldı.

KEEG ile nöropsikolojik testlerin korelasyonu için yaŖın testlerin sonucu üzerine etkili olabileceği dŖnlerek iki yönlü parsiyel korelasyon analizi uygulandı. Parsiyel korelasyon analizi her grup için ayrı ayrı uygulandı.

BULGULAR

Çalışmamıza KİS (n=30) ve kesin RRMS (n=30) tanısı almış 60 hasta ve kontrol grubu için de 34 gönüllü katılımcı dahil edildi.

* Demografik özellikler

1- KİS grubunda 21 kadın, 9 erkek, RRMS grubunda 20 kadın 10 erkek ve kontrol grubunda 26 kadın 8 erkek bulunuyordu. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo-7).

Tablo-7. KİS, RRMS ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımları

Gruplar	Kadın (n,%)	Erkek (n,%)	Toplam (n,%)	p*
Kontrol	26 (76,5%)	8 (23,5%)	34 (100%)	0,676
KİS	21 (70%)	9 (30%)	30 (100%)	
RRMS	20 (66,7%)	10 (33,3%)	30(100%)	

*Pearson ki kare testi

Yaş ortalamaları bakımından tanı grupları arasında fark saptandı. İkili karşılaştırmalarda KİS ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Bonferroni düzeltmeli, $p>0,016$). KİS ve RRMS grubu arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı (Bonferroni düzeltmeli, $p>0,016$). RRMS hastalarının yaş ortalaması kontrol grubuna göre yüksekti (Bonferroni düzeltmeli, $p<0,016$)(Tablo-8).

Eğitim süreleri ortalamaları bakımından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grupları özürülük dereceleri açısından değerlendirildiğinde RRMS grubunda EDSS en fazla 4 idi. KİS grubuna oranla EDSS puanları, lezyon yükü ve hastalık süresi RRMS grubunda daha yüksek saptandı (Bonferroni, $p<0,016$) (Tablo-9).

Tablo-8. Yaş ve eğitim durumlarının kontrol, KİS ve RRMS grupları arasında karşılaştırılması

	Tanı			p*	p** (post hoc)
	Kontrol	KİS	RRMS		
Yaş	30,5±8,5	30,9±10,8	36,9±9,5	0,012	Kontrol-KİS 0,845 Kontrol-RRMS 0,006 KİS-RRMS 0,018
Eğitim	12,73±3,25	11,83±4,60	10,33±4,60	0,118	Kontrol-KİS 0,612 Kontrol-RRMS 0,033 KİS-RRMS 0,198

*Kruskal Wallis varyans analizi, $p < 0,05$

**Mann-Whitney U, Bonferroni düzeltmeli $p < 0,016$

Tablo-9. KİS ve RRMS grupları arasında EDSS, MRG T2 hiperintens lezyon yükü ve hastalık süreleri değerlerinin karşılaştırılması

	Tanı		z*	p
	KİS	RRMS		
EDSS	0,73±0,93	1,41±1,11	-2,750	$P < 0,05$
Lezyon yükü	24,43±26,48	48,60±48,49	-2,522	$P < 0,05$
Hastalık süresi	1,63±1,49	4,46±3,17	-4,92	$P < 0,05$

*Mann-Whitney U

*Kantitatif EEG analizi

Klinik izole sendrom, RRMS ve kontrol grubuna gözler kapalı, uyanık vaziyette EEG çekimi yapıldıktan sonra frekans analizi ve interhemisferik koherans analizi yapıldı. Tanı grupları arasında EEG bulguları karşılaştırıldı.

Frekans analizi

KEEG frekans analizinde tüm elektrotlardaki her bir frekans bandının güçleri karşılaştırıldığında KİS, RRMS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Elektrotlar yerleşim yerlerine göre ayrıca gruplandırılarak incelendiğinde anterior, santral ve posterior bölgelerde tespit edilen frekans bantları hasta grupları ile kontrol grubu arasında farklı bulunmadı ($p > 0,05$).

İnterhemisferik koherans analizi

Her bir elektrottan kaydedilen 4 bant açısından hemisferler arasında koherans farkı olup olmadığını belirlemek için yapılan analizlerde: tanı grupları arasında

frontal bölgelerde beta, temporal bölgelerde delta ve teta, santral ve parietal bölgelerde delta, teta ve beta koheranslarında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

İkili karşılaştırmalarda KİS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. RRMS grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında frontal bölgelerde beta koheransı düşük, temporalde delta koheransı yüksek bulundu. RRMS ve KİS hastaları karşılaştırıldığında RRMS hastalarında frontal bölgelerde beta, temporal bölgelerde teta, santral ve parietal bölgelerde delta, teta ve beta koheransları KİS grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0,01$). Yukarıda verilen bulgular Tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo-10: KİS, RRMS ve kontrol grubunda koheransların karşılaştırması

EEG	Ortalama(standart sapma)			p*
	Kontrol (n, 34)	KİS (n, 30)	RRMS (n, 30)	
F4F3beta	0,160(0,072)	0,167(0,073)	0,119(0,045)	0,018 [^]
T4T3delta	0,104(0,042)	0,122(0,053)	0,150(0,054)	0,004 [^]
C4C3delta	0,150(0,086)	0,173(0,090)	0,113(0,052)	0,017 ^{^^}
C4C3teta	0,137(0,070)	0,192(0,096)	0,124(0,062)	0,011 ^{^^}
C4C3beta	0,130(0,057)	0,111(0,060)	0,083(0,023)	0,000 ^{^^^}
T6T5teta	0,136(0,090)	0,148(0,066)	0,100(0,045)	0,011 ^{^^}
P4P3delta	0,231(0,148)	0,261(0,129)	0,171(0,100)	0,021 ^{^^}
P4P3teta	0,160(0,099)	0,193(0,116)	0,117(0,058)	0,012 ^{^^}
P4P3beta	0,111(0,061)	0,137(0,086)	0,084(0,031)	0,002 ^{^^}

*Kruskal Wallis varyans analizi, $p<0,05$

[^]Mann-Whitney U (Bonferroni düzeltmeli), RRMS-kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark, $p<0,016$

^{^^}Mann-Whitney U (Bonferroni düzeltmeli), RRMS-KİS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark, $p<0,016$

^{^^^}Mann-Whitney U (Bonferroni düzeltmeli), RRMS-kontrol ve RRMS-KİS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark, $p<0,016$

*KEEG bulgularının yaş, hastalık süresi, EDSS ve MRG lezyon yükü ile ilişkisi

Kantitatif EEG özellikleri ile hastaya ve hastalığa ait faktörlerin karşılaştırılması amaçlı non-parametrik iki yönlü korelasyon analizi uygulandı. Yaşın her bir elektrottaki frekans güçleri ile korelasyonu vardı. Hastalık süresi, EDSS ve T2 lezyon yükü ile frekans analizi arasında korelasyon saptanmadı.

Hemisferler arası koheransların yaş, hastalık süresi, EDSS ve MRG lezyon yükü ile ilişkisine bakıldığında yaş arttıkça frontal delta, teta ve beta, santral delta, teta, alfa ve beta ile parietal teta ve beta koheranslarında düşme saptandı ($p<0,05$). Yaş arttıkça temporal alfa ve delta koheransının ise arttığı belirlendi ($p<0,05$). Hastalık süresi arttıkça da frontal bölgelerde delta ve teta, santral ve parietal bölgelerde delta, teta ve beta, temporalde teta koheranslarında düşme olduğu saptandı. T2 lezyon yükü arttıkça frontal beta, santral bölgelerde delta, teta, alfa ve beta, parietal bölgelerde teta ve beta koheranslarının azaldığı, temporal bölgelerde teta, alfa ve beta koheranslarının arttığı tespit edildi. EDSS ile sadece temporal bölgede teta koheransı arasında zayıf bir korelasyon saptandı ($p<0,05$). Tablo-11'de hemisferlerarası koheransların yaş, hastalık süresi ve T2 lezyon yükü ile arasındaki ilişki özetlenmiştir.

Tablo-11: Hemisferler arası koheranslar ile yaş, hastalık süresi ve MRG T2 lezyon yükü arasındaki ilişki

Koherans	Yaş	Hastalık süresi	MRG T2 yükü
F4F3 delta	-0,348**	-0,385**	0,038
F4F3 teta	-0,273*	-0,274*	-0,181
F4F3 beta	-0,309*	-0,233	-0,260*
T4T3 delta	0,287*	0,078	0,208
T4T3 teta	0,188	0,188	0,427**
T4T3 alfa	0,256*	0,219	0,474**
T4T3 beta	0,170	0,096	0,311*
C4C3 delta	-0,356**	-0,432**	-0,395**
C4C3 teta	-0,286*	-0,294*	-0,471**
C4C3 alfa	-0,259*	-0,114	-0,425**
C4C3 beta	-0,382**	-0,414**	-0,408**
T6T5 delta	-0,201	-0,342**	0,069
P4P3 delta	-0,141	-0,389**	-0,180
P4P3 teta	-0,262*	-0,365**	-0,432**
P4P3 beta	-0,397**	-0,369**	-0,371**

Spearman korelasyonu , * $p<0,05$, ** $p<0,01$

*Nöropsikolojik testler

Sayı menzili testi

Dikkat ve çalışma belleğinin değerlendirildiği sayı menzili testinde tanı grupları arasında ileriye doğru sayı menzili testinde fark saptanmazken geriye doğru sayı menziline anlamlı fark saptandı (Tablo-12) Kontrol grubu KİS hastalarıyla, KİS grubu RRMS hastalarıyla karşılaştırıldığında geriye doğru sayı menziline gösterdikleri performans benzerdi. Oysa RRMS grubunda geriye doğru sayı menzilineki performans kontrol grubuna göre belirgin derecede düşüktü (Bonferroni düzeltmeli, $p < 0,016$).

Tablo-12. Tanı grupları arasında sayı menzili testi puanlarının karşılaştırılması

NPT	Median değerler(çeyreklerarası fark)			p*	p** (post hoc)
	Kontrol	KİS	RRMS		
İleriye doğru sayı menzili	6(3)	6(2)	5(2,5)	0,123	
Geriye doğru sayı menzili	5(2)	5(2)	4(2,5)	0,002	Kontrol-KİS 0,099 Kontrol-RRMS 0,001 KİS-RRMS 0,048

*Kruskal Wallis varyans analizi, $p < 0,05$

** Kontrol grubu ile anlamlı fark, Mann-Whitney U Bonferroni düzeltmeli, $p < 0,016$

WAIS-R görsel bellek alt testi

Anlık ve uzun süreli görsel belleğin değerlendirildiği bu testte alınan puanlar kontrol, KİS ve RRMS grupları arasında karşılaştırıldığında her iki parametrede de gruplar arasında fark saptandı (Tablo-13). İkili karşılaştırmalarda kontrol ve KİS hastalarının görsel bellek test performansları benzer saptanırken RRMS grubunun performansı kontrol grubuna göre düşük saptandı (Bonferroni düzeltmeli, $p < 0,016$).

Tablo-13. Tanı grupları arasında WAIS-R görsel bellek test puanlarının karşılaştırılması

NPT	Median değerler(çeyreklerarası fark)			p*	p** (post hoc)
	Kontrol	KİS	RRMS		
Görsel bellek anlık bellek	11(3,25)	11(3,25)	9(6,25)	0,019	Kontrol-KİS 0,763 Kontrol-RRMS 0,011 KİS-RRMS 0,020
Görsel bellek uzun süreli hatırlama	10(7,5)	10(3)	8(4,25)	0,024	Kontrol-KİS 0,935 Kontrol-RRMS 0,010 KİS-RRMS 0,033

*Kruskal Wallis varyans analizi, $p<0,05$

** Kontrol grubu ile anlamlı fark, Mann-Whitney U Bonferroni düzeltmeli, $p<0,016$

WKET

Yürütücü işlevlerin değerlendirildiği WKET testinde tanı grupları arasında tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi, kavramsal düzey tepki sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi bakımından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo-14)

WKET tamamlanan kategori sayısına bakıldığında kontrol ve KİS grubu benzerlik gösterirken, RRMS grubunda tamamlanan kategori sayısı kontrol grubuna göre daha azdı (Bonferroni düzeltmeli, $p<0,016$).

Perseveratif tepkilerin değerlendirilmesinde RRMS grubunda diğer iki gruba göre daha fazla perseveratif tepki sayısı olduğu ve kontrol grubundan da anlamlı derecede farklı olduğu bulundu (Bonferroni düzeltmeli, $p<0,016$). Benzer bir fark perseveratif hata sayılarında da tespit edildi. RRMS hastalarının yaptığı perseveratif hata sayısı kontrol ve KİS grubuna göre daha fazlaydı (Bonferroni düzeltmeli, $p<0,016$). Perseveratif hataların yüzdesine bakıldığında da RRMS hastalarının KİS ve kontrol grubundan daha çok hata yüzdesine sahip olduğu belirlendi ($p<0,016$). Perseveratif olmayan hata sayıları ise gruplar arasında benzerlik gösteriyordu ($p>0,05$).

Kavram oluşturma ve çalışma belleğini değerlendiren kavramsal düzey tepki sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesine bakıldığında RRMS grubunun diğer iki gruba göre daha düşük performans sergiledikleri görüldü (Bonferroni düzeltmeli, $p<0,016$).

Tablo-14: Kontrol, KİS ve RRMS grubunda WKET puanlarının karşılaştırması

Wisconsin kart eşleme testi (WKET)	Ortanca değerler(çeyreklerarası fark)			p*	p** (post hoc)
	Kontrol	KİS	RRMS		
Tamamlanan kategori sayısı	6(2)	4(3)	3(4)	0,007	Kontrol-KİS 0,189 Kontrol-RRMS 0,003 KİS-RRMS 0,036
Perseveratif tepki sayısı	5(19,5)	13(21,5)	16(40,5)	0,001	Kontrol-KİS 0,053 Kontrol-RRMS 0,000 KİS-RRMS 0,054
Perseveratif hata sayısı	4(15)	10,5(19,5)	14(24,5)	0,001	Kontrol-KİS 0,042 Kontrol-RRMS 0,000 KİS-RRMS 0,050
Perseveratif hata yüzdesi	4(18)	11(15,5)	13(28,5)	0,002	Kontrol-KİS 0,081 Kontrol-RRMS 0,000 KİS-RRMS 0,054
Kavramsal düzey tepki sayısı	63(11,5)	60(25)	48(28)	0,004	Kontrol-KİS 0,184 Kontrol-RRMS 0,001 KİS-RRMS 0,038
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	72(26)	53(32,5)	47(36,5)	0,001	Kontrol-KİS 0,081 Kontrol-RRMS 0,000 KİS-RRMS 0,048

* Kruskal Wallis varyans analizi; $p < 0,05$

** Mann-Whitney U; Bonferroni düzeltilmeli $p < 0,016$

Stroop testi

Alışılmış bir davranışı bastırabilme becerisini ve dikkati ölçmede kullanılan Stroop testinde tanı grupları arasında sözcük okuma süresi, yapılan düzeltme ve hata sayıları bakımından anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Sözcük okuma süreleri ile düzeltme ve hata sayısı bakımından RRMS grubu kontrol grubuna göre daha düşük performans sergiledi (Bonferroni düzeltilmeli, $p < 0,016$). Ayrıca düzeltme sayıları bakımından RRMS hastalarının KİS grubuna göre de daha düşük performans sergiledikleri belirlendi (Bonferroni düzeltilmeli, $p < 0,016$). Tablo-15'de Stroop alt testlerinde tanı gruplarının aldıkları puanlar sunulmuştur.

Tablo-15. Tanı grupları arasında Stroop alt testlerinin karşılaştırılması

Stroop testi	Median değer(çeyreklerarası fark)			p*	P (post hoc)
	Kontrol	KİS	RRMS		
Sözcük okuma	25,5(6)	28,5(8,5)	29,5(11,5)	0,009	Kontrol-KİS 0,076 Kontrol-RRMS 0,002 KİS-RRMS 0,233
Renk söyleme	64,5(18,5)	65,5(28)	69(32,5)	0,011	Kontrol-KİS 0,371 Kontrol-RRMS 0,032 KİS-RRMS 0,359
İnterferans	37(15)	38,5(20)	40,5(19)	0,422	
Düzeltilme	2(2,5)	1,5(2)	3(3)	0,002	Kontrol-KİS 0,976 Kontrol-RRMS 0,002 KİS-RRMS 0,003
Hata sayısı	0(0)	0(0)	0(2)	0,011	Kontrol-KİS 0,338 Kontrol-RRMS 0,004 KİS-RRMS 0,070

*Kruskal Wallis varyans analizi, $p < 0,05$

**Mann-Whitney U, Bonferroni düzeltmesi $p < 0,016$

İz sürme testi

Motor hız ve görsel tarama bileşenlerinden oluşan iz sürme testi A bölümünü tamamlama süreleri değerlendirildiğinde KİS ve RRMS hastalarının kontrol grubundan daha uzun sürede görevlerini tamamladığı, ancak KİS ile RRMS grubu arasında bu açıdan fark olmadığı belirlendi.

Dikkat hızını ve frontal işlevlerden olan yanıt inhibisyonunu incelendiği B bölümünde RRMS grubunun kontrol grubuna göre görevi tamamlama süreleri daha uzun saptandı (Bonferroni düzeltmeli, $p < 0,016$). Ayrıca B bölümü ile A bölümü arasındaki süre farkı ve toplam hata sayısı bakımından RRMS grubunun kontrol grubuna göre daha düşük performans sergiledikleri tespit edildi (Bonferroni düzeltmeli, $p < 0,016$) (Tablo-16).

Tablo-16. Tanı grupları arasında iz sürme testi bileşenlerinin karşılaştırılması

İz sürme testi (Trail making)	Ortanca(çeyreklerarası fark)			p*	p** (post hoc)
	Kontrol	KİS	RRMS		
A bölümü (saniye)	29,5(18)	40(15,5)	48(35)	0,002	Kontrol-KİS 0,014 Kontrol-RRMS 0,002 KİS-RRMS 0,090
B bölümü (saniye)	56(27,5)	75(69)	101,5(117)	0,000	Kontrol-KİS 0,055 Kontrol-RRMS 0,000 KİS-RRMS 0,034
Fark (saniye)	26,5(24,5)	36(54)	52,5(76)	0,000	Kontrol-KİS: 0,142 Kontrol-RRMS 0,000 KİS-RRMS: 0,034
Hata sayısı	0(3)	0(3)	2,5(6)	0,005	Kontrol-KİS 0,904 Kontrol-RRMS 0,003 KİS-RRMS 0,010

*Kruskal Wallis varyans analizi, $p < 0,05$

**Mann-Whitney U, Bonferroni düzeltmeli $p < 0,016$

*Yaş ile nöropsikolojik testlerin ilişkisi

Yaş arttıkça ileriye ve geriye doğru sayı menziline tekrarlanabilen sayı dizisi adedi, WKET tamamlanan kategori sayısı, WKET kavramsal düzey tepki yüzdesi ve görsel bellek testi puanlarında orta düzeyde düşüş, yani negatif yönde korelasyon mevcuttu. Bunun yanı sıra, yaş arttıkça WKET perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi, ilk kategoriyi tamamlamadaki deneme sayısının arttığı, Stroop sözcük okuma süresi ile renk söyleme süresinin uzadığı, Stroop interferansın arttığı ve iz sürme testi A ve B bölümün tamamlama süreleri ile hata sayısının arttığı, yani pozitif yönde bir korelasyon olduğu belirlendi ($p < 0,05$).

*EDSS, MRG ve hastalık yılı ile nöropsikolojik testlerin ilişkisi

Özürlülük ile doğrudan ilişkili olan EDSS, hastalık süresi ve MRG'de T2 hiperintens lezyon yükü ile nöropsikolojik test performansı arasında ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan korelasyon analizi sonucunda WKET, Stroop, iz sürme ve görsel bellek testlerindeki performansın EDSS, hastalık süresi ve lezyon yükü arttıkça düştüğü belirlendi ($p < 0,05$) (Tablo-17).

Tablo-17: KİS ve RRMS hastalarında EDSS, MRG ve hastalık yılı ile nöropsikolojik testlerin ilişkisi

Nöropsikolojik testler		EDSS	Hastalık süresi	MRG lezyon yükü
Sayı dizileri testi	İleriye doğru	-0,131	-0,250*	-0,158
	Geriye doğru	-0,183	-0,125	-0,308**
WKET	Tamamlanan kategori sayısı	-0,393**	-0,458**	-0,294*
	Perseveratif tepki sayısı	0,242	-0,422**	0,327**
	Perseveratif hata sayısı	0,256*	0,412**	0,334**
	Perseveratif hata yüzdesi	0,273*	0,429**	0,343**
	Kavramsal düzey tepki sayısı	-0,425**	-0,489**	-0,350**
	Kavramsal düzey tepki yüzdesi	-0,386**	-0,489**	-0,321**
Stroop testi	Sözcük okuma	0,137	0,328**	0,247*
	Renk söyleme	0,294*	0,264*	0,328**
	İnterferans	0,250*	0,202	0,248*
	Spontan düzeltme	0,249	0,372**	0,114
	Hata	0,269*	0,361**	0,181
İz sürme testi	A bölümü	0,301*	0,389**	0,300*
	B bölümü	0,254*	0,402**	0,308*
	Hata	0,274*	0,316*	0,133
Görsel bellek testi	Anlık bellek	-0,478**	-0,425**	-0,316**
	Uzun süreli hatırlama	-0,463**	-0,380**	-0,306**

Spearman korelasyonu * p<0,05, ** p<0,01

*KEEG ile nöropsikolojik testler arasındaki korelasyon analizi

Yaş, hem EEG parametrelerini hem de bilişsel fonksiyonları etkileyebileceği için frekans analizi ile nöropsikolojik testler arasındaki ilişkiye bakarken yaş açısından düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizi yapıldı. Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontroller içinde frekans analizi ile nöropsikolojik testler arasındaki ilişki incelendiğinde frontal, santral ve parietal bölgelerde delta ve teta aktivitelerinin dikkat ve motor hız ile ilişkili olan iz sürme testi A bölümü ile korele olduğu saptandı. Frontal, santral ve parietal bölgelerde beta aktivitesinin ise tepki ketleme ve karmaşık dikkati ölçen Stroop interferans ile ilişkili olduğu belirlendi.

Gruplar içinde NPT'lerin frekanslarla ilişkisine bakıldığında RRMS grubunda korelasyonların anlamlılık gösterdiği belirlendi. Frontal, santral ve parietal teta gücü arttıkça iz sürme testindeki performansın düştüğü, frontal beta gücü azaldıkça da Stroop testindeki performansın düştüğü tespit edildi (p<0,05) (Tablo-18).

Tablo-18: RRMS hastalarında frekans analizi ve NPT arasındaki ilişki

NPT		F8 teta	F7 teta	F7 beta	C4 teta	P4 teta
WKET	Tamamlanan kategori sayısı	-0.239	-0.168	-0.141	-0.196	-0.168
	Kavramsal düzey tepki sayısı	-0.078	-0.018	0.000	-0,117	-0.085
	Kavramsal düzey tepki yüzdesi	-0.179	-0.113	0.103	-0,176	-0.176
Stroop	Renk söyleme	-0,113	-0.141	-0,421*	-0.157	-0,177
	İnterferans	-0.148	-0.207	-0,442*	-0,144	-0.191
İz sürme	A bölümü	0,472*	0,462*	0.077	0,447*	0,511**
	Hata	0.311	0.220	-0,222	0,378*	0,447*

Yaş için kontrol edilmiş parsiyel korelasyon *p<0.05 **p<0.01

Tanı grupları arasında yaş açısından fark olduğu ve yaşın da EEG verileri ile nöropsikolojik testleri etkilediği bilindiği için koherans ve nöropsikolojik testler arasında ilişki olup olmadığını anlamak için de yaşa göre parsiyel korelasyon analizi yapıldı.

Yaş faktörü ortadan kalktığında santral beta ve parietal beta koheranslarının WKET alt unsurları ile korelasyon gösterdiği belirlendi. Yine oksipital teta, alfa ve beta koheransları ile WKET tamamlanan kategori sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve yüzdesi arasında ilişki mevcuttu. Ayrıca santral teta koheransı azaldıkça kavramsal düzey tepki sayısının azaldığı, temporal delta koheransı arttıkça perseveratif hata yüzdesinin ise arttığı tespit edildi. Santral beta koheransı azaldıkça Stroop sözcük okuma süresinin de uzadığı belirlendi (p<0,05) (Tablo-19).

Tanı grupları için ayrı ayrı incelendiğinde kontrol grubunda temporal delta azaldıkça WKET perseveratif hata yüzdesinin azaldığı saptandı (p<0,05). RRMS grubunda da santral beta koheransı azaldıkça Stroop sözcük okuma süresinin uzadığı, oksipital teta, alfa ve beta koheransları düştükçe de WKET ve iz sürme testinde performansın düştüğü tespit edildi (p<0,05) (Tablo-20). KİS grubunda ise RRMS grubu ile benzer şekilde oksipital teta ve alfa koheransları azaldıkça Stroop interferans ve renk söyleme süresinin arttığı, WKET performansının düştüğü belirlendi (p<0,05).

Tablo-19: Hemisferlerarası koherans değişikliklerinin NPT ile ilişkisi

NPT		C4C3 beta	T4T3 delta	P4P3 beta	O2O1 teta	O2O1 alfa	O2O1 beta
WKET	Tamamlanan kategori sayısı	0.163	-0.025	0.153	0,270**	0,299**	0,263**
	Perseveratif tepki sayısı	-0,226*	-0.085	-0,223*	-0.149	-0.193	-0.142
	Perseveratif hata sayısı	-0,212*	0.115	-0,215*	-0.133	-0.155	-0.131
	Perseveratif hata yüzdesi	-0,251*	0,245*	-0,224*	-0.154	-0,257*	-0.142
	Kavramsal düzey tepki sayısı	0,224*	-0.118	0,219*	0,338**	0,336**	0,347**
	Kavramsal düzey tepki yüzdesi	0.192	-0.061	0.167	0.180	0,278**	0,216*
Stroop	Sözcük okuma	-0,205*	-0.019	-0.161	-0.099	-0.187	-0.202
	Renk söyleme	-0.067	-0.109	-0,048	-0,219*	-0,329**	-0,269**
	İnterferans	0.018	-0.146	0.015	-0.191	-0,333**	-0.179
İz sürme	A bölümü	-0,172	0.153	-0,132	-0,296**	-0,283**	-0,309**
	B bölümü	-0.141	0.190	-0.129	-0.113	-0.162	-0,221*
	Fark	-0,100	0,172	-0,104	-0,018	-0,087	-0.149
Görsel bellek	Anlık bellek	0.079	-0,068	0,098	0,096	0,139	0.100
	Uzun süreli hatırlama	0.118	-0.055	0.094	0.096	0.159	0,133

Yaş için kontrol edilmiş parsiyel korelasyon *p<0,05 **p<0,01

Tablo-20: RRMS hastalarında koherans analizi ile NPT korelasyonu

NPT		C4C3 beta	O2O1 teta	O2O1 alfa	O2O1 beta
WKET	Tamamlanan kategori sayısı	0.255	0,580**	0,557**	0,549**
	Kavramsal düzey tepki sayısı	0.198	0,552**	0,531**	0,498**
	Kavramsal düzey tepki yüzdesi	0.240	0,408*	0,437*	0,376*
Stroop	Sözcük okuma	-0,370*	-0.077	-0,348	-0,229
	Renk söyleme	-0.215	-0.240	-0,518**	-0.328
	İnterferans	-0,114	-0,278	-0,488**	-0.312
İz sürme	A bölümü	-0,256	-0,398*	-0,389*	-0,414*
	B bölümü	-0.183	-0,405*	-0,402*	-0,523**
	Fark	-0.101	-0,473**	-0.321	-0,473**

Yaş için kontrol edilmiş parsiyel korelasyon *p<0.05 **p<0.01

TARTIŞMA

Multipl skleroz hastalığının hemen her evresinde ve tüm alt tiplerinde değişen oranlarda bilişsel bozukluk görülebilmektedir (85). Etkilenen başlıca bilişsel alanlar dikkat, bilgi işleme hızı, çalışma belleği ve kelime akıcılığıdır (10). Yürütücü fonksiyonlar, soyut düşünme ve görsel-mekansal yetenekler etkilenen diğer alanlardır. Dil yetenekleri ise görece korunmuş gibi görünmektedir (79). Hastalığın progresif formunda bilişsel bozukluk RRMS formuna göre daha ağır görülme eğilimindedir ve bunun en muhtemel nedeni progresif seyir gösteren hastalarda demiyelinizasyondan ziyade aksonal kaybın ön planda olmasıdır (85). Primer progresif ve sekonder progresif seyri karşılaştıran çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte genel olarak, bilişsel bozukluğun SPMS'de PPMS'e göre daha sık ve ağır görülme eğiliminde olduğu düşünülmektedir (53, 111, 112).

Son yıllarda KİS evresinde bilişsel işlevlerin etkilenip etkilenmediğini belirlemek üzere yapılan araştırmaların sayısı giderek artmaktadır (9). Potagas ve ark.'nın (113), farklı MS alt tiplerinde ve KİS hastalarında bilişsel bozukluğunu değerlendirmek için yaptıkları bir araştırmada bilişsel bozukluğun KİS evresinden itibaren görülebildiği bildirilmiştir. Bahsedilen çalışmada bilişsel etkilenmenin en fazla SPMS hastalarında olduğu, hastalık formlarına göre sırasıyla PPMS, RRMS ve KİS'de giderek azalan oranlarda izlendiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada MS hastalarında etkilenen başlıca alanların bilgi işleme hızı, çalışma belleği, görsel-mekansal bellek, sözel öğrenme yeteneği gibi alanlarda olduğu, KİS hastalarının da %27,3'ünde sözel yetenekler hariç benzer alanlarda etkilenimin saptandığı ifade edilmiştir (113). Pelosi ve ark. (114) ise erken dönemde ve sadece spinal kord tutulumu olan klinik izole miyelopatili hastalarda çalışma belleğinde bozukluk saptandığını bildirmişlerdir. Khalil ve arkadaşlarının (10) 44 KİS ve 80 RRMS hastası ile yaptıkları çalışmada da KİS hastalarının %13,6'sında ve RRMS hastalarının %16,3'ünde bilgi işleme hızında bozulma saptanmıştır.

Nöropsikolojik testler kullanılarak yapılan çalışmalarda, MS hastaları ve KİS hastalarında net olarak hangi bilişsel alanlarda bozulma olduğu ya da önce hangi bilişsel fonksiyonun etkilendiği sorularına kesin bir cevap alınamamaktadır (10). Bunun başlıca iki nedeni olabilir: Birincisi bilişsel işlevleri değerlendirmek için farklı psikometrik testlerin kullanılması, ikincisi ise çalışmaların farklı MS alt gruplarında gerçekleştirilmiş olması (10). Ayrıca, motor fonksiyon kayıpları ve görme alanı kusurları gibi fiziksel özürülükler de MS hastalarının nöropsikolojik testler

sirasındaki performanslarını etkiliyor olabilir. Bu nedenlerle elektrofizyolojik incelemeler MS hastalarında bilişsel bozuklukların nicel olarak değerlendirilmesinde önemli bir katkı sağlayabilir (10, 41). Literatüre bakıldığında olaya ilişkin potansiyellerden P300'ün MS hastalarında bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla sıkça kullanıldığı görülmektedir (10). Ancak KEEG özellikleri bakımından MS hastalarında bilişsel işlevlerin araştırıldığı yayınların sayısı azdır. Ayrıca, bildiğimiz kadarıyla KİS'de bilişsel bozukluğun istirahatteki EEG özellikleri ile birlikte araştırıldığı bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Bu çalışmada, yüksek oranda MS'e dönüşme potansiyeli olan KİS hastalarında KEEG incelemelerinin ve bilişsel işlevlerin sağlıklı kişilerden ve RRMS hastalarından farklı olup olmadığının belirlenmesi hedeflendi.

Hastaların atak döneminde olmasının, immunmodulator ya da immünsüpresif ilaç kullanımının ve depresyonun, NPT performansını ve/veya EEG parametrelerini değiştirebileceği bilinmektedir. Akut alevlenme dönemlerinde bilişsel işlevlerde geçici kötüleşmeler ve ardından düzelmeler olabileceği, ayrıca atak tedavisinde kullanılan yüksek doz steroidlerin de bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olabileceği gösterilmiştir (115). MS hastalarında yüksek doz metilprednizolon ile yapılan sınırlı sayıda çalışmada bozulmanın özellikle deklaratif bellekte olduğu ve steroid kesiminden sonra 60 gün içinde de düzeldiği gösterilmiştir (116—118). Günümüzde kullanılmakta olan immunmodulator tedavilerin bilişsel işlevler üzerine etkileri de ilgi konusu olmuştur. Interferon beta 1-b ile 23 RRMS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada tedavi alan grupta dikkat fonksiyonlarında 1 yıl içinde belirgin düzelme görülmüştür (94). Aynı çalışmada tedavi almayan grupta belirgin değişiklik veya kötüleşme izlenmediği bildirilmiştir. RRMS hastalarında yapılan daha kapsamlı bir faz III çalışmada 104 hafta sonunda bilgi işleme hızı, bellek, görsel-mekansal yetenekler ve problem çözmede tedavi alan grupta belirgin düzelme görülmüştür (94). Glatiramer asetatla yapılan 2 yıllık izlem çalışmasında ise bilişsel fonksiyonlar üzerine belirgin bir etki gözlenmemiştir (119).

Hem EEG parametrelerini hem de bilişsel fonksiyonları etkileyebilen bir diğer durum da depresyondur. Multipl skleroz hastalarında normal populasyona göre 3 kat daha fazla depresyon görülmektedir ve iki MS hastasından birinde hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir (91). Depresyon hastalarında yapılmış KEEG çalışmalarında özellikle sağ hemisfer arka bölgelerinde delta ve teta bandlarında artış olabileceği gösterilmiştir (120). Knott ve ark. tarafından depresyon hastaları ile yapılan başka bir çalışmada relatif beta gücü ve bilateral anterior

bölgelerde mutlak beta gücünde artış ile birlikte yaygın olarak delta, teta, alfa ve beta bandlarında azalmış koherans saptanmıştır (120).

Tüm bu veriler ışığında çalışmaya alınan hastaların herhangi bir immunmodulator/immunsüpresif ilaç kullanmıyor olması, depresyonu olmaması, son 8 hafta içinde atak geçirmemiş ve steroid kullanmamış olması şartları arandı.

Kantitatif EEG ile frekans analizinde her bir elektrot için 4 frekans bandının güçleri ayrı ayrı incelendiğinde tanı grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Ayrıca her bir frekans bandının bölgesel olarak (anterior, santral ve posterior) spektral güçleri hesaplandığında da gruplar arasında fark saptanmadı. Leocani ve ark. (12) tarafından 16 PPMS, 11 SPMS ve 1 transizyonel zon olarak kabul edilmiş 28 MS hastasıyla yapılan KEEG çalışmasında, MS grubunda kontrollere göre frontotemporal bölgelerde teta gücünde artış olduğu saptanmıştır. Ancak bahsedilen çalışmada MS hastaları progresif seyir gösteren hastalardır ve hastalık alt gruplarına göre herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır. Bu yönüyle bizim çalışmamızdan ayrılmaktadır.

Marrugo ve ark.'nın (105) 19 RRMS ve 10 Benign MS hastası ile yaptıkları çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde, istirahat halinde hasta grupları ile sağlıklı kontroller arasında frekans bantlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kantitatif EEG'de incelenen bir diğer parametre olan koherans analizinin elektrotların yerleştirildiği iki kortikal alan arasında fonksiyonel bağlantıyı gösterdiği kabul edilmektedir (121). Hatta bazı çalışmalarda EEG koheransının yalnızca kortiko-kortikal fonksiyonel bağlantılara değil aynı zamanda EEG sinyallerini oluşturan yapısal bağlantılara da dayandığı öne sürülmektedir (104). Azalmış koheransın da incelenen iki kortikal bölge arasında fonksiyonel bağlantılardaki bozukluğun bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (121). Demans ve şizofreni gibi dejeneratif hastalıklarda interhemisferik koheranslarda azalma olabileceği gösterilmiştir (12, 104). Hafif uyuklama döneminde interhemisferik ve intrahemisferik koheransların incelendiği bir çalışmada da F4F3 beta ve O2O1 alfa koheransının uyanıklığa göre azalmış olduğu gösterilmiştir (12). Koherans artışı ise daha çok epileptik aktivite ile ilgili bulunmuştur (12). İki EEG sinyali arasındaki koherans aslında güç spektrumları açısından normalize edilmiş bir spektral çapraz korelasyondur ve her bir frekans bandının gücü açısından normalize edildiğinden iki sinyalin de amplitüd değişikliklerinden etkilenmez (12). Bu özellik koherans analizini nispeten daha güvenli bir yöntem yapmaktadır.

Çalışmamızda KİS hastalarının interhemisferik koherans incelemesinin sağlıklı kişilerle benzer olduğu, RRMS grubunda ise frontal beta, temporal teta, santral ve parietal delta, teta ile beta koheranslarının düşük olduğu tespit edildi. T4T3 delta koheransı ise kontrollere göre yüksek bulundu.

Progresif multipl skeroz hastalarında interhemisferik ve intrahemisferik yakın ve uzak bölge koheranslarının incelendiği bir çalışmada neredeyse tüm interhemisferik eşlenik bölgelerde teta bandı koheransının, intra-ve- interhemisferik alanlarda da alfa koheransının azaldığı gösterilmiştir (12). Kamel ve ark.'nın (13), 24 RRMS ve 20 kontrolle yaptıkları koherans çalışmasında da santral ve frontotemporal bölgelerde alfa ve teta koheransında azalma bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da santral, parietal ve temporal teta koheransları RRMS hastalarında azalmıştır ancak alfa koheransında fark saptanmamıştır.

Frekans ve interhemisferik koheransları etkileyebilecek hastalığa ve hastaya ait etkenlerin araştırılabilmesi için yaş, EDSS, hastalık süresi ve MRG T2 lezyon yükü ile KEEG parametrelerinin ilişkisine bakıldı. Yaşın tüm frekanslar ile ilişkisi olduğu görüldü. Frekans analizinin diğer parametreler ile ilişkisi saptanmadı. Koherans analizi ile yaş, hastalık süresi ve MRG T2 lezyon yükleri arasında ilişki bulunurken EDSS ile sadece T6T5 teta koheransı arasında ilişki mevcuttu. Kamel ve ark.'nın (13) MS hastaları ile yaptıkları bir koherans çalışmasında da EDSS ile koheranslar arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda toplam lezyon yükü ile frontal, santral ve parietal alanlardaki koheranslar korele saptanmıştır. Bölgesel olarak lezyon yükleri ayrı ayrı hesaplanabilseydi, periventriküler ya da subkortikal lezyon yoğunluğunun interhemisferik koheransı etkileyip etkilemediği belirlenebilirdi. Nitekim bu konuda yapılan çalışmalarda MS hastalarında interhemisferik koheranslarda azalmanın daha çok subkortikal lezyon yükü ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (12, 13).

Çalışmamızda istirahatteki EEG özellikleri incelendikten sonra hasta ve kontrollere NPT'ler uygulandı. KİS grubunda genel olarak bellek ve yürütücü işlevler ile ilgili testlerde kontrollerle benzer sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte görsel tarama ve dikkat hızında yavaşlama ile uyumlu test performansı sergiledikleri görülmüştür. Feuillet ve ark. (122) tarafından yapılan 40 KİS ve 30 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada KİS hastalarında bilgi işleme hızı ile birlikte çalışma belleği ve yürütücü fonksiyonlarda da bozulma saptandığı bildirilmiştir. Ancak belirtilen çalışma ile bizim çalışmamızdaki bu ayırımın sebebi kullanılan testlerdeki farklılıklar olabilir.

Nöropsikolojik değerlendirmeler sonucunda, genel olarak yürütücü işlevler ve bellek süreçlerinin KİS grubundaki hastalarda korunmuş olduğu söylenebilir. Ancak bu hastalar prospektif olarak daha uzun süre izlenebilirlerse ileriki dönemlerde bilişsel bozulmayı daha net ortaya koyabilme ve başlangıçtaki performansları, izlemdeki sonuçlarla kıyaslayarak yorumlayabilme şansı olabilir. Summers ve ark.'nın (123) KİS hastalarında yaptıkları 7 yıllık izlem çalışmasında, hastaların yarısında dikkat, bilgi işleme hızı ve yürütücü fonksiyonlarda bozulma saptanmıştır. Glanz ve ark.'nın (124) yaptıkları çalışmada da çalışma belleği, bilgi işleme hızı ile görsel-mekansal bellekte 5 yılın sonunda bozulma saptandığı bildirilmiştir.

Bu çalışmaya alınan RRMS hastalarının nöropsikolojik testlerdeki performanslarına bakıldığında, WAIS-R geriye doğru sayı menziline kontrol ve KİS grubuna göre daha az sayıda dizini tekrarlayabildikleri görüldü. Literatürde de benzer şekilde MS hastalarında ileriye doğru sayı menziline değil ancak geriye doğru sayı menziline belirgin defisitler bildirilmiştir (124).

Ayrıca RRMS hastaları kontrol grubuna göre görsel bellek testlerinde de daha başarısız bulundu. Feinstein ve ark.'nın (125) 48 KİS hastasında yaptıkları izlem çalışmasında klinik olarak kesin MS'e dönüşen hastalarda görsel belleğin diğer bellek süreçlerine oranla daha erken hasarlanabildiği gösterilmiştir.

Wiskonsin kart eşleme alt testlerinde RRMS hastalarının performansları hem kontrol hem de KİS grubuna göre daha düşük saptandı. Hastalarda perseverasyon eğilimi daha fazla idi. Toplamda tamamlanan kategori sayısı da kontrollere ve KİS hastalarına göre daha azdı. MS hastalarında özellikle perseveratif tepki sayılarının yüksek olduğu ve kategori tamamlamada güçlük olduğu Zakzanis'in derlemesinde de belirtilmiştir (126).

Kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, özellik belirleme, kural öğrenme gibi yönetici işlevler ve çalışma belleğini değerlendiren kavramsal düzey tepki sayılarının RRMS hasta grubunda kontrol ve KİS grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi. Dikkati, bilgi işleme hızını, perseverasyon ve tepki ketlemesini ölçtüğü kabul edilen Stroop testinde de RRMS hastalarında kontrollere göre belirgin farklılık saptandı. Stroop testinin dikkat için altın standart bir test olduğu öne sürülmüştür, ancak Macniven ve ark.'nın (127) MS hastalarında Stroop performansını değerlendirdikleri bir çalışmada aslında MS hastalarında bilgi işleme hızında yavaşlama olduğu ve bu nedenle bu tür süre ölçen testlerde başarısız olabildikleri savunulmuştur.

Nöropsikolojik testlerin sonuçları bir bütün olarak değerlendirildiğinde, RRMS hastalarında yürütücü işlevler, bilgi işleme hızı, dikkat, çalışma belleği ve görsel

bellek süreçleri açısından sağlıklı kişilere ve KİS grubuna göre belirgin işlev kaybı olduğu gösterilmiştir. Bunun da ötesinde, fiziksel özürülük ile bilişsel işlevlerin ilişkisine bakıldığında yüksek EDSS puanının yürütücü işlevler, görsel bellek ve dikkat alanındaki bozulma ile korele olduğu görülmüştür. Hastalık süresinin ve yaşın da NPT üzerinde orta düzeyde olumsuz etkisi olduğu görüldü. Amato ve ark.'nın (79) erken evredeki MS hastalarının bazal ve 10 yıl sonraki NPT performanslarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, bilişsel bozuklukların fiziksel özürülük, hastalığın progresyonu ve yaş ile olumsuz korelasyon gösterdikleri belirtilmiştir. Siepman ve ark.'nın (128) yeni tanı almış MS hastaları ile yaptıkları çalışmada da EDSS ile NPT arasında korelasyon saptanmıştır. Bahsedilen çalışmada özellikle EDSS puanı 3'ün üzerinde olan hastalarda bellek testlerinin olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (128).

Manyetik rezonans görüntüleme özellikleri ile bilişsel disfonksiyon arasında belirgin bağıntı olduğunu düşündüren yayınlar mevcuttur. Bu konuda yapılan çalışmalarda bilişsel bozukluk ile total lezyon yükü arasında ılımlı, atrofi ve özellikle de 3.ventrikül genişliği arasında güçlü bir korelasyon bulunduğu belirtilmiştir (89, 129). Multipl skleroz hastalarında frontal beyaz cevher lezyonları ile WKET arasındaki bağlantının araştırıldığı bir çalışmada, frontal lezyonu fazla olanlarda, lezyon sayısı az olanlara göre WKET'de tamamlanabilen kategori sayısı ve toplam hata sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir (130). Başka bir çalışmada sol frontal lezyonları olan hastaların WKET'de perseverasyona daha eğilimli olduklarını düşündüren bulgular elde edilmiştir (130). Çalışmamızda da toplam T2 hiperintens lezyon yükünün çalışma belleği, görsel bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozulma ile korelasyonu saptandı.

Çalışmamızdaki bir sonraki basamak KEEG parametrelerinin bilişsel bozulma ile ilişkisinin olup olmadığını belirlemektir. Benzer bir çalışmada, MS hastaları bilişsel bozukluğu olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandığında frontotemporal teta gücünün bilişsel bozukluğu olanlarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (12). Ancak bahsedilen çalışma progresif seyir gösteren MS hastaları ile yapılmıştır. Gerek primer progresif gerekse sekonder progresif MS hastalarında kognitif etkilenme saptama olasılığının daha yüksek olması beklenmektedir (93). Bizim çalışmamızda da frontal, santral ve parietal bölgelerdeki teta gücündeki artışın RRMS hastalarında iz sürme testindeki performans ile doğru orantılı olduğu saptandı, ancak frekanslar açısından RRMS hasta grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı için bu ilişkinin bilişsel disfonksiyonu olan RRMS hastalarını ayırtettirici bir özellik olmasından ziyade esasen MS hastalarını izlemde yararlı olabileceği düşünülebilir. Belki de

hastalar prospektif olarak izlendiği takdirde NPT performansındaki değişiklikler ile KEEG güç spektrumundaki değişiklikler arasında bir ilişki saptanabilir.

Van der Hiele ve ark.'nın (109) hafif bilişsel bozukluk ve AD olan hastalarını kontrollerle karşılaştırdıkları bir çalışmada frekans analizinde bellek testleri sırasında çekilen EEG incelemesinde hasta gruplarında alfa aktivitesinde azalma ve global yavaşlama saptanmıştır. Başka bir çalışmada da görsel-mekansal bilişsel testler sırasında EEG kaydı yapılarak frekans analizi yapıldığında RRMS grubunda hızlı bantların amplitütlerinin, bilateral oksipital ve sağ frontalde daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Bizim hastalarımızda istirahatteki KEEG frekans analizinde belirgin bir özellik saptanmamıştır, ancak testler ile eş zamanlı EEG çekiminin yapılması bilişsel bozuklukla ilişkili olarak frekans değişikliklerinin belirlenmesinde duyarlılığı arttırabilir.

Çalışmamızda genel olarak interhemisferik koherans analizi ile NPT'ler arasındaki ilişkiye bakıldığında, oksipital teta, alfa ve beta, santral ve parietal beta koheranslarındaki azalma ile temporal delta koheransındaki artışın yürütücü işlevlerde, dikkat ve çalışma belleğindeki bozulma ile yaştan bağımsız olarak korele olduğu görüldü. Hem KİS grubu hem de RRMS grubunda oksipital alfa koheransında azalmanın dikkatte bozulmayla, oksipital teta koheranslarındaki azalmanın yürütücü işlevlerdeki bozulma ile ilişkili olduğu, kontrol grubunda böyle bir ilişkinin olmadığı gözlemlendi.

Leocani ve ark. (12), bilişsel bozulma saptanan MS hastalarında interhemisferik alfa ve teta koheranslarında azalma bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada da aynı şekilde MS hastalarında alfa ve teta koheranslarında azalmanın bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (13). Çalışmamızın bu çalışmalardan en önemli farkı, MS'e dönüşme potansiyeli yüksek olan KİS hastalarının da bilişsel işlevler yönünden KEEG ile birlikte incelenmesidir. Bu çalışmada KİS hastalarında saptanmış olan dikkat hızındaki yavaşlama ile ilişkili olabilecek KEEG ile saptanmış bir parametre tespit edilmemiştir. RRMS hastalarında da sadece santral beta koheransında azalmanın dikkat hızında azalma ile korele olduğu saptanmıştır. Ancak KİS ve RRMS hastalarında dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendiren test performansları ile oksipital alfa ve teta koheransları arasında saptanan ilişki hastaları izlemde bu parametrelerin kullanımının yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Hastaların başlangıçtaki interhemisferik oksipital koheransları ile takiplerde elde edilecek oksipital koheranslar arasındaki değişim bilişsel fonksiyonlarındaki değişimlerin bir habercisi olarak değerlendirilebilir. Ancak

bu hipotezi araştıracak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yöntem olarak intrahemisferik uzak alan koherans değişiklikleri de ek olarak değerlendirilebilirse farklı sonuçlar elde edilebilir diye dūřunuyoruz.

Koherans ve bilişsel işlevlerin ilişkisine bakıldığında literatürde özellikle Alzheimer tipi demans ile ilgili yapılmış çalışmalara rastlanmaktadır. Brunovsky ve ark. (104), AD hastalarında demansın şiddeti ile uzak-intrahemisferik alfa koheransında azalma arasında korelasyon saptandığını bildirmişlerdir. Adler ve arkadaşlarının (131) yaptığı çalışmada da AD hastalarında kontrollerden farklı olarak sol temporal alfa koheransında ve interhemisferik teta koheransında azalma saptanmıştır. Alzheimer tipi demans ve multi-enfarkt demans hastalarının karşılaştırıldığı bir EEG çalışmasında, iki hasta grubu arasında koheranslar açısından farklılıklar saptandığı ve iki hastalığın tanısai ayırımında KEEG'den de faydalanılabileceği belirtilmiştir (106).

Bu alışmada, RRMS hastalarında santral beta koheransında azalmanın dikkat ile ilişkisi dışında, tanı grupları arasında fark olduğu ortaya konmuş ancak belirgin bilişsel disfonksiyonla net ilişkisi saptanmamış olan frontal beta, santral delta ve teta, parietal delta, teta ve beta ile temporal teta ve delta koheranslarındaki farklılıkları açıklayabilecek anatomik ve fonksiyonel bağlantıların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Yapısal nedenleri ortaya koyabilmek açısından çalışmaya alınan hastaların daha önce çekilmiş olan geleneksel MR görüntülemelerinde T2 hiperintens lezyon yükü ile interhemisferik koherans arasındaki ilişki incelendiğinde santralde tüm bantlarda, parietal ve n temporalde ise teta ve beta koheransları ile MRG lezyon yükü arasında ilişki saptandı. Leocani ve arkadaşlarının (12) yaptıkları çalışmada total lezyon yükü ile sadece interhemisferik alfa koheransı arasında zayıf bir ilişki saptanırken subkortikal lezyon yüküne bakıldığında teta ve alfa koheransları ile belirgin bir ilişki saptanmıştır. Teknik olarak MRG lezyon yükünün bölgesel olarak ayrı ayrı incelenmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Subkortikal, periventriküler bölgelerde lezyon yklerinin hesaplanarak ve hatta kortikal atrofi ölçümleri yapılarak EEG parametreleri arasındaki korelasyonu incelenebilmiş olsaydı belki de daha fazla bölge ile ilgili koherans ilişkisi saptanabilirdi diye dūřunuyoruz. Bunların yanı sıra, MS hastalarında geleneksel MR görüntülemelerinde gösterilemeyen kortikal lezyonların varlığı ileri MRG teknikleri sayesinde artık çok iyi bilinmektedir (132). 1,5 teslalık MRG ile saptanamayabilecek

kortikal lezyonlar ve beyaz cevher hasarı da koheranslarda azalmaya neden olan ve çalışmamızda ilişkisini ortaya koyamadığımız diğer muhtemel sebeplerdir.

Bilişsel bozukluklar ve kortikal-subkortikal yerleşimli lezyonlar dışında çalışmamızda ortaya çıkan interhemisferik koheranslarda azalmayı açıklayabilecek mekanizmalardan biri de MS'de karakteristik olarak korpus kallozum tutuluğu olmasıdır. Korpus kallozum, anatomik olarak hemisferler arası ilişkiyi sağlayan en önemli yapıdır. Kallozotomi yapılan epileptik hastalarda iktal aktivitenin interhemisferik aktarımında korpus kallozumun rolünü araştırmak amacı ile koherans incelemesi yapılmıştır (133). Ancak istirahat halinde EEG koherans incelemesinin yansıttığı interhemisferik bağlantılar ile ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır. Olgu bazında yapılan incelemelerde korpus kallozumda lezyonları olan veya agenezisi olan hastalarda EEG koheransı ile ilgili farklı sonuçlar alınmıştır. Azalma saptandığı gibi, hiç değişiklik olmayan hastalar da bildirilmiştir (12). Örneğin bir çalışmada anterior kallozotomi yapılan bir hastada uyku sırasında interhemisferik koheransta azalma saptanmıştır ancak farklı bir yayında böyle bir düşüş saptanmadığı belirtilmiştir (133). Brazdil ve arkadaşları da, 3 epileptik hastada kallozotomi sonrasında hem iktal hem de istirahat halindeki interhemisferik koheranslarda operasyon öncesine göre azalma saptandığını bildirmişlerdir (133).

Korpus kallozuma yönelik cerrahi prosedürler sonrası yapılan incelemelerde EEG bulgularının muhtemelen kesilen bölgenin topografisi ile ilgili olduğunu düşündürür sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Korpus kallozum lezyon yükü ve hacmi ölçülerek koheranslar ile ilişkisinin incelenmesine yönelik yapılacak çalışmalar, MS hastalarında korpus kallozum tutuluşunun interhemisferik koheranslara etkisini açıklayabilmede ışık tutabilir.

Koherans analizinin anatomik bağlantıların dışında fonksiyonel bağlantılar hakkında da önemli bilgiler sunduğu bilgisi çalışmamızda elde edilen koherans analizi sonuçlarının fonksiyonel bağlamda da yorumlanmasını gerekli kılmaktadır. Alzheimer tipi demans hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda saptanan koheranslardaki azalmanın uzun kortiko-kortikal liflerdeki anatomik diskonneksiyonun yanı sıra sinaptik ilişkilerdeki değişimler olduğu savunulmuştur (121). Anatomik bağlantılar sağlam olsa bile sinapslardaki azalma uzun mesafe fonksiyonel bağlantılarda sorunlara yol açabilmektedir. Alzheimer hastalığında beyin eksitator nörotransmitteri olan asetilkolindeki azalmanın koherans düşüklüğü ile ilişkili olabileceği savunulmaktadır. Kikuchi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada antikolinergik bir ajan olan skopolamin verilen sağlıklı insanlarda EEG

koheransında azalma saptanması bu görüşü desteklemektedir. Ancak ileri derecede bilişsel bozukluğu olan hastalarda özellikle yavaş bantlardaki koheransların değişmemiş olması, hatta bazen artışı sadece kortikal nöron ve sinaps kaybı ile açıklanamamaktadır. Kooi ve arkadaşlarının (134), MS hastalarının post mortem hipokampuslarını inceledikleri ve Alzheimer hastaları ile normal kontrollerin hipokampuslarıyla karşılaştırdıkları çalışmada, MS hastalarında asetikolin sentezleyen enzim olan kolin asetil transferazın azalmış olduğu, buna karşın asetilkolinesteraz enziminde değişiklik saptanmadığı gösterilmiştir. Bu özellik, hem kolin asetil transferaz hem de asetilkolinesteraz enziminde azalma saptanan Alzheimer hastalığından farklı olmakla birlikte MS hastalarında kolinerjik bir dengesizlik olabileceğini göstermesi bakımından önemlidir. Bunun da, ileride MS hastalarında bellek bozuklukları için geliştirilecek tedavi stratejileri bakımından önemli olabileceğini düşündürmektedir (134). Başka bir çalışmada MS hastalarında hipotalamus ve fornikte aktif demiyelinizan alanlar gösterilmiştir (134). Bu noktadan yola çıkılarak kolinerjik sistemde yer alan diğer alanların da MS'te demiyelinizasyon ve aksonal kayıptan etkilendiği düşünülebilir.

Asetilkolinde azalmanın sadece koheranslarda düşüşe neden olduğu hipotezi ile çelişen bir araştırma Villa ve ark. (135) tarafından yayınlanmış ve ratlarda asetilkolin azaldığında EEG'de yüksek frekanslardaki faz çiftlerinde düşme saptamakla birlikte düşük frekanslardaki faz çiftlerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da santral beta koheransının azalmasının yanında RRMS hastalarında temporal delta koheransının artmış olması bilişsel işlevlerle ilişkili olarak beyinde fonksiyonel birçok bağlantının gerçekleştiği ve belki de bazı kompensatuar mekanizmaların devreye girdiğini düşündürmektedir. Ayrıca RRMS hastalarında, kontrol grubu ile farklı olmayıp KİS hastalarına göre santral delta ve teta, parietal delta, teta ve beta ile temporal teta koheranslarının azalmış saptanması KİS hastalarında koheransların hafifçe arttığına ve belki de erken evrede kompensasyon mekanizmalarının devreye girdiğine işaret olarak düşünülebilir. Bu konu ile bağlantılı olabilecek bir durum da hafif bilişsel bozukluktaki (HBB) koherans değişiklikleridir. Moretti ve ark.'nın (136) yaptıkları bir çalışmada hipokampal atrofinin belirgin olduğu HBB hastalarında frontotemporal interhemisferik koheranslarda artış saptanmıştır. Bu durumun da HBB hastalarında AD gelişimine kadar, doğrusal seyreden bir yıkımdan ziyade doğrusal olmayan bir hasara ve olaya karışan eksitatör ya da inhibitör mekanizmalara bağlı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda elde edilen KİS ve MS hastalarındaki değişken koherans özellikleri

de MS'de kortikal fonksiyonel değişimlerin doğrusal olmadığı ihtimalini düşündürmektedir. Ancak daha fazla hasta ile yapılan ve uzun süreli izlem çalışmaları ile bu hipotez daha net aydınlatılabilir diye düşünürüz. Bu bulgulara dayanarak koherans düşüklüğü tek başına kortikal nöron kaybı ile açıklanamamaktadır. Her iki durumun da, yani hem nöron kaybı hem de anatomik bağlantılardaki hasarın koherans azalmasında etkili olabileceği ve muhtemelen beyinde bir takım kompensatuar mekanizmaların gerçekleştiği düşünülebilir. Benzer olarak MS hastalarında da kortikal lezyonların varlığının ve bu kortikal merkezler arasındaki bağlantılar üzerinde yerleşmiş plakların ve devreye girmiş düzeltici mekanizmaların koheransta değişikliğe neden olabileceği beklenebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada, KİS hastalarını sağlıklı bireylerden ve RRMS hastalarından ayırttirebilecek KEEG özelliği saptanmamıştır. Bilişsel olarak KİS hastalarında dikkat hızında yavaşlamayı gösteren test performansı elde edilmiştir ancak bu özellik ile ilişkili bir EEG parametresi saptanmamıştır. RRMS hastalarında ise dikkat, yürütücü fonksiyonlar, çalışma belleği ve bilgi işleme hızını içeren geniş bir yelpazede bilişsel işlev kaybı olduğu belirlenmiştir. RRMS hastalarında KİS ve sağlıklı kişilerden ayırttirci interhemisferik koherans belirteçleri saptanmıştır. Ayrıca bu hasta grubunda santral beta koheransında azalmanın dikkatteki bozulma ile korele olduğu belirlendi. Bu bağlamda çalışmanın sonuçları elektrofizyolojik incelemelerden KEEG'nin, RRMS hastalarında bilişsel işlev bozukluklarını değerlendirmek için pratikte kullanılacak nesnel ve duyarlı bir yöntem olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, KİS ve RRMS hastalarında oksipital teta ve alfa koheransları ile dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendiren test performansları arasında ilişki saptanmış olması bu parametrelerin özellikle bu hastaları izlemde kullanılabilceğini düşündürmekle birlikte bu hipotezi destekleyecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Klinik izole sendrom ve RRMS hastalarında KEEG bulgularının bilişsel işlevlerle ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada,

1- Yaş ortalaması bakımından tanı grupları arasında fark saptandı. RRMS grubunun yaş ortalaması, KİS grubu ile benzer iken, kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Eğitim düzeyleri ve cinsiyet bakımından üç tanı grubu da benzerdi.

2- KEEG frekans analizinde KİS, RRMS hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Frekans analizi ile hastaya ait faktör olarak yaşın korelasyonu saptandı.

3- Koherans analizinde tanı grupları arasında F4F3 beta, T3T3 delta, C4C3 delta, C4C3 teta, C4C3 beta, T6T5 teta, P4P3 delta, P4P3 teta ve P4P3 beta koheranslarında farklılık saptandı. KİS ve kontrol grubu arasında koherans farkı saptanmadı. RRMS grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında F4F3 beta ve C4C3 koheransı azalmış, T4T3 delta koheransı artmış olarak saptandı. RRMS grubunda KİS grubu ile karşılaştırıldığında C4C3 delta, C4C3 beta, T6T5 teta, P4P3 delta, P4P3 teta, P4P3 beta koheransları azalmış olarak bulundu. Koherans analizi ile yaş, toplam T2 lezyon yükü ve hastalık süresinin ilişkisi bulundu. Ayrıca EDSS, sadece T6T5 teta koheransı ile korelasyon gösteriyordu.

4- KİS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında nöropsikolojik testlerden sadece iz sürme testi A bölümünü tamamlama süresi KİS grubunda daha uzun bulundu. Diğer testler açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

5- RRMS grubunun dikkat, çalışma belleği, bilgi işleme hızı ve yürütücü işlevler ile ilgili olan nöropsikolojik testlerdeki performansı KİS ve kontrol grubuna göre daha kötüydü.

6- Yaş tüm NPT'leri etkileyen bir faktördü, ayrıca hastalık süresi, T2 MRG lezyon yükü ve EDSS skorları ile NPT'ler arasında korelasyonlar gözlemlendi.

7- Yaştan bağımsız frekans analizinin NPT'lerle ilişkisi için yapılan korelasyon analizlerinde frontal ve santral bölgelerde beta güçleri ile Stroop interferans arasında ilişki olduğu görüldü. Ayrıca frontal, santral ve parietal bölgelerdeki teta güçleri ile de iz sürme testi A bölümünü tamamlama süresi arasında ilişki saptandı. Bu ilişkinin RRMS grubundaki hastalarda belirgin olduğu, kontrol ve KİS grubunda olmadığı saptandı.

8-Yaştan bağımsız koherans analizi ve NPT ilişkisine bakıldığında da santral ve parietal interhemisferik beta ile oksipital teta, alfa ve beta koheranslarının WKET alt testleri ile korelasyon gösterdiği saptandı. Ayrıca temporal delta koheransı ile Stroop sözcük okuma süresi arasında ilişki mevcuttu. Gruplara bakıldığında RRMS grubunda santral beta ve oksipital teta, alfa ve beta koheranslarının azaldıkça Stroop testindeki ve WKET'teki performansın düştüğü, kontrol grubunda da temporal delta koheransının azaldıkça WKET performansının arttığı belirlendi. KİS grubunda da oksipital teta ve alfa koheransları ile Stroop ve WKET alt testleri arasında ilişki mevcuttu.

KAYNAKLAR

- 1- Altıntaş A. Multipl sklerozun immunopatogenezi ve patolojisi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009,2(2):1-8.
- 2- Julie A. Bobholz and Stephen M. Rao Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent Developments Current Opinion in Neurology 2003, 16:283–8.
- 3- Pati F. Leone C. D'Amico E. Treatment options of cognitive impairment in multiple sclerosis Neurol Sci 2010,31(2):265–9.
- 4- Stadelmann C. Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease. pathology, mechanisms and therapeutic implications. Current Opinion in Neurology 2011;24:224–9.
- 5- Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing–remitting multiple sclerosis. Arch Neurol 2009,66(9):1144–50.
- 6- Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70(6):773-80.
- 7- De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. Neurology 2003;60(7):1157-62.
- 8- Turan ÖF. Klinik izole sendromlar. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009,2(2):15-21.
- 9- Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, Tscherder M, et al. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. Mult Scler 2011;17:173–80.

- 10- Magnano I, Aiello I, Piras MR. Cognitive impairment and neurophysiological correlates in MS. *Journal of the Neurological Sciences* 245 (2006) 117–22.
- 11- Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping. Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology* 1997;49(1):277-92.
- 12- Leocani L, Locatelli T, Martinelli V, Rovaris M, Falautano M, Filippi M. et al. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(2):192–8.
- 13- Kamel A, El Kholy S, Hashem H. Multiple sclerosis: Correlation of neuropsychological tests with EEG coherence analysis and MRI findings. *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg* 2004;41(1):79-94.
- 14- Murray, T.J. Robert Carswell: the first illustrator of MS. *Int MS J.* 2009;16(3):98-101.
- 15- Mutlu M, Demir GA. Multipl skleroz tanısında tarihsel gelişim ve son durum. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008;45:1-5.
- 16- Pender MP. Autoimmune neurological disease. *Cambridge Reviews in Clinical Immunology* 1995:26-89.
- 17- Simsarian JP, Saunders C, Smith DM. Five-day regimen of intramuscular or subcutaneous self-administered adrenocorticotrophic hormone gel for acute exacerbations of multiple sclerosis: a prospective, randomized, open-label pilot trial. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:381-9.
- 18- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMP Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(13):898–904.

- 19- Noseworthy J.H, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker B.G. Multiple sclerosis N Engl J Med 2000 Sep 28;343(13):938-52.
- 20- Stüve O, Oksenberg J. Multiple Sclerosis Overview. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, eds. GeneReviews. Seattle. University of Washington, Seattle; 1993-2006 Jan 10
- 21- Venkateswaran S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. Neurologist. 2010 Mar;16(2):92-105.
- 22- Miller DH, Leary SM. Primary progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 2007;6:903-12.
- 23- Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. Autoimmunity Rev. 2010;9(5):387–94.
- 24- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. Neurol Sci 2001;22(2):117–139.
- 25- Comabella M, Khoury SJ. Immunopathogenesis of multiple sclerosis Clin Immunol 2011 Mar 12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. 29.09.2011 tarihinde ulaşılmıştır.
- 26- Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways Lancet Neurol. 2010;9(7):727-39
- 27- Hammond SR, English DR, McLeon JG. The age range of risk of developing multiple sclerosis. Evidence from a migrant population in Australia. Brain 2000;123:968–74.
- 28- Kahana E, Alter M, Zilber N, The Israeli MS Study Group. Environmental factors determine multiple sclerosis risk in migrant to Israel. Mult Scler 2008;14(1):69–70.

- 29- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. eds. Neurology in Clinical Practice. USA. 5 th Ed. 2008:1584-612.
- 30- O'Connor P. Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. Neurology 2002;59(6 Suppl 3).1-33.
- 31- Moore GRW, Esiri MM. The pathology of multiple sclerosis and related disorders. Mini-Symposium: Neurodegeneration and Multiple Sclerosis Diagnostic Histopathology 2011;5:225-31
- 32- Luchinetti CF, Bruck W, Parisi J. Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 2000;47:707-17.
- 33- Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. Neurology 2007;68:634-42.
- 34- Kutzelnigg A, Lucchinetti C, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain 2005;128:2705-12.
- 35- Vercellino M, Masera S, Lorenzatti M. Demyelination, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis deep gray matter. J Neuropathol Exp Neurol 2009;68:489-502.
- 36- Evangelou N, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. Ann Neurol 2000;47:391-5.
- 37- Evangelou N, Konz D, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. Brain 2000;123(9).1845-9.
- 38- Miller DH, Thompson AJ, Filippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. J Neurol 2003;250(12):1407-19.

- 39- Hohlfeld R, Wekerle H. Immunological update on multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2001;14(3):299–304.
- 40- Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005;23:683-747.
- 41- Nazlıel B. Multipl sklerozda etyopatogenez, Karakaş S. ed. Kognitif nörobilimler. MN medikal ve Nobel kitabevleri Ankara: 2008;629-36
- 42- Bar-Or A, Oliveira EM, Anderson DE, Hafler DA. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1999;100(1-2):252-9.
- 43- Gironi M, Bergami A, Brambilla E. Immunological markers in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000;21(4):871-5.
- 44- Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am. J. Pathol.* 2008;172(1):146–55.
- 45- Waubant E, Goodkin DE, Gee L, Bacchetti P, Sloan R, Stewart T. et al. Serum MMP-9 and TIMP-1 levels are related to MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53(7):1397–401.
- 46- Holman DW, Klein RS, Ransohoff RM. The blood–brain barrier, chemokines and multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(2):220–30.
- 47- Bitsch, A., Schuchardt, J., Bunkowski, S., Kuhlmann, T, Bruck, W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000;123 (6): 1174-83.
- 48- Giuliani F, Goodyer CG, Antel JP, Yong VW. Vulnerability of human neurons to T cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol* 2003;171 (1):368-79.

- 49- Cross, AH, Stark, JL. Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Res* 2005;32(1-3).85-97
- 50- Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M. et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007;130(Pt 4) 1089–104.
- 51- Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2001;103.1–11.
- 52- Simon JH. Update on multiple sclerosis. *Radiol Clin North Am* 2006;44(1):79-100.
- 53- Foong J, Rozewicz L, Chong WK et al. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2000;247:97–101.
- 54- Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. Progressive-relapsing and relapsing–progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;122(10):1941–50.
- 55- Bir LS. Multipl skleroz: doğal seyir ve prognoz. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(2):29-37.
- 56- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 281–8.
- 57- Hu W, Lucchinetti CF. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases *Semin Immunopathol* 2009;31:439–53.

58- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiei KA, Benton CE, Lanyon R. et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131(3):808–17.

59- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann Neurol* 2005;58(6):840–6.

60- Yüceyar A.N, Kocaman A.S. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(2):22-8.

61- Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M. et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6(8):677-86.

62- Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R. Et al. Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med* 2000;192(3):393-404.

63- Rudick, R.A, Fisher, E., Lee, J.C., Simon, J. ve Jacobs, L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology* 1999;53(8):1698-704.

64- Karabudak R. Multipl skleroz tanısında MR görüntülemenin değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(2):45-9.

65- Kıyılıoğlu N. Multipl skleroz tanısında elektrofizyolojik yöntemler. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(2):58-66.

66- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000 Nov 16;343(20): 1430–8.

67- Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Hyllested K. Survival of patients with multiple sclerosis in Denmark: a nationwide, long-term epidemiologic survey. *Neurology*. 1994;44(10):1901-7.

- 68- Hurwitz B.J. Analysis of current multiple sclerosis registries. *Neurology* 2011;76(1 Suppl 1):7-13.
- 69- Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127(4):844-50.
- 70- Pozzilli C, Marinelli F, Romano S, Bagnato F. Corticosteroids treatment. *J Neurol sci* 2004;223(1):47-51.
- 71- Lim SY, Constantinescu CS. Current and future disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Int J Clin Pract* 2010;64(5):637-50.
- 72- Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha 4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005;64(8):1336-42.
- 73- Niino M, Bodner C, Simard ML, Alatab S, Gano D, Kim HJ et al. Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006;59(5):748-54.
- 74- O'Connor P, Comi G, Montalban X, Antel J, Radue EW, de Vera A. et al. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: two-year results of a phase II extension study. *Neurology* 2009;72(1):73-9.
- 75- Martinelli-Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD002127.
- 76- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American of neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58(2):169-78.
- 77-Zephir H, de Seze J, Dujardin K, Dubois G, Cabaret M, Bouillaguet S et al. One-year cyclophosphamide treatment combined with methylprednisolone

improves cognitive dysfunction in progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005,11(3):360-3.

78- Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss J H. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006, 253(8) .1002–10.

79- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001,58(10):1602–6.

80- Messinis L, Kosmidis MH, Lyros E, Papathanasopoulos P. Assessment and rehabilitation of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry* 2010,22(1):22–34.

81- Forn C, Rocca MA, Valsasina P, Bosca I, Casanova B, Sanjuan A. et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of cognitive performance in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis at presentation: an activation and connectivity study. *Mult Scler* 2011 Aug 9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. 29.09.2011 tarihinde ulaşılmıştır.

82- Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Sata WM, Soddu A et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(7):878–85.

83- Karakaş S. Orijinal testlerin tanıtımı, bilnot bataryası testlerine ilişkin geliştirme alışmaları. Bilnot bataryası el kitabı, Ankara: Dizayn Ofset 2004.1-49.

84- Engel C, Apel A, Zetl UK. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254(2): 35-42.

85- Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2011;24(3):244–9.

- 86- Benedict RH, Morrow SA, Weinstock Guttman B, Cookfair D, Schretlen DJ. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16(5):829–35.
- 87- Sartori E, Edan G. Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):169–75.
- 88- Tiemann L, Penner IK, Haupts M, Schlegel U, Calabrese P. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult Scler* 2009;15(10):1164–74.
- 89- Grassiot B, Desgranges B, Eustache F, Defer G. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *J Neurol* 2009;256(9):1397–412.
- 90- Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 2007;14(10):919–27.
- 91- Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin in Psychiatry* 2007;20(3):278–85.
- 92- Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000;48(6):885–92.
- 93- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH. et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009;8(11):987–97.
- 94- Barak Y, Achiron A. Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2002;47(1):11–4.
- 95- Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: bellek ve dikkatin Ölçülmesi. *Şizofreni Dizisi* 1999;4:132-52.

96- Tumkaya S. Şizofreni ve obsesif-kompulsif eş tanısında nöropsikolojik değerlendirme ve silik nörolojik belirtiler. Spektrum kavramı açısından yaklaşım (Tıpta uzmanlık tezi). Denizli, Pamukkale Üniversitesi, 2006.

97- Arnet PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman MS. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44(3 Pt 1):420-5.

98- Karakaş S, Edoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, ve ark. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 1999;2:75-88.

99- Wagner A D, Maril A, Bjork A R, Schacter D L. Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral Prefrontal cortex. *NeuroImage* 2001;14(6):1337-47.

100- Rocca MA, Valsasina P, Ceccarelli A, Absinta M, Ghezzi A, Riccitelli G, et al. Structural and functional MRI correlates of Stroop control in benign MS. *Eur J Neurosci* 2010;31(7): 1273-80.

101- Thakor NV, Tong S. Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. *Annu Rev Biomed Eng* 2004;6:453-95.

102- Öztekin MF. Elektroensefalografi. *Türkiye Klinikleri, J Neurol* 2004;2:107-9.

103- Bruce J Fisch. Dijital ve Analog EEG'nin Temel İlkeleri. Şahiner T, Çev Ed. 3. Baskı, İstanbul. Turgut Yayıncılık, 2007.

104- Brunovsky M, Matousek M, Edman A, Cervena K, Krajca V. Objective Assessment of the Degree of Dementia by Means of EEG. *Neuropsychobiology* 2003;48(1):19-26.

105- Vasquez-Marrufo M, Gonzales-Roza JJ, Vaquero E, Duque P, Borges M, Gomez C, et al. Quantitative electroencephalography reveals different physiological profiles between benign and remitting-relapsing multiple sclerosis patients. *BMC Neurology* 2008;8:44-56.

106- Leuchter AF, Newton TF, Cook IA, Walter DO, Rpsenberg-Thompson S, Lachenbruch PA Changes in brain functional connectivity in Alzheimer's type and multiinfarct dementia. *Brain* 1992;115(5):1542–61.

107- Merrin EL, Floyd TC. Negative symptoms and EEG in schizophrenia: a replication. *Schizophr Res* 1996;19(2-3):151–61.

108- Gotman J, Levtova V. Amygdala-hippocampus relationships in temporal lobe seizures: a phase-coherence study. *Epilepsy Res.* 1996;25(1):51–7.

109- Van der Hiele K, Vein AA, Reijntjes RH, Westendorp RG, Bollen EL, Van Buchem MA et al. EEG correlates in the spectrum of cognitive decline *Clinical Neurophysiol.* 2007;118(9):1931–9.

110- Clemens B. Abnormal quantitative EEG scores identify patients with complicated idiopathic generalised epilepsy. *Seizure* 2004;13(6):366-74.

111- Wachowius U, Talley M, Silver N, Heinze HJ, Sailer M. Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27(1):65–77.

112- Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995;132(2):222-7.

113- Potagas C, Giogkarakaki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, et al. Cognitive impariment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267:100-6.

114- Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997;120:2039–58.

- 115- Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G et al. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:529–32.
- 116- Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilgia G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50(6):1833–6.
- 117- Uttner I, Müller S, Zinser C, Maier M, Süßmuth S, Claus A. et al. Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. *Neurology* 2005;64(11):1971–3.
- 118- Brunner R, Schaefer D, Hess K, Parzer P, Resch F, Schwab S. Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology* 2005;64(2):335–7.
- 119- Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol* 1999;56(3):319-24.
- 120- Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Res.* 2001;106(2):123-40.
- 121- Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2004;115(7):1490–505.
- 122- Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Ali Cherif A, Pelletier J. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124-7.
- 123- Summers M, Swanton J, Fernando K, Dalton C, Miller DH, Cipelotti L, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:955-8.
- 124- Glanz BI, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *J Neurol Neurosurg*

Psychiatry. 2011 Jul 11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. 03.10.2011 tarihinde ulaşılmıştır.

125- Feinstein A, Kartsoinis LD, Miller D, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:869-76.

126- Zakzanis KK. Distinct Neurocognitive Profiles in Multiple Sclerosis Subtypes. Arch of Clin Neuropsycholog 2000;15(2):115–36.

127- Macniven JAB, Davis C, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E, Constantinescu CS. Stroop performance in multiple sclerosis: Information processing, selective attention, or executive functioning? J Int Neuropsychol Soc 2008;14, 805–14.

128- Siepman TAM, Janssens ACJW, De Koning I, Polman CH, Boringa JB, Hintzen RQ. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. J Neurol 2008;255:910–16.

129- Tiemann L, Penner IK, Haupts M, et al. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. Mult Scler 2009;15:1164–74.

130- Parmenter B.A, Zivadinov R, Kerenyi L, Gavett R, Weinstock-Guttman B, Dwyer M.G et al. Validity of the Wisconsin Card Sorting and Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) Sorting Tests in multiple sclerosis. Journal of Clinical and experimental neuropsychology 2007;29(2):215-23.

131- Adler G, Brassens S, Jajcevic A. EEG coherence in Alzheimer's dementia. J Neural Transm 2003;110:1051–58.

132- Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, Al-Radaideh A, Brookes MJ, Morris PG, et al. 3 Tesla and 7 Tesla MRI of Multiple Sclerosis Cortical Lesions. J Magn Reson Imaging 2010;32:971–7.

133- Brazdil M, Brichta J, Krajca V, Kuba R, Daniel P. Interhemispheric EEG coherence after corpus callosotomy. Eur J Neurol 1997;4(4):419-25.

134- Kooi EJ, Prins M, Bajic N, Belien JA, Gerritsen WH, van Horsen J, et al. Cholinergic imbalance in the multiple sclerosis hippocampus. *Acta Neuropathol* 2011;122(3):313-22.

135- Villa AE, Tetko IV, Dutoit P, Vantini G. Non-linear cortico-cortical interactions modulated by cholinergic afferences from the rat basal forebrain. *Biosystems* 2000;58:219–28

136- Moretti DV, Pievani M, Geroldi C, Binetti G, Zanetti O, Cotelli M, et al. Increasing Hippocampal Atrophy and Cerebrovascular Damage Is Differently Associated With Functional Cortical Coupling in MCI Patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23(4):323-32.

Beck Depresyon Ölçeği

- 1- (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
 - (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 - (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım Bundan kurtulamıyorum
 - (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum
- 2- (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim
 - (1) Gelecek için karamsarım
 - (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok
 - (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
 - (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum
 - (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum
 - (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4- (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum
 - (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
 - (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 - (3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5- (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum
 - (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 - (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 - (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum
- 6- (0) Kendimden memnunum
 - (1) Kendimden pek memnun değilim.
 - (2) Kendime kızgınım
 - (3) Kendimden nefrete ediyorum
- 7- (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
 - (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
 - (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
 - (3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8- (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
 - (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
 - (2) Kendimi öldürmek isterdim.
 - (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9- (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
 - (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor
 - (2) Çoğu zaman ağlıyorum
 - (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10- (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
 - (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
 - (2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
 - (3) Canımı sıkan şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11- (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
 - (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
 - (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
 - (3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.
- 12- (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
 - (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 - (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
 - (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

- 13- (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum
(1) Aynada kendime her zamanklinden kötü görünüyorum
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14- (0) Eskisi kadar iyi iş gücü yapabiliyorum
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum
- 15- (0) Uykum her zamanki gibi
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16- (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum
(2) Her şey beni yoruyor
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17- (0) İştahım her zamanki gibi
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum
- 18- (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19- (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünmüyorum.
- 20- (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum
- 21- (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılabilirim düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....