

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Neşe ÇELEBİSOY



MULTİPL SKLEROZDA
KOKU VE TAT DUYULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ;
KOGNİSYON İLE KORELASYONU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Naila ALAKBAROVA

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Özgül EKMEKÇİ

İzmir-2015

TEŞEKKÜR

*Ege Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalında “Multipl Sklerozda koku ve tat duyularının değerlendirilmesi; kognisyon ile korelasyonu” başlıklı uzmanlık tez çalışmama önderlik ederek, yoğun işleri arasında her aşamada ilgi ve yardımlarını esirgemedi değerli katkılarda bulunan, engin bilgileriyle beni yönlendiren kıymetli hocam Sayın **Prof. Dr. Özgül EKMEKÇİ**’ye sonsuz teşekkür ederim.*

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğiyle yetişmemde büyük emeği olan Nöroloji Anabilim Dalı başkanımız, değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Neşe CELEBİSOY**’a derin teşekkür ederim.*

Bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum kliniğimizin tüm Sayın hocalarına minnettarlık ve şükranlarımı sunarım.

*Çalışmamın istatistik sonuçlarını en kısa zamanda özenle oluşturan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalından değerli hocam Sayın **Doç. Dr. Timur KÖSE**’ye derin teşekkür ederim.*

Hayatım boyunca her türlü desteğini esirgemeyen sevgili aileme bütün kalbimle teşekkür ediyorum.

*Ve sonunda bu 5 yıl boyunca yanında olamadığım, hayatımın anlamı olan sevgili **oğlum Murad**’a bu sürece katlanabildiği için teşekkür ediyorum. ‘Yağmurlu günlerde’ ilham kaynağım oldu, onunla gurur duyuyorum.*

Çalışma sonuçlarının hastalarımıza yararlı olmasını diliyorum.

Sevgi ve saygılarımla,

Naila Alakbarova

İzmir, Temmuz 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ŞEKİL VE RESİMLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyopatogenez	3
2.3. Hastalığın Seyri	5
2.4. Klinik Özellikler	6
2.5. Prognoz Üzerine Etkili Faktörler	7
2.6. MS’de Olfaksiyon ve Gustasyon	8
2.7. Olfaktör Anatomi ve Fizyoloji	9
2.8. Olfaktör Bozukluk.....	12
2.8.1. Travma	13
2.8.2. Konjenital bozukluklar	14
2.8.3. Dejeneratif-toksik Nedenler	14
2.8.4. Endokrin nedenler	14
2.8.5. Metabolik nedenler	14
2.9. Gustatuar Anatomi ve Fizyoloji	15
2.10. Gustatuar Bozukluk.....	17
2.11. Kognitif Fonksiyon Bozukluğu	18
3. MATERYAL VE METOD.....	21
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	21
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	21
3.3. Gönüllülerin Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri.....	22
3.4. Olgulara Uygulanan Ölçekler Ve Testler	22
3.4.1. Quick Smell Identification Test	23
3.4.2. Taste Spray Seti	23
3.4.3. Hamilton Depresyon Ölçeği	24

3.4.4. Modifiye Yorgunluk Etki Skalası (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS).....	24
3.4.5. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale, EDSS)	24
3.4.6. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT).....	24
3.4.7. Symbol Digit Modalitiy Test (SDMT).....	25
3.4.8. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST).....	26
3.4.9. Kısa görsel bellek testi (Brief Visuospatial Memory Test - revised BVMTR).....	27
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler.....	28
4.2. Koku testi sonuçları.....	29
4.3. Tat Testi Sonuçları	31
4.4. Nöropsikolojik Test Sonuçları.....	32
4.5. Koku puanının, Kognitif Testler ve Yorgunluk ile İlişkisi	35
4.6. Tat Puanının Kognitif Testler ve Yorgunluk ile İlişkisi.....	36
4.7. Koku Testi Sağlam ve Bozuk olan MS Olgularının Karşılaştırılması	37
4.8. Tat Testi Sağlam ve Bozuk Olan MS Olgularının Karşılaştırılması	38
5. TARTIşMA	40
ÖZET.....	45
KAYNAKLAR	47
EKLER.....	57
EK1. Hamilton Depresyon Deręerlendirme Ölçeği.....	57
EK 2. Modifiye Yorgunluk Etki Skalası	67
EK 3. EDSS (Expanded Disability Status Scale) Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi.....	69
EK 4. PASAT Test Formu	71
EK 5. SDMT	72
EK 6. SBST	73
EK 7. BVMTR.....	75

ŞEKİL VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Nazal kavitenin innervasyonu.....	10
Şekil 2.2.	Olfaktör hücreler	11
Şekil 2.3.	Dil Üzerindeki Tomurcuklar ve Papillalar.....	16
Resim 3.1.	Quick Smell Identification Testi Uygulaması	23
Resim 3.1.	Taste Spray Seti	24

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1.	Hasta ve normal kontrol gruplarının demografik özellikleri	28
Tablo 4.2.	Koku Testi Sonuçları	29
Tablo 4.3.	RRMS, SPMS, NK Gruplarının Koku Testi Karşılaştırması.....	30
Tablo 4.4.	Hasta ve NK Gruplarının Koku Puanı	30
Tablo 4.5.	RRMS, SPMS, NK Gruplarının Koku Puanı.....	30
Tablo 4.6.	Hasta ve Normal Grubunda Tat Testi Sonuçları.....	31
Tablo 4.7.	RRMS, SPMS, NK Gruplarında Tat Testi Sonuçları	31
Tablo 4.8.	Hasta ve Normal Grubunda Tat Puanı	32
Tablo 4.9.	RRMS, SPMS, NK Grubunda Tat Puanı.....	32
Tablo 4.10.	RRMS, SPMS ve NK Gruplarının Nöropsikolojik Test Sonuçları	33
Tablo 4.11.	RRMS, SPMS Grupları Kendi Aralarında ve Kontrol Grubu ile Nöropsikolojik Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.	34
Tablo 4.12.	Hasta Grubunda Koku Puanı Karşılaştırması Sonuçları.....	35
Tablo 4.13.	Hasta Grubunda Tat Puanı Karşılaştırması Sonuçları	36
Tablo 4.14.	Olguların hastalık Süresinin Koku ve Tat Puanlarının Karşılaştırılması	37
Tablo 4.15.	Hasta Grubunda Hastalık Süresi EDSS, Yorgunluk Puanları, Kognitif Testlerin Karşılaştırılması	37
Tablo 4.16.	Tat Testi Normal ve Bozuk Olan MS Olgularında Hastalık Süresi, EDSS, Yorgunluk Puanı, Kognitif Testlerin Karşılaştırılması.....	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), sıklıkla genç erişkinlerde görülen, santral sinir sisteminde (SSS) demiyelinizasyon ve aksonal hasara neden olan inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır (1).

Hastalığın seyri içinde lezyonların farklı zamanlarda ve birçok yerde oluşması nedeniyle değişik semptom ve belirtiler görülebilir. En sık görülen semptomlar; somatosensoriyel bulgular, motor bulgular, yorgunluk, görme kaybı, beyin sapı bulguları, serebellar bulgular, kognitif bozukluklar, mesane, bağırsak ve cinsel bozukluklardır (2,3,4). Somatosensoriyel semptomlar, MS'in başlangıç bulgularının çoğunluğunu oluşturur. Hastalığın erken belirtisi olarak %21- 55, hastalığın seyri boyunca %52-70 oranında görülür (5). Hastaların %43-72'sinde ise kognitif fonksiyonlarda bozukluğun olduğu bildirilmiştir.(6,7,8)

Progresif olarak aksonal hasara bağlı oluşan nörodejenerasyon sonucu gelişen özürüllük oluşturan bulguların yanında koku ve tat duyusunda bozulma da özürüllüğü etkileyerek yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilmektedir (9). Ancak daha önce yapılan çok çalışmada koku duyusunu değerlendirmek için kullanılan yöntemler nedeniyle sonuçlar tartışmalı kabul edilmiştir. Hawkes ve ark. UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) ile incelenen 72 MS hastasından %15'de, OERPs (Olfactory Event Related Potentials) yöntemiyle ise 45 hastadan %25'de koku duyusunda bozulma olduğunu saptamıştır. Doty ve ark. (10) UPSIT ile %38.5 (n=26) hastada koku duyusunda azalma olduğunu bildirmiştir. Zivadinov ve ark. CC-SIT (12-item Cross-Cultural Smell Identification Test) ile 40 MS hastasının %10'da koku duyusunun normalin sınırında olduğunu, %12.5'de ise bozuk olduğunu bildirmiştir (11).

Gustasyon bozukluğu, MS'de bilinen ancak sık görülmeyen bir bulgu olmakla, kronik progresif süreç ve relaps fazında saptanır. Genellikle remisyonla ve ya kortikosteroid tedavisiyle düzelme gösterir. Yapılan bir çalışmada 5 MS hastasından 3'de hastalığın relaps dönemlerinde ageuzi olduğu gösterilmiştir. Tat duyusunda bozulma MS dışında sarkoidozis, sjögren gibi sistemik hastalıklarda da bildirilmiştir (12).

Günümüzde rutin nörolojik muayenede koku ve tat değerlendirilmesi sıklıkla yapılmadığından ve özellikle sorgulanmadığı takdirde hastalar tarafından belirtilmediğinden tat ve koku bozuklukları gözden kaçabilmektedir. MS

hastalarında daha önce yapılan tat duyu fonksiyonu değerlendirilmesi çalışmaları bugünkü incelemelere göre geçerli sayılmadığından çok az kısmı yayınlanmıştır. Nocentini ve ark. semptomatik başlangıçlı bir MS hastasında paraguzi olduğunu bildirmiştir (13)

Son yıllarda koku problemleri nörolojide büyük ilgi görmektedir. Birçok etyolojik faktörler ve patolojik durumlar normal olfaktör fonksiyonu etkileyebilir. Bazı nörodejeneratif hastalıklarda (Parkinson hastalığı, huntington hastalığı, alzheimer hastalığı, motor noron hastalığı) koku fonksiyon bozukluğunun erken belirteç olabileceği gösterilmiştir (14,15).

Progresif gidişli nörodejeneratif hastalıklarda koku duyusunda azalmanın klinik ve radyolojik yöntemlerle saptanan diğer bulgularla korelasyonu olduğu dikkat çekmiştir. MS hastalarında koku duyusunda azalmanın MRG'de T2 lezyonlarının fraksiyonel anizotropi değeri ile sık ilişkisi mevcuttur (16).

Bazı çalışmalarda MS hastalarında MRG'de lezyon yükü ile olfaktör disfonksiyon arasında korelasyon olduğunu saptamıştır (17,18).

Parkinson hastalığı ve şizofrenide koku duyusunun azalmasını olfaktör beyin hacminde azalma sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir (19,20). Koku duyusunda bozukluk olan MS hastalarında olfaktör bulb hacmi magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilerek disfonksiyonun derecesi ile olfaktör bulb arsında pozitif korelasyonun olduğu gösterilmiştir (21).

Bu çalışmamızda, MS tanılı hastalarda ve normal bireylerde koku ve tat duyusunun objektif testlerle ölçülmesi ve mevcut olan tat, koku duyu bozukluğunun kognitif bozukluk ile korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

MS ile bağılı yapılan epidemiyolojik çalışmalar genetik eğilimi olanların viral bir enfeksiyon sonucu otoimmün yanıtı bağılı demyelinizasyon geliştirdiğini dūřündürmektedir (22).

Hastalığın prevalans çalışmalarında beyazlarda ve Avrupa kökenli insanlarda Dünyada MS prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalığın beyazlarda ve Avrupa kökenlilerde sık görüldüğünü, tropikal bölgelerde ise daha nadir ortaya çıktığı bildirilmiştir. Kuzey Avrupa, Güney Kanada, İsrail, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güney Avustralyada ise 300/100.000 olarak, yüksek prevalans değerleri verilmektedir. MS tanısı alan hastaların yaklaşık %15'inin ailesinde etkilenmiş başka bir birey de görölür (23).

Hastalığın en sık görüldüğü yaşlar 18-50 yaşları arasında olup, kadınlarda erkeklere göre daha sık görölür. Prevalansı 0.5-1/1000'dir (24). Hastalığın insidans ve prevalansının incelendiğini gösteren 30 çalışmann sonucuna göre erkeklerde kadınlara göre tepe başlangıç yaşının 5 yıl geç olduğu bildirilmiştir (25).

2.2. Etiyopatogenez

Yapılan çok sayıda çalışmaya ragmen etiyojisi tam olarak aydınlatılabilmif değildir. Ancak günümüzde MS etiyojisinde pek çok etkenin birlikte rol oynadığı kabul edilmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde predispozan ve çevresel faktörlerle birlikte viral enfeksiyonun sonucu otoimmün yanıt olarak demiyelinizasyonla sonuçlandığı dūřünülmektedir.

Hastalığın patolojisi diffüz inflamasyona bağılı çoklu sayıda demyelinizan plaklarının oluşumu ile karakterizedir (26). Bu plaklar hem beyaz hem de gri maddede olup, sınırları net olmayan, aktif dönemde sarı-pembe rengine lezyonlardır. Plakların oluşumu makrofaj infiltrasyonu sonucunda demiyelinizasyonun aktivitesinin bir göstergesidir. Aktif plaklara göre kronik plakların sınırları keskindir. Aktif miyelin yıkılım bulgusu gözlenmez. Aksonlar kısmi olarak korunmuş kalabilir ancak matür oligodendrositler belirgin şekilde

azalmış ve kaybolmuşlardır. Aktif olmayan plakların kenarında sınırlı kalan remiyelinizasyon görülebilir (27).

MS patolojisinde demiyelinizasyon, inflamasyon, remiyelinizasyon ve nörodejenerasyonun birbirinden bağımsız süreçler olmadığından kompleks bir süreç olduğu düşünülmektedir. Remiyelinizasyon iyileşme döneminde aktif plakta ve miyelin yıkımı duran kronik plakların kenarında izlenir. Nörodejenerasyon zamanı aksonal hasara ait biyomarkerler; tubulin, aktin, L-nörofilamanlar, N-asetil aspartat, nöron spesifik enolaz, apoprotein, 14-3-3 proteini, nitric oksit olarak bilinmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar hastalığın patogenezinde glutamate eksitotoksitesine dikkat çekerek progresif oligodendrosit kaybından sorumlu tutmaktadır. Bilişsel işlevler, öğrenme ve hafızada önemli rolü olan glutamatın SSS'de konsantrasyonunda olan değişiklikler sonucu toksik etkisi ortaya çıkmaktadır. Nörodejenerasyon zamanı inflamasyon, IL-1 ve TNF-alfa reseptörleri üzerinden glutamate nörotoksitesinde artışla olaya katkıda bulunur (28).

Akut aksonal hasar zamanı ekspresyon sonucu biriken amyloid precursor protein (APP), infiltre olan makrofajlar ve CD8-pozitif T limfositlerinin sayısı ile korele olup demiyelinizasyon aktivitesine bağlı lezyonlarda artar ancak tümör nekrozis factor-alfa (TNF-alfa) ve indüklenebilen nitrik oksit sintaz (iNOS) ekspresyonu ile korele değildir (29). Normal görünen beyaz maddede fokal ve diffüz global hasar gözlemlendiği nöroradyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. MS'te normal görünen beyaz madde patolojisi diffüz T hücre infiltrasyonu (özellikle CD8+), gliosis, mikroglial aktivasyon, diffüz aksonal kayıp ve sinir hücre dejenerasyonu ile karakterizedir (30).

Post-mortem çalışmalar MS hastalarında kronik kortikal demiyelinizasyonun sık ve yoğun olduğunu göstermiştir. Kortikal lezyonlar beyaz madde lezyonlarından inflamatuvar hücre infiltrasyonu, gliosis ve remiyelinizasyona göre farklıdır. Deneysel modeller kortikal demiyelinizasyonda antimiyelin antikorlarının belirleyici rolünü desteklemektedir. Topikal çalışmalar kortikal lezyonlarda nöronların, dendritlerin ve sinapsların hasarına odaklanmaktadır (31).

Otopsi çalışmalarında, MS plaklarının heterojen özelliğine göre 4 tipi tanımlanmıştır. Tip I ve II inflamasyonun belirgin olduğu ancak remiyelinizasyona ait bulgular da içeren, tip III ve IV ise toksik, viral hücre apoptozu ve nekrozuna benzer oligodendrositlerin yaygın destrüksiyonu olduğu bildirilmiştir. En sık tip IgG ve kompleman depolanması ve inflamatuvar infiltratlarla seyreden tip II'dir (32).

Kronik MS’de intrakortikal lezyonlar lenfositlerin artışı ya da dağılımı ile farklılık gösterir. Bu bulgu lenfosit infiltrasyonunun lezyonun yerleştiği yere bağlı olduğunu gösterir. İnflamasyon daha az görülür ama önemli miktarda reaktif mikrogliozis vardır.

Son patolojik çalışmalar MS’de gri cevher üzerine yoğunlaşarak derin gri yapılarda ve kortekste anlamlı lezyon yükü bulmuştur. İntrakortikal plaklarda inflamasyon daha az olup, yapısı beyaz cevherdekinden farklıdır (33).

DeneySEL çalışmalarda T-hücre aracılı demyelinizan hastalık olan alerjik ensefalomyelit (EAE) modeli oluşturulması ile otoimmün kökenli olması desteklenmektedir. T-hücrelerinin aktivasyonu, inflamatuvar hücrelerin SSS’e migrasyonu, kan-beyin baryerinin penetrasyonu ve myelin basic protein, proteolipid-PLP, oligodendrosit glikoprotein-MOG’un yabancı olarak kabuledilmesi, multifokal inflamasyon, demyelinizasyon, oligodendrositlerin azalması, reaktif gliozis ve aksonal dejenerasyon sonucu MS lezyonları oluşur. Hastalığın erken döneminden oluşan aksonal kaybın nedeninin primer inflamatuvar demiyelinizasyon olduğu düşünülmektedir. Aksonal kaybın artışı ile kompensatuar mekanizmaların zamanla azalması ve devam eden kronik progresif süreç sonucu RRMS’ten SPMS’e geçiş ortaya çıkmaktadır. Hastalığının geneti yatkınlığının *human leukocyte antigen* (HLA) DRB1*1501 alleli ile ilişkilidir (34,35).

2.3. Hastalığın Seyri

MS hastalığı, beyin ve spinal kord beyaz cevherinde ortaya çıkan inflamatuvar plakların multifokal nörolojik defisitlerle kendini göstererek, atak ve düzelme dönemlerinin birbirini izlemesi ile seyr eder. Plaklar karakteristik olarak çok sayıda ve değişik yaşlardadır. Ataklara bağlı aksonal yıkım oluşur, sonraki ataklar da aynı traktusu etkilerse, aksonal kayıp sonucu nörolojik semptomlarda progresif kötüleşme izlenebilir.

Klinik olarak tanımlanan 4 alt tipi mevcuttur:

1. Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS) (yineleyici tip)

Ataklar ve düzelmelerle karakterizedir. Hastaların yaklaşık %70-80’de görülür. Ataklar arası süre ortalama 2 yıl olup bu sürede hastalık progresyonu olmaz. Hastaların yaklaşık %50’de 10 yıl sonra sekonder progresif forma geçiş gösterir.

2. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS)

Hastalık başlangıçtan itibaren düzelme göstermeksizin progresyon sergiler. Genellikle belirgin atak görülmez. Hastalık seyrine göre ilerleme hızı farklılık gösterebilir. Bu form hastaların %10-15'inde gözlenir.

3. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)

RRMS hastalarının yaklaşık %50' sinde başlangıçtan sonraki ilk 10 yıl içinde, % 90'ında ise ilk 25 yıl içinde SPMS'e dönüşür (36,37).

Hastalığın progresyonunda ara sıra plak oluşumları, minor remisyonlar ve/veya relapslar ya da platolar izlenebilir.

4. Progresif Relapsing Multipl Skleroz (PRMS)

Tamamen düzelme gözlenmeyen, relapsların da gözlendiği, sürekli progresyonlar ile karakterize MS tipidir. Hastaların yaklaşık %5'de görülür.

2.4. Klinik Özellikler

Hastalığın esas klinik ve patolojik özellikleri ilk kez 1868 yılında Charcot tarafından tanımlanmıştır. O zamandan bu yana yüz otuz beş yıldan daha uzun bir zaman geçmiş olmasına rağmen hastalıkla ilgili bilgilerimiz hala yetersizdir.

MS hastalığında en sık karşılaşılan ilk semptom duysal semptomlardır. Vücudun herhangi bir dağılımında karşımıza çıkabilir. Daha az sıklıkla optik nörit, motor bulgular, kognitif fonksiyon bozukluğu, dengesizlik, sfinkter problemleri, olfaktor ve gustasyon bozukluğu ilk bulgu olabilir (12,38). Koku ve tat duyusunda azalmanın MS hastalığının başlangıç bulgularından olabileceği de bildirilmiştir (39).

Duyusal belirtiler; Erken belirti olarak %21-55, hastalık seyri boyunca ise %52-70 oranında görülür. Batma, yanma, karıncalanma, iğnelenme, hissizlik şeklinde tariflenmektedir. Kalıcı duyu kusuru ise çoğunlukla alt ekstremitelerde derin duyu kusuru şeklindedir. Motor belirtiler; Alt ekstremitelerde daha sık görülen güçsüzlük, paraparezi ya da parapleji şeklindedir. Nörolojik muayenede piramidal yol tutulumuna bağlı spastisite, artmış kas tonusu, hiperrefleksi saptanabilir. Görme ile bağlı belirtiler; Hastaların %14-23'ünde ilk bulgu olarak görülen optik nörit, ağrılı ve ani başlayan görme kaybı yakınmasıyla başlayıp genellikle unilateraldir. Diplopi üçüncü, altıncı ve nadiren dördüncü kranial sinir tutulumu nedeniyle oluşur.

İnternükleer oftalmopleji ise MS için patognomonik bir bulgudur (40,41). Sfinkter problemleri, seksüel disfonksiyon; Hastalarda alt üriner sistemin işlev bozukluğu sık görülür ve hastaların hayat kalitesini ciddi şekilde bozar. En sık görülen semptomlar; sıkışma hissi, sık idrara çıkma ve sıkışma tipi idrar kaçırmadır. MS hastalarının %80' den fazlası alt üriner işlev bozukluğu gösterir. Hastalık süresi on yılı geçen hastalarda insidansı yaklaşık olarak %96' dır (42,43). Üriner sistemle bağlı yakınması olmayan kısa süreli hastalığı olanlarda bile %51 oranında alt üriner sistemin işlev bozukluğu bildirilmiştir (44). Mesanenin supraspinal kontrolü pedünculopontin tegmental bölgede yer alarak frontal lob ile ilişkilidir. Frontal lob pontin mesane kontrol merkezine inhibitör veya mesane boşaltmasını sağlayan sinyaller yollayarak mesane kontraksiyonunun regülasyonunu sağlamış oluyor. Mesanenin spinal kontrolü ise spinal kordun S2-S4 parasempatik bölgesinde yer almaktadır. Spinal veya supraspinal bağlatılardaki bozulma sonucu mesane fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir. En sık görülen ürodinamik bozukluk detrusor hiperrefleksi ve detrusor sfinkter disinierjisidir. Hastaların yaklaşık %10'da görüldüğü bildirilmiştir (45). MS hastalarında otonomik tutulumla bağlı konstipasyon en sık eşlik edebilen bağırsak sorunu olmakla %39-73 oranında rastlanmaktadır. Ayrıca, az su içme, bazı ilaçlar, pelvik duvarda spastisite gelişimi de konstipasyona neden olabilir (46). MS'li kadın ve erkeklerde seksüel bozukluklar da sıkça görülmektedir. Erkeklerde ereksiyon sağlama ve sürdürmede güçlük şeklinde erektil disfonksiyon, kadınlarda ise vajinal his azalması, kuruluk şeklinde görülebilir (47,48,49).

2.5. Prognoz Üzerine Etkili Faktörler

Bir çok klinik ve demografik faktörlerin prognoz üzerine olumlu ve olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Kötü prognoz faktörleri;

1. Başlangıç yaşının geç olması (>40 yaş)
2. Erkek cinsiyet
3. Motor, serebellar bozukluklar, sfinkter kusuru gibi başlangıç varsa yada multifokal semptomlar olması.
4. İki atak rası sürenin kısa olması
5. Kısa sürede EDDS' de artış olarak 3-4 aşamasına gelmesi

6. Hastalığın başlangıcından hızlı progresif seyretmesi veya SPMS'e dönüşümün hızlı olması

Hastalığın prognozu üzerine MRG bulguları da önem taşımaktadır. Klinik izole sendromlu hastalarda beyin MRG' de tespit edilen lezyon yükünün ve hacminin kesin MS'e dönüşümü tahmin edebilmede bir kriter olarak klinik önemi bildirilmektedir (50).

2.6. MS'de Olfaksiyon ve Gustasyon

MS hastalarında son yıllarda ilgi çeken konulardan olup, çok sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Literatüre bakıldığında birçok hastalıklarda (travmatik, iyatrojenik ve s.) olfaktör ve gustatuar fonksiyon bozukluğu geliştiğine rastlanmaktadır. Bildiğimiz üzere, bir çok nörodejeneratif hastalıklarda; Alzheimer hastalığı, idiopatik Parkinson hastalığı, Progresif supranükleer palsi, şizofreni, esansiyel tremorda olfaktör disfonksiyon görüle bilmektedir.

MS hastalarında demyelinizasyon ve aksonal kayıp sonucu koku ve tat duyusunda bozukluk olduğu incelenmiş ve bu semptomlar yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkilemektedir. Gustatuar disfonksiyon gelişmesini gösteren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalar, olgu bildirimleri ve gözlemlerle MS hastalarında sıklıkla olfaktör ve gustatuar fonksiyonlarda bozukluk geliştiği gösterilmektedir (51).

Olfaktör bozukluğun depresyon, yorgunluk gibi semptomlardan etkilene bileceğinden bir subtest olarak kullanılması önerilmiştir (52).

Son dönemde yapılan çalışmalar, MS hastalarının yaklaşık yarısında (%50) olfaktör fonksiyon bozukluğunun yanında gustatuar (%19) fonksiyonda da yüksek insidansda bozukluk gelişmesi nedeniyle potansiyel marker olarak kullanılabilceğini öne sürmektedir (51).

RRMS ve SPMS hastalarında %40 hiposmi görülmekle, kokuları ayırmanın kokuları tanımaya göre daha sensitif olduğu ve dizabilite ile korele olduğu gösterilmiştir (53).

MS hastalarında Diffusion tensor imaging (DTI) ile su moleküllerinin hareketini ve yayılım yönünü ölçen görüntüleme yöntemiyle yayılım yönünde

azalmanın lduğu saptanmıştır. Bu azalma fraksiyonel anizotropi olarak kantifiye edilebilir (54).

Bir çok çalışmalarda fraksiyonel anizotropiyi MS hastalarında n6ronal dokunun b6t6nl6đ6n6 değerlendirmede marker olarak kullanılmıştır.

MS hastalarında santral olfakt6r yapılarının tamlığı bozulur ve bu radyolojik değişiklikler olfakt6r bozukluğun derecesiyle artış g6sterebilir (55).

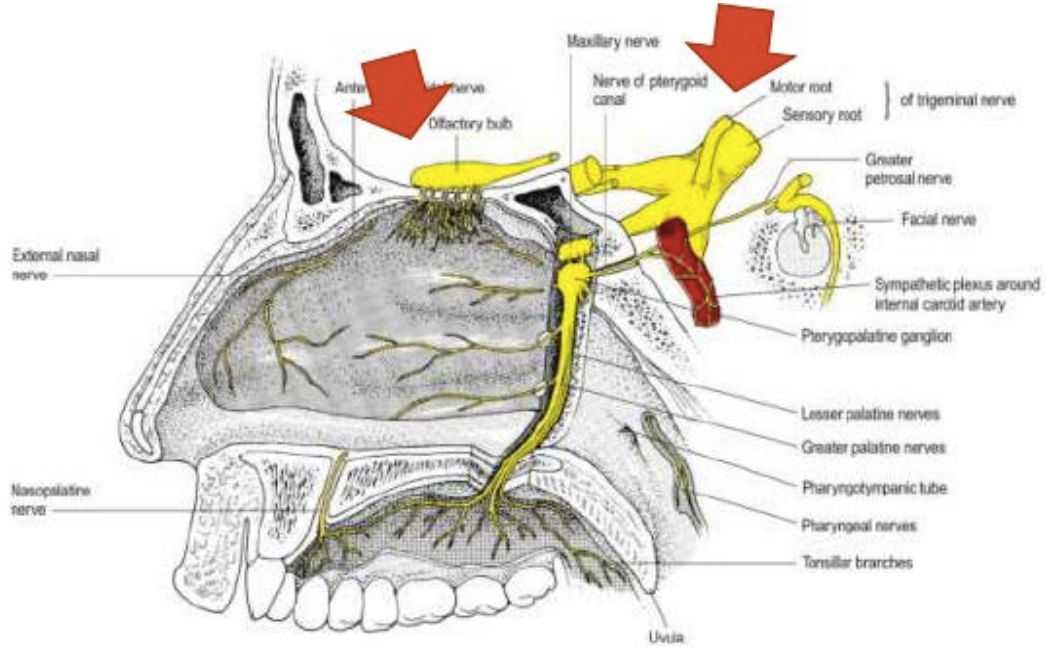
Alzheimer hastalığı, şizofreni, amyotrofik lateral skleroz, primer lateral sklerozda da DTI çalışmalarında benzer patolojik bulgulara rastlanmıştır (56,57,58).

Standart n6rolojik muayenede koku ve tat bozukluğuna y6nelik testlerin yer almaması, ayrıca bu duyuların değerlendirilmesine y6nelik testlerin subjektif oluşu nedeniyle sıkça saptanmamaktadır. G6n6m6zde bu konuyla ilgili birçok test geliştirilmiştir ve son yıllarda birçok merkezde yoğun araştırmaların konusu olmaktadır.

2.7. Olfakt6r Anatomi ve Fizyoloji

Olfakt6r sistem, gıdaların tanımlanmasında, ayrıca kimyasal sens6r olarak sosyal ve seks6el davranışların y6nlendirilmesinde yer almaktadır. Koku duyusunun iyi değerlendirilebilmesi için anatomi ve fizyolojisinin iyi bilinmesi gerekir. Koku duyusu kadınlarda erkeklere g6re daha g6l6 olmakla ov6lasyon zamanı en keskin hale geldiği bilinmektedir. Yaşın ilerledikçe koku ilerlemesiyle koku eşiği y6kselir ve 80 yaşından b6y6k insanların çoğunda (%75) kokuları tanıma yeteneğinde bozulma olur. Burunun solunum havasını ısıtma, nemlendirme, filtrasyon fonksiyonu dışında koku, rezonator organ, orta kulağın ventilasyonu, paranasal sin6slerin boşalımı, tat alma ile beraber etkisi, bakterisit ve bakteriostatik etki gibi fonksiyonları vardır. Burun kemik, kıkırdak, kas ve bağ dokusu yapılarından oluşmuştur. Kemik yapıyı os nasale, maksillanın frontal prosesi ve frontal kemik oluşturur. Kıkırdak yapıyı ise 6st lateral kartilaj, alar kartilaj ve aksesuar kartelajlar oluşturur. Bu yapıların 6zerinde periost, perikondrium, bağ dokusu ve cilt vardır. Nazal kavite septumla ikiye b6l6nm6ř olup kavitenin tabanını maksilla ve palatin kemik, lateral duvarlarını maksilla, tavanı ise ethmoid kemiğin lamina gribrosası oluşturur. Nazal kavitenin lateral duvarlarını konkalar (6st, orta, alt) oluşturur. Nazal kavite bu konkalar ile 3 kata b6l6n6r: alt, orta ve 6st meatuslar. Nazal kavitenin duysal innervasyonu n. trigeminusun 1. ve 2. dalları ile sağlanır. Vejetatif uyarıları

medulla spinalisin T1-T5 segmentlerinden alarak *ganglion cervicale* ve *ganglion pterygopalatinumdan* geçerler. Parasempatik innervasyonu ise n. intermedius, ganglion, geniculate, n. facialis, n. petrosus major, n. vidianus ve ganglion pterygopalatinum ile sağlanır (Şekil 2.1).

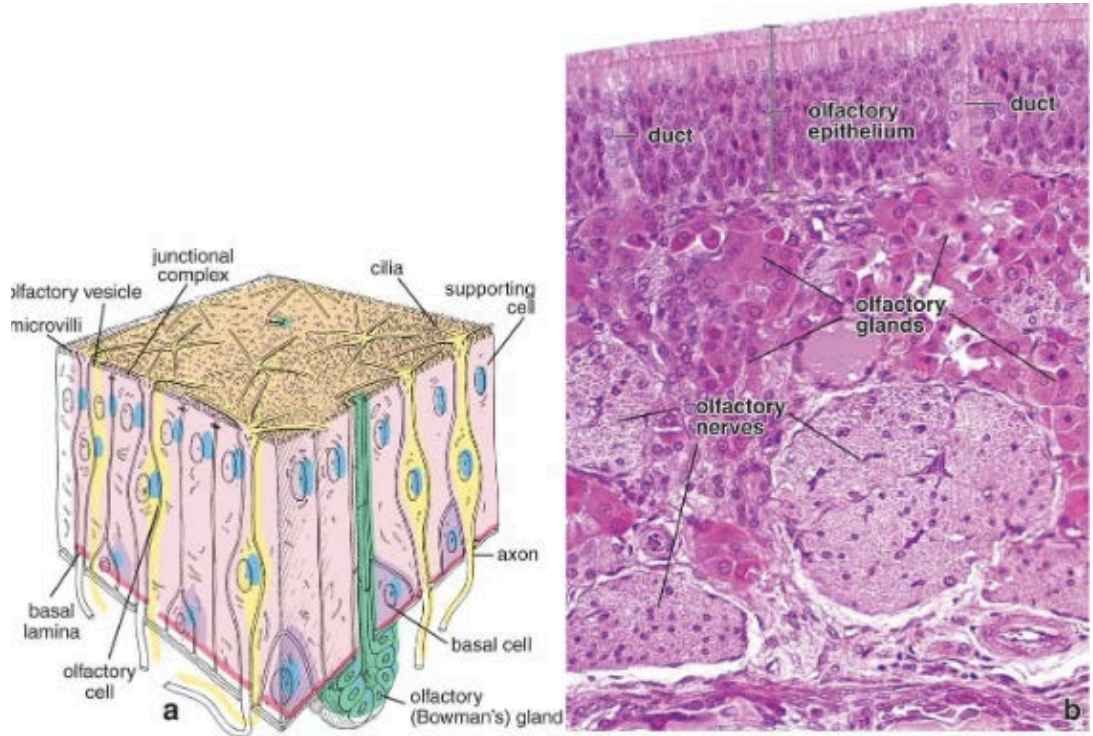


Şekil 2.1. Nazal kavitenin innervasyonu.

Nazal mukoza *region olfactoria* ve *regio respiratoria* olmak üzere iki kısma ayrılır. Koku ile ilgili alan üst konkaya hizasından çizilen çizginin üst kısmında kalır. *Regio olfactoria* sarı-kahve renginde olup nazal septumun 1/3 üst kısmını, üst konkayı ve nazal çatıyı içerir. Nazal mukozadaki silyalar graviter etkiyle üst solunum yollarında koanalara, alt solunum yollarında ise graviteye ters yönde hareket eder. Burundaki silyaların hareketi bu yüzden nazofarenkse doğrudur. Olfaktör mukozada 4 tip hücre vardır: olfaktör hücreleri destek hücreleri, bazal hücreler ve mikrovilluslu hücreleri.

Bazal hücreler kök hücre fonksiyonu yaparak 30-40 günde bir hasar gören reseptör hücrelerini yenilerler. Bu yenilenme siklusu yaklaşık 30-40 gün sürer. Yenilenmenin yaklaşık 3-6 ayda tamamlandığı düşünülmektedir. Yoğun mitotik erkleriyle yeni destek ve olfaktör hücrelerini oluştururlar. Olfaktör hücreler bipolar hücreler olup destek hücrelerin arasında yerleşir. İki kutpu vardır: alıcı apical kutup ve iletili olan bazal kutup.

Insanda yaklaşık 50 milyon adet bulunmaktadır. Aksonları 15-50 lif halinde *n. olfactorius*'u oluşturur ve *lamina cribrosa*'dan geçerek *bulbus olfactorius*'a ulaşırlar. Mikrovilluslu olfaktör hücrelerin kemoreseptör oldukları düşünülmektedir. Olfaktör hücrelerin 1/10'u kadar sayıda olup bazallerinde ince ve uzun sitoplazmik uzantıları vardır. Destek hücreleri aksiyon potansiyeli taşımadıklarından koku iletiminde rol oynamazlar. Bu hücreler uzun kolumnar hücreler olup olfaktör hücreleri birbirinden ayırır. Olfaktör epitelin üzerini lamina propianın derininde bulunan Bowman glandları ve respiratuar mukozadaki Goblet hücrelerinden salgılanan mukus örter. Epitel yüzeyine yayılan bu mukus katı koku partikülleri için eritici rolü oynamakla beraber koku partiküllerinin bu bölgeden uzaklaştırılması görevini de görür (Şekil 2.2) (59).



Şekil 2.2. Olfaktör hücreler

Koku yollarının 1. nöronu *region olfactoria*'da yerleşen olfaktör hücrelerden başlar. *Fila olfactoria*'yı oluşturarak lamina cribrosadan geçer ve *bulbus olfactoria*'ya girerler. Bu lifler *bulbus olfactorius*'taki 2. nöron olan mitral hücrelerin dendritleri ile birleşerek 0.1 mm. büyüklüğündeki *glomeruli olfactoria*'yı oluştururlar. Bu lifler *bulbustan* çıkarak *tractus olfactorius*'ta devam ederler. *Tractus olfactoriusun* dış kısmında seyreden liflerine *stria olfactoria lateralis*, iç kısmında

seyreden liflerine *stria olfactoria medialis* adı verilir. Bu lifler medial olfaktif alan ve lateral olfaktif alan denilen korteks alanlarına ulaşırlar.

Yapılan çalışmalar yaşın ilerlemesiyle olfaktör epitelde gerileme ve kokuların ayırt edilmesinde bozukluk olduğunu göstermiştir. Alzheimer hastalığında da olfaktör epitelde yapısal değişiklikler olduğu gösterilmiştir (60,61,62,63,64,65).

Sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada Nomura ve ark. 2004 yılında olfaktör epitelin olfaktör hücreleri, destek hücreleri ve bazal hücrelerden oluştuğunu belirlemiştir. Destek hücrelerinin olfaktör epitel boyunca uzandığını ve bazale doğru incelendiğini bildirmişlerdir. Bazal hücrelerin oval ya da yuvarlak şekilli hücre gövdelerinin epitelin bazal laminasına oturduğunu ve destek hücrelerinin uzantıları arasına yerleştiklerini bildirmiştir (66).

Rosli ve ark. ise yaşlılarda gençlere göre olfaktör epitelde inklüzyon cisimciklerinin daha fazla alanda olduğunu görmüş ve bu alanların dejenere olduğunu bildirmiştir. Yaş ilerledikçe olfaktör epiteli oluşturan hücre tiplerinin sayısının azalmasıyla kalınlığının da azalması ve çekirdeklerinde düzensizlik, koku veziküllerinde de azalma görülür (67).

Koku duyusunda tam ve parsiyel olarak azalma zamanı *bulbus olfactorius* hacminin küçülmesini saptamak objektif olfaktometreye göre MRG ile daha iyi değerlendirilebilir (68).

MS hastalarında olfaktör beyin hasarı *bulbus olfactorius*' un hacminin azalması ve kemosensör uyarılmış potansiyel latensta artışa neden olmaktadır (69).

2.8. Olfaktör Bozukluk

MS'da koku ve tat duyularında azalma anksiyete, depresyon ve yorgunlukla ilişkilidir (70). Bu semptomlar, orbitofrontal korteks, piriform korteks, amigdala ve insulanın nöroanatomik bağlantılarına bağlı kokuları sınırda almaya da yol açabilir (71,72)

Piriform korteks ve amigdala primer olfaktör korteksin bir kısmını oluşturur. Bu strüktürlerin projeksiyonları orbitofrontal kortekste sonlanır (73).

Yapılan çalışmalar kokunun valans ve intensitesinin işlenmesinde amigdala ve piriform korteksin, ancak koku ayırımında, tanımlanmasında ve hafızasında orbitofrontal korteksin aktivelediğini göstermiştir (71).

Depresif hastalarda olfaksiyon çalışmalarında kokuların algılanması değişir. Zivadino ve ark. tarafından kokuların ayırım skoru ile anksiyete, depresyon ve nörolojik hasarın şiddeti arasında anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur (74).

Koku alma bozukluğu dizosmi olarak tanımlanmakta olup; anosmi (koku alamama), hiposmi (koku almada azalma), hiperosmi (kokulara karşı duyarlılığın artması), kakosmi (kötü koku algılama), parosmi/troposmi (kokunun tersini algılama), fantosmi (koku hallüsinasyonu), heterosmi (kokuları ayırtetme güçlüğü), presbiosmi (yaşlanmaya bağlı kokuları duymada azalma) şeklinde sınıflandırılır. Koku fonksiyonu ile ilgili hastalıklar üzerinde herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflandırma yoktur. Hastalık şiddetine, formuna ve altta yatan nedene bağlı olarak sınıflandırma yapılabilmektedir. Bu sınıflandırmaların bir kombinasyonu olarak bir diğer yöntem 1974 yılında Douek tarafından önerilmiştir.

Douek'in (1974) kantitatif ve kalitatif değişikliklere göre koku bozuklukları sınıflaması;

A. Kantitatif değişiklikler

- Hiposmi, anosmi
- Hiperosmi

B. Kalitatif değişiklikler

- Periferik tip: lokal nedenlere bağlı, anosmik alanlara bağlı, SND Single non-discriminating (tek koku), esansiyel parosmi
- Santral tip: illüzyon, hallüsinasyon, anormal duyu hafızası

Olfaktör bozukluğa neden olan başlıca faktörler; travma, konjenital bozukluklar, konjenital bozukluklar, inflamasyon, dejeneratif- toksik, endokrin, metabolik nedenler, psikiyatrik bozukluklar ve neoplazmlardır.

Inflamasyon oluşturan hastalıklardan rinosinüzit, Wegener granülomatozu, sarkoidozis, Sjögren ve MS sayılır.

Literatürde koku bozukluğuna neden olan bir çok hastalık, travmatik ve yatrogenik ajanlar bildirilmiştir. Olfaktör disfonksiyona neden olan etiyolojik kategoriler aşağıda gösterilmiştir;

2.8.1. Travma

Nazal fraktür, mukozal ödem, yabancı cisim, burun cerrahisi, septum deviasyonu, larenjektomi sonucu oluşabilir.

2.8.2. Konjenital bozukluklar

Koanal atrezi, vestibüler stenoz, adenoid hipertrofisi, kist, nöroepitel agenezisi, Kallmann sendromu, hiposmi-hipoaguzi sendromu, pigmenter anomalite (Genetik orijinli spesifik anosmi), orbital hipertelorizm, nazorinensefalik anomali

2.8.3. Dejeneratif-toksik Nedenler

Atrofik rinit, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, sanayi toksinleri, ilaçlar ve nörodejeneratif hastalıklar

2.8.4. Endokrin nedenler

Diabetes mellitus, Hipertroidizm (olfaktif eşik düşer), Hipotiroidizm (olfaktif eşik yükselir, tiroksinin nazal sekresyon üzerine etkisine bağlı olarak bu değişim görünür), hamilelik, Addison hastalığı, Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, Hipergonodotropik hipogonodizm, Primer amenore, Gonodal diskinezi, Turner sendromu, Hipogonodotropik hipogonodizm, Kallman sendromu, Pseudohipoparatiroidizm, Jigantizm, Adipozogenital distrofi.

2.8.5. Metabolik nedenler

A, B6, B12 vitamin yetmezliği, çinko yetmezliği, bakır yetmezliği, protein malnütrisyonu, kistik fibrosis, abetalipoproteinemi, kronik renal yetmezlik, gut, whipple hastalığı, konfüzyonel durum, depresyon, olfaktör referans sendromu, kronik hallüsinatör psikoz ve şizofreni olfaktör bozukluğa neden ola bilir (75,76).

Şizofrenide olfaktör bozukluklar, hallüsinasyonlar sık görülmesine rağmen görsel ve işitsel hallüsinasyonlara göre daha az sıklıktadır. Yapılan retrospektif çalışmalarda, şizofreni hastalarının yaklaşık %5'de olfaktör bozukluk ve hallüsinasyonlar olduğu gösterilmişti, ancak son yıllarda prospektif yapılan çalışmalar insidansın daha yüksek, %10-39 olduğunu ortaya koymuştur (77).

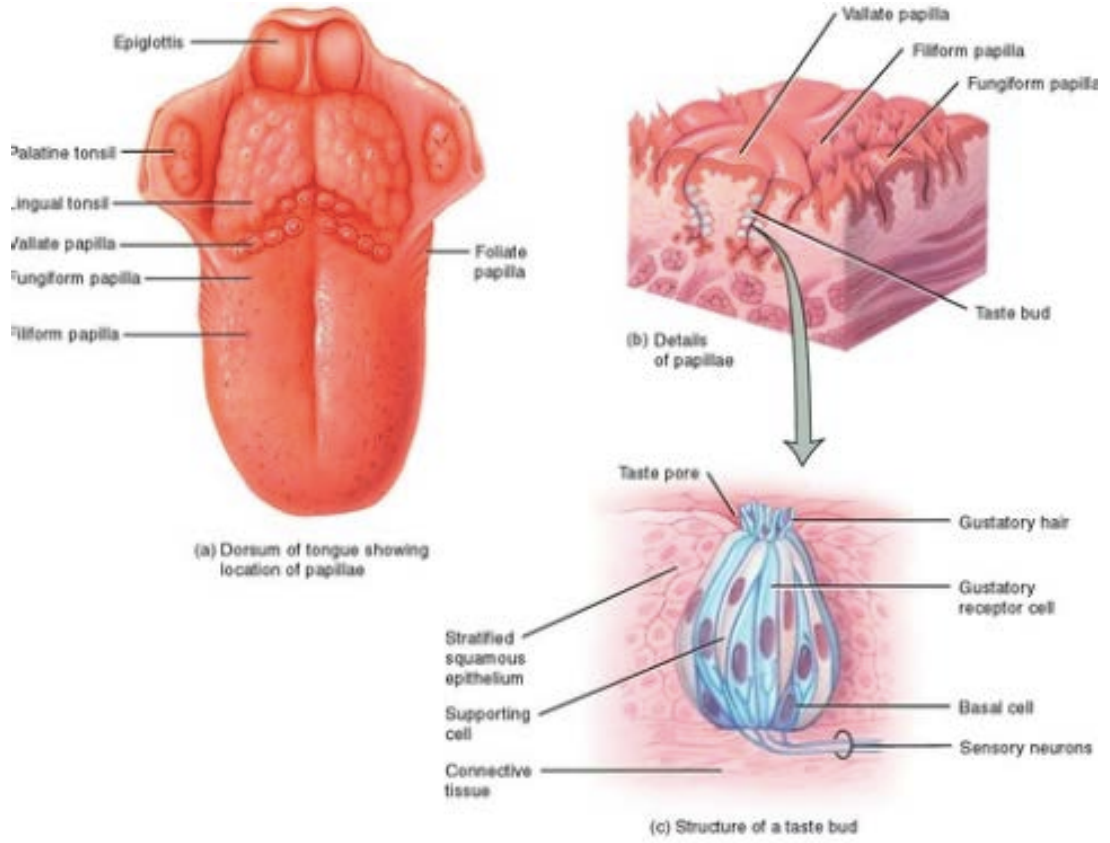
2.9. Gustatuar Anatomi ve Fizyoloji

Tat duyusu (gustasyon), şekerli, zehirli alkaloid gibi homeostazı bozan yiyecek ve içeceklerin ayırımının yapılmasında rol oynar. Tat reseptör hücreleri tat tomurcuklarında bulunur ve küçük şişe benzeri strüktürler olup oral epitelin yüzeyinde yer alır.

Dilin tat duyusu dışında, artikülasyon, çiğneme ve yutma hareketliliği gibi fonksiyonları mevcuttur. Tat tomurcuğunun üzerinde gözenek içinde mikrovilli'ler yer almaktadır. Tat tomurcukları çok sayıda mikrovilli içermekte olup tat bileşiklerinin absorpsiyonu böylece tat bileşiklerinin absorpsiyonunu sağlamaktadır. Mikrovilli 0.1-0.2 μm çapında ve 1-2 μm uzunluğundadır. Tat hücreleri 10 gün ile 2 hafta arasında süre ile süreli yenilenmektedir.

Tat duyusunu sağlayan her tat tomurcuğu ovoid şekilde 50-70 μm uzunluğunda, 30-40 μm genişliğindedir. Yaklaşık 7500 tat tomurcuğu olup, büyük kısmı dil üzerinde papilla denilen yapılarda yer alır. Tat tomurcukları dil, damak, farinks, epiglot, özefagusun üst 1/3'lük kısmında bulunur. Dilde tat tomurcukları papillalarda yerleşmiştir. Farklı tatlara yanıt veren tat tomurcukları dilin tüm alanlarında bulunurlar.

Tat tomurcuklarının dört morfolojik tipi tanımlanmıştır: bazal hücreler, koyu hücreler (tip I), açık hücreler (tipII) ve ara hücreler (tipIII). İnsanda dil üzerinde bu sinir uçlarının yoğunlaştığı tomurcuklara papilla adı verilir. 4 çeşit papilla vardır: bunlar vallat (dil posterior 1/3' kısmında), foliat, fungiform (dil anterior 2/3'lük kısmında) ve filiform papillalardır. Filiform papillalar dilin tüm yüzeyine yayılmıştır ve onlarda tat tomurcukları bulunmamaktadır. Filiform papillaların tat algısında rolü yoktur ancak gıdaların lezzet hissini duyulmasında trigeminal sinirin oral mukozadaki serbest sinir uçlarının dokunma, ağrı, ısı duyuları sayesinde temin edilir. Sonuçta, bu sinir stimülasyonu ile gazlı içeceklerde olan hava kabarcıkları, çay, kahve sıcaklığı gibi duyuların algılanması ve tanımı sağlanır. İnsanlar tat tomurcuklarının sayısı ve dağılımına göre farklılık gösterir. Dil papillaları ilk kez Malpighi tarafından 1664 yılında tanımlanmıştır (78).



Şekil 2.3. Dil Üzerindeki Tomurcuklar ve Papillalar

Tat tomurcuklarının innervasyonu dilin anterior kısmında daha sık olan fungiform papillalarda olan fasiyal sinirin *chorda tympani* divizyonu ile sağlanır. *Chorda tympani*'nin palatin dalı yumuşak damaktaki tat tomurcuklarını da innerve ediyor. Ayrıca, *chorda tympani* dilin posterior-lateral kenarında yer alan bazı foliat papillaların anterior bölümünün de innervasyonunu sağlamaktadır. Foliat tomurcukların büyük kısmı ve sirkumvallat papillalar glossopharyngeal sinir ile innerve edilir. Oral farenks tat tomurcuklarının innervasyonu ise vagal sinir tarafından temin edilir. Dilin farklı alanlarından gelen bilgiler *solitary tract* çekirdekte, talamusta ve kortekste sonlanmaktadır.

İnsanlarda tatlı, ekşi, acı ve tuzlu olmak üzere 4 temel tat bulunur. Tatların farklı oluşu kimyasal özelliklerden kaynaklanmaktadır. Tat duyusu stimülasyonu ile ilişkili reseptörler saptanmıştır (Hoon et al., 1999). G proteinin üç küçük ailesinden – çift reseptörler (GPCRs) -T1R1, T1R2 ve T1R3 – tatlı ve umami (monosodium glutamate benzeri) tat duyularını kodlar. Acı tat duyusunun kodlanması, tatlı ve umami tat reseptörlerini kodlayan yaklaşık 30 GPRCs ailesi olan T2R reseptörleri aracılığıyla sağlanır. Tuzlu tat duyusu (Sodyum kloridin verdiği) amilorid-sensitif

Na⁺ membran kanallarının aracılığıyla, Na⁺ iyonlarının hücreye girişi ile sağlanır. Ekşi tadı ise bir dizi reseptörlerle ilişkili olsa da, primer olarak PKD2L1 reseptör bağımlı olduğu düşünülmektedir (79).

Tat duyusu çeşitli kimyasallarla (basit iyonlar, inorganik karbonhidrat ve protein kompleksleri) uyarıla bilir. Tat değerlendirilmesinde uyarıya karşı tepki ölçülerek uyarı-yanıt tepkimesi esas alınmaktadır. Bu değerlendirme ile nitelik, yoğunluk, intensite, kantite ve hedonik (tercih, kişisel beğeni) gibi esaslar değerlendirilir (80).

Normal sağlıklı kişide tat eşik değerleri; HCl ile ekşi tat uyandırma eşiği ortalama 0.0009 M, NaCl ile tuzlu tat uyandırma eşiği 0.01 M, sükröz ile tatlı tat uyandırma eşiği 0.01 M, kinin ile acı tat uyandırma eşiği ise 0.000008 M'dir. Tat duyusu değerlendirilirken örnekler uygun sıcaklıkta sunulmalıdır. Ortamda gürültünün olmamasına ve olgunun psikolojisinin olumsuz etkilenmemesine dikkat edilmelidir (81).

Tat kaybı yakınması olan hastanın gustatuar (besinlere bağlı) ve olfaktör fonksiyonları mutlaka değerlendirilmelidir. Gustatuar fonksiyonun klinik olarak değerlendirilmesi olfaktör değerlendirmeye göre iyi gelişmemiş ve standardize edilmemiştir. Değerlendirme tüm ağız boşluğu için yapılmaktadır. En sık sükröz, sitrik asit veya hidroklorik asit, kafein veya kinin (sülfat veya hidroklorid) ve sodyum klorid gibi maddeler kullanılır.

2.10. Gustatuar Bozukluk

Gustatuar bozukluk çok hastada olfaktör bozuklukla beraber görülür. Bu beraberlik tat duyusunun retronazal stimülasyonuna bağlı olduğundan olfaktör sistemin hassasiyetini gösterir. Tüm ağız içinde gustatuar bozukluğa kronik hastalıklardan; diyabet, kronik böbrek yetmezliği, son evre karaciğer yetmezliği, tiroid hastalığı, hipotiroidizm, vitamin ve mineral yetmezlikleri gibi metabolik nedenler dışında ender rastlanır. Ancak tat sinirinin bir veya birkaçının viral nedene bağlı tutulumu, medikal girişime bağlı nazal ve oral kavitedeki çürümüş maddeler, tat tomurcuklarına tat intensitesinin transport sorunu (mukozada kuruluk, inflamasyon, enfeksiyon), tat tomucuklarının hasarı (invaziv karsinom, lokal travma), tat sinirinin hasarı (Bell palsi zamanı chorda tympani hasarı, orta kulak enfeksiyonu veya cerrahisi), tatla ilişkili SSS strüktürlerinin hasarı (multipl skleroz,

tumor, epilepsi, infarkt) sonucu da tat duyu algısı bozulabilir. Kaudalden ponsa uzanım gösteren lezyonlarda ipsilateral, kontralateral, bilateral defisite neden olabilir. İpsilateral ve kontralateral gustatuar bozukluğu insular korteks lezyonlarında bildirilmiştir (Pritchard et al., 1999). VII, IX kranial sinirler korunmuş olabilir ancak tonzilektomi, bronkoskopi, laringoskopi, radyoterapiye bağlı IX kranial sinir hasarı gelişebilir. Çok ender olarak epilepsi ve migren hastalığı gustatua prodrom ve aura ile ilişkili olabilir, ayrıca bazı tatlar nöbet ve migren ataklarını tetikleyebilir.

Tat duyusu üzerine bazı ilaçların etkisi vardır; antineoplastik ajanlar, antiromatik ilaçları, antibiyotikler ve antihipertansif ilaçlar. (Doty et al.,2008).

Antifungal ilaç olan Terbinafine'nin uzun dönem kullanımı tatlı, ekşi, ekşi ve acı tatlarının algılanmasını azaltır (Doty and Haxel, 2005). Ayrıca, geniş kullanılan uyku ilacı olan eszopiclonun bir çift-kör çalışmada olguların yaklaşık 2/3'de acı tadı disguzisini indüklediği gösterilmiştir (Doty et al., 2009). Bu ilacın uzun dönem kullanımına bağlı olup, kadınlarda erkeklere göre daha fazla olmakla, tükürük ve ilaç kan düzeyi ile korele olduğu saptanmıştır.

Tat duyusu bozukluğu niteliksel olarak disguzi (tat alınmasında bozukluk): paraguzi (tatları olduğundan farklı algılama), kakoguzi (tatları kötü tat olarak algılama) ve fantoguzi (olmayan tadın alınması), niceselikselsel olarak ise aguzi (tat duyusunun kaybı), hipoguzi (tat alma duyusunun olmaması), hiperguzi (tatlara duyarlılığın artması), şeklinde tanımlanır.

2.11. Kognitif Fonksiyon Bozukluğu

MS'de kognitif bozukluk prevalansının %40 ile %65 arasında değiştiği gösterilmiştir (82). Hastaların nörolojik muayenesinde MS ile ilgili bulgular saptanmasa da, kognitif sorunlar bulunabilmektedir. Kognitif fonksiyonlarda bozulma subklinik (Radyolojik İzole Sendrom) RİS, (Klinik İzole Sendrom) KİS diğer klinik MS fazlarında görülmektedir. Pediatrik başlangıçlı MS hastalarında kognisyon daha sıklıkla etkilenmiş olup hızlı kötüleşme göstermektedir. Depresyon ve yorgunluğun semptomları agreve ederek mental ve fiziksel aktiviteyi etkileyerek yaşam kalitesini bozmaktadır. Kognitif fonksiyonlarda bozukluk beyin MRG 'da lezyon yükü ve atrofi (bölgesel) ile korele olup MRG anormalliğindeki artış ile kötüleşmektedir (83). Kognitif fonksiyonlardan dikkat, bilgi işleme hızı, bellek,

inhibisyon ve kavrama işlevleri RRMS'in erken döneminden itibaren etkilenmekte olup lezyonun ağırlık derecesi ve hasarın şiddetini yansıtmaktadır (84).

MS'e bağlı bilişsel bozukluklar esas olarak, bellek, öğrenme, dikkat, bilgi işleme hızı, konuşma ve görsel-uzaysal bellek işlevlerinde görülmektedir. Ancak afazi, agnozi, apraksi ve adlandırma bozuklukları gibi kortikal bozukluklara MS'de nadiren rastlanmaktadır (85,86,87).

Bilgi işleme hızı ve çalışma belleği kognitif bileşenlerin temelini oluşturarak hem nörolojik hastalıklarda hem de normal yaşlanmada hasarlanmaya çok duyarlıdır (88). MS hastalarının işitsel ve görsel uyaranlı bilgi işlemeyi değerlendiren testlerde sağlıklı kişilere göre daha yavaş davrandıkları izlenmiştir. Ancak bu bilgiyi işlemek için yeterli vakit verildiğinde sağlıklı kişilerle benzer doğrulukta test sonuçları elde edilmiştir (89). Hastalığın erken evrelerinden çalışma belleğinde bozukluklar saptanabilmektedir. Prefrontal korteksin dorsolateral ve ventrolateral bölgelerinin fonksiyonel görüntüleme yöntemleriyle yapılan çalışmalarda çalışma belleği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (90).

Bir sıra fMRI çalışmalarında MS hastalarında sağlıklı kişilere göre sağ dorsolateral prefrontal korteksin, ventrolateral prefrontal korteksin ve anterior singulat korteksin daha fazla aktivasyonunun olduğu gösterilmiştir (91,92).

MS'de en çok etkilenen kognitif alanın bilgi işleme hızı (information processing speed) olduğu gözlenmiştir (93,94). Bilgi işleme hızı herhangi bir modalitedeki belirli bir bilginin işlenmesi için geçen süreyle ya da belirli bir sürede işlenebilen bilgi miktarıyla ilişkilidir. Çalışma belleği ise kısa süreli olarak belirli bir miktardaki bilginin kısa süreli olarak çevrim içi tutulması ve manipulyasyonu ile ilgilidir (95,96). Bilgi işleme hızı ve çalışma belleği diğer kognitif fonksiyonların devamlılığı için geçerli olup, hem nörolojik hastalıklarda hem de yaşlanmaya bağlı hasarlanmaya çok duyarlıdır (97).

Nöropsikolojik değerlendirme, günlük klinik pratikte kolayca saptanamayan kognitif bozukluğun doğasını anlamayı ve şiddetini ölçebilmeyi sağlayabileceği gibi kognitif bozukluğun seyrini izlemekte ve kognisyonla ilişkili spesifik tedavi yaklaşımlarının etkinliğini belirlemekte kullanılabilir.

Kognitif bozuklukla ilgili yapılan prospektif bir çalışmada, 10 yıllık izlemden sonra kognitif bozukluğu olan hasta oranının %26'dan %56'ya artış gösterdiği bildirilmiştir (98).

Uzun süreli izlem çalışmalarında, hastalığın başlangıcında kognitif etkilenmesi olan olgularda kognitif yıkımın daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber kognitif bozukluğun şiddetinin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) saptanan neokortikal gri madde volüm kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (99,100).

MS hastalarında en sık bildirilen kognitif bozukluklardan biri uzun süreli hafızadaki bozukluklar olup hastaların yaklaşık %40-65'inde görülmektedir (101).

Hastalar bir bilgiyi öğrenmek için daha fazla tekrar sayına ihtiyaç duyar ancak bilgi işlendikten sonra sonra bilgiyi geri çağırma ve tanıma becerileri sağlıklı kişilere göre fark göstermemektedir. Bilgi işlem hızında olan yavaşlama aynı zamanda yürütücü fonksiyonlar ve algılamadaki ortaya çıkan bozukluklar yeni bilgilerin öğrenilme becerisini etkilemektedir (102).

MS hastalarının yaklaşık $\frac{1}{4}$ 'ünde görsel algılama fonksiyonlarında bozukluklar görülebilir. Hastalarda kognitif bozukluğun şiddeti ve etkilenen kognitif alanlar açısından değişkenlikler görülebilmektedir. Eğitim ve entellektüel düzeyi yüksek olan hastalarda ilerleyen yıllarda daha az kognitif kötüleşme olduğu izlenmiştir (103).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı multipl skleroz polikliniğinde takip edilen 30 MS hastası ve 20 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Çalışmaya alınan bütün MS hastaları revize Mc Donald 2010 kriterlerine göre RRMS ve SPMS tanıları almıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, eğitim durumları, koku ve tat alma duyularına yönelik geçmiş ve mevcut yakınmaları ile ilgili sorgulanmış, nörolojik muayeneleri yapıp genişletilmiş özürülük durum ölçeği puanı (Expanded Disability Status Sclae 'EDSS') hesaplanmıştır. Tüm gönüllüler eğitim düzeylerine göre 4 gruba (8 yıl ve altı, 9-12 yıl arası, 12-16 yıl arası, 16 yıl ve üstü) ayrılmıştır. Tüm olgular Hamilton depresyon ölçeği (skoru 16 ve üzerinde olan olgular çalışmaya alınmamıştır) ve modifiye yorgunluk etki skalası ile değerlendirilmiştir.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1- Hastanemizin Nöroloji kliniğinde takipli olmak
2. Revize Mc Donald 2010 kriterlerine göre Kesin MS tanısı almış relapsing remitting form MS yada sekonder progressif form MS hastası olmak
3. 18-50 yaş aralığında olmak
4. Bilgilendirilmiş onam belgesi ile katılmayı kabul etmek

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1- MS dışında diğer santral sinir sistemi hastalığı olan hastalar,
2. Son 1 ay içinde atak geçirmiş olmak
3. Aktif üst solunum yolu enfeksiyonu olmak,
4. Burun mukozasını etkileyen hastalıklar (nazal tümörler ve alerjirinit, travma),
5. Geçirilmiş intranasal ve oral cerrahi, malignite öyküsü, radyoterapi ve kemoterapi öyküsü olan hastalar
6. Belirgin affektif bozukluğu ya da ciddi psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar

7. Kronik ilaç kullanım öyküsü olan (steroid, psikostimulan veya psikotrop),
8. Alkol ve madde bağımlılığı olan olgular,
9. Özgeçmişinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve öğrenme güçlüğü tanısı bulunan olgular,
10. Nöropsikolojik testlerin uygulanmasını etkileyici ciddi vizüel fonksiyon bozukluğu ya da işitme kaybı olan ve dominant elini kullanamayan olgular
11. Koku duyarlılığında artış olması nedeni ile gebeler

3.3. Gönüllülerin Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri

Çalışma kapsamında uygulanacak testlerin herhangi birini tamamlamak istemeyen ve çalışma programlarını aksatan hastalar çalışmadan çıkartılacaktır.

3.4. Olgulara Uygulanan Ölçekler Ve Testler

Duygudurum: Hamilton Depresyon Ölçeği

Yorgunluk: Modifiye Yorgunluk Etki Skalası

Koku duyusu testi: Quick Smell Identification Test – QSIT

Tat duyusu testi; Medisense firmasına ait Taste Spray Seti

Bilgi işlem hızı, çalışma belleği, dikkat, hesaplama: Paced Auditory Addition Test (PASAT)

Bilgi işlem hızı, görsel-uzaysal çalışma belleği, dikkat: Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Kısa görsel bellek testi Brief Visuospatial Memory Test - revised (BVRT-R)

Öğrenme ve bellek: Sözel bellek süreçleri testi (SBST)

Genişletilmiş Özrürlük Durum Ölçeği Puanı (Expanded Disability Status Scale, EDSS)

Olgular Hamilton Depresyon Skalası, Modifiye Yorgunluk Etki Skalasına göre değerlendirildikten sonra, koku ve tat duyusu testleri (Quick Smell Identification Test ve Taste Spray) uygulanmış ve ardından ise nöropsikolojik testler yapılmıştır. Bütün testler yaklaşık 90 dakika sürmüştür.

3.4.1. Quick Smell Identification Test

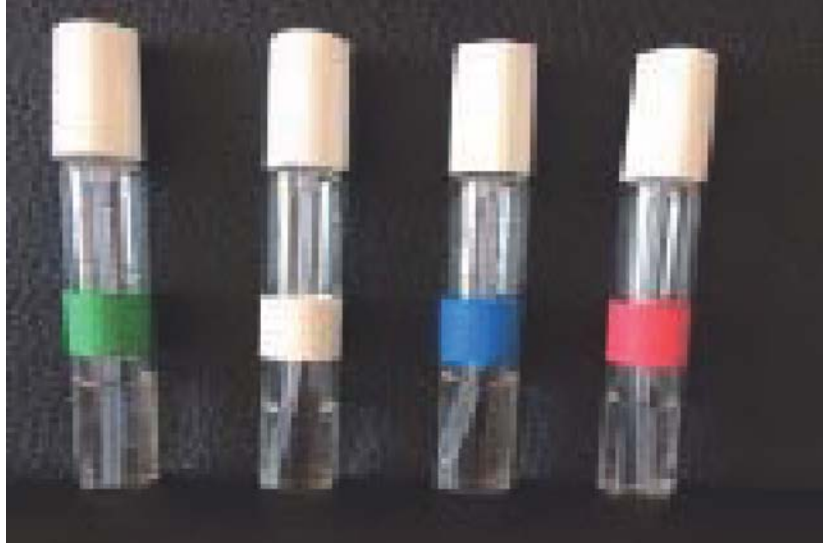
Sensonics firmasınınca üretilen koku duyusu bozukluğunu saptama amaçlı kullanılan standardize bir tarama testidir. Test kartı 3 farklı koku (Çikolata, Muz ve Duman/İs kokusu) içermektedir. Her koku parametresi ayrı ayrı üzerindeki koruyucu tabaka kazındıktan sonra hastaya koklatılarak, her 2 nazal kavite birlikte değerlendirilir. Hastanın kokuyu tanınması ve standart test tarafından hazırlanmış seçenekler arasından kokuyu seçmesi istenir. Üç puan üzerinden puanlama yapılır, tek bir parametreyi bile bilememek patolojik kabul edilir.



Resim 3.1. Quick Smell Identification Testi Uygulaması

3.4.2. Taste Spray Seti

Medisense firması tarafından hazırlanmış, standardize Tatlı-Ekşi-Tuzlu-Acı sıvı içeren 4 spreyden oluşur. Her sprey dil yüzeyine bir kez püskürtme değerlendirilir. Hastanın hissettiği tadı tanımlaması beklenir. Her sprey uygulaması arasında ağız içi su le yıkayıp 3-5 dakika kadar ara verilir. Acı sıvıyı içeren sprey en son uygulanır. Dört puan üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Tek bir parametreyi bile bilemeyen olgular tat duyusu açısından patolojik kabul edilmiştir.



Resim 3.1. Taste Spray Seti

3.4.3. Hamilton Depresyon Ölçeği

Hamilton Depresyon Ölçeği depresyon düzeyini ve şiddetini ölçer. Görüşmeci tarafından uygulanır. Son bir hafta içerisindeki depresyon semptomlarını sorgulayan 17 maddeden oluşur. En yüksek puan 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Çalışmamızda depresyon ölçeği skoru 16 ve üzeri olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. EK-1

3.4.4. Modifiye Yorgunluk Etki Skalası (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS)

MS olgularında fiziksel, kognitif ve psikososyal fonksiyonlara yorgunluğun etkisini değerlendiren 21 maddelik bir ölçektir. Hastanın kendisi tarafından 5-10 dakikalık bir sürede doldurulur. Total skor fiziksel, kognitif ve psikososyal alt skalaların skorlarının toplamından oluşur. Puanlama 0-84 arasında değişir. EK-2

3.4.5. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale, EDSS)

EDSS multipl skleroz hastalarında progresyonu ve özürlülüğü değerlendiren bir ölçektir. Piramidal, serebellar, beyin sapı, duyuşsal, bağırsak-mesane, vizüel fonksiyonlar değerlendirilir. Bu sistemlerin her birine, işlevlerindeki bozukluğun

şiddetine göre; sıfır normal, 5 ya da 6 en ağır olmak üzere puan verilir. Daha sonra bu fonksiyonel sistemlerdeki bozukluk derecelerine göre özürülük skalası hesaplanır. EDSS ölçeğinde skortlama 0-10 arasında değişir. Sıfırdan sonraki ilk puan 1'dir, daha sonraki puanlama 0.5 aralıklı olarak yapılır. EDSS puanı, 1.0-4.0 arasında fonksiyonel sistemlere dayanır. 4.0'dan sonra EDSS derecesini belirlemede yürüme fonksiyonundaki bozukluklar önem kazanır. 4.0-8.0 puanları arasında ambulasyon durumunu gösterir. 6.0 puandan itibaren hastanın destek gereksinimi ortaya çıkar. 6.0 tek taraflı desteğe, 6.5 ise iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu, 7.0'dan itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık oluştuğunu gösterir. 10.0 puan MS'e bağlı ölümü ifade eder. Nörolojik muayene ve daha çok ambulasyonun değerlendirilmesine dayanan bir ölçektir. EK-3 (104,105)

3.4.6. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

PASAT, dikkat ve konsantrasyon, işitsel bilgiyi işleme hızını, işitsel ve verbal çalışma belleğini, fleksibilitiyi ve hesaplama yeteneğini ölçen bir kognitif testtir.

Test sırasında bir ses kaydından hastaya 3 ya da 2 saniye aralıklarla tek basamaklı sayılar dinletilir. Hastadan her duyduğu yeni sayıyı hemen bir önceki duyduğu sayıya eklemesi ve toplamını söylemesi yani art arda söylenen 2 sayıyı toplaması istenir. Örneğin sayı dizisi 4, 6, 2, 5 ise uygun yanıtlar 10, 8, 7 olmalıdır. Toplam 60 tane sayı vardır. Doğru bilinen rakam sayısı skoru belirler. PASAT skorları ilerleyen yaştan, düşük IQ'dan ya da eğitim düzeyinden, anksiyeteden ve depresyondan olumsuz etkilenebilir. Çalışmada PASAT 3 uygulanmıştır. EK-4

3.4.7. Symbol Digit Modalitiy Test (SDMT)

Bilgi işlem hızı, görsel-uzaysal çalışma belleği, dikkati değerlendiren bir testtir. Multipl skleroz için sensitivitesi yüksek bir testtir. Hastaya 1'den 9'a kadar rakamların sembollerle eşleştirildiği üstte sembollerin hemen altta rakamların olduğu kutucuklardan oluşan bir anahtar gösterilir. Daha sonra deneme amaçlı olarak 10 kutucukta üstte sembollere bakarak rakamlarla eşleştirmesi istenir. Bu 10 kutucuklu denemeden sonra kronometre çalıştırılarak 90 saniye içinde hiç bir kutuyu atlamadan mümkün olduğunca hızlıca sembolleri rakamlarla eşleştirmesi istenir. Toplam 110

kutucuk vardır. 90 saniye içinde elde edilen doğru sayısı hesaplanır. Yaş ve IQ etkileyebilir. EK-5

3.4.8. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Bu test sözel öğrenme ve anımsama sırasında kullanılan strateji ve süreçleri değerlendirerek bellek işlevlerini ölçmek için kullanılır. On beş kelimededen oluşan bir listedeki kelimeler 1 sn aralıkla deneğe okunarak, aklında kalan kelimeleri sıralama koşulu olmadan tekrarlaması istenir. Hastanın ilk denemede söyleyebildiği kelime sayısı “**Anlık bellek**” puanıdır. Aynı deneme on kez tekrarlanır. Her okumadan sonra hastaya hatırlayabildiklerini tekrarlaması istenir. Hastanın 10. denemenin tümünde söylediği doğru kelimelerin toplam sayısı onun ‘**Öğrenme puanını**’ oluşturur. 15 kelimenin tamamı 10 denemeden önce hasta tarafından tekrar edilmişse geri kalan kelimeler için 15 puan verilmiştir. Deneğin, öğrenirken belli bir yöntem izleyip izlemediğini, kelimeler arasında bir bağlantı kurup kurmadığını görmek mümkün olur. Denek belli bir kelimeyi en az iki öğrenme denemesinde üst üste söylediği halde bir sonraki denemede söylemezse ya da aralıklı olarak üç kez söyleyebildiği halde daha sonraki denemede söylememiş ise bu “**Tutarsızlık**” puanı olarak hesaplanır. En yüksek öğrenme boyutu puanı 15’dir, yani hastanın öğrendiği söyleyebildiği en yüksek kelime sayısı ‘**En yüksek öğrenme puanı**’ olarak hesaplanır. 15 kelimeyi söyleyebilen denekler kritere ulaşmış kabul edilir bunu kaçınıcı denemede elde ettilerse bu ‘**Kritere ulaşma puanı**’nı oluşturur. Kırk dakika sonra denekten bu kelimeleri (kelimeler kendisine tekrar okunmaz) anımsadığı kadarı ile tekrar söylemesi istenir; bu geciktirilmiş kendiliğinden anımsama denemesi olup ‘**Kendiliğinden hatırlama puanını**’ oluşturur. Deneğin anımsayamadığı kelimeler için tanıyarak anımsama denemesi yapılır, söyleyemediği kelimeler arasından doğru olarak tanıdığı kelime sayısı ‘**Tanım puanı**’nı oluşturur. Bu amaçla, kayıt formunun arkasında her bir kelime, o kelime ile anlamsal olarak aynı kategoriden bir kelime ve sessel olarak benzeyen bir kelime arasına karıştırılarak daha önce yazılmıştır (örn; listedeki “Kahve” kelimesi için: ‘Çay, Kahve, Kahvaltı’ gibi). Bu liste deneğe verilerek, bunlar arasında daha önce öğretilen kelimeleri tanıyabilirse işaretlemesi istenir. Biz çalışmamızda sadece sözel işlevleri değerlendirebilmek amacı ile deneğe kelimeleri kayıt formundan işaretlemek yerine, kelime gruplarını sözel olarak vererek deneğin tanımasını ve

bize söylemesini tercih ettik. Hastanın kendiliğinden hatırlama ve tanıma puanlarının toplamı '**Toplam hatırlama puanı**'dır. Öğrenme denemelerinin tümünde söylediği yanlış kelimelerin toplamı onun '**Yanlış öğrenme puanı**'dır. EK-6

3.4.9. Kısa görsel bellek testi (Brief Visuospatial Memory Test - revised BVMTR)

Altı adet geometrik şeklin yerleştirildiği test formu 10 saniye süre ile deneye gösterilir ve kağıt üzerinde hem lokalizasyon hem de form olarak doğru çizilmesi beklenir. Bu işlem 3 kez tekrarlanır, 25 dakika sonra şekil göstermeden denekten şekilleri yine lokalizasyon ve form olarak doğru çizmesi istenir. Deneğin çizdiği her doğru form ve lokalizasyondaki şekil için 2 puan, doğru şekil yanlış lokalizasyon için 1 puan, doğru lokalizasyon ancak benzer şekil için 1 puan verilir. Böylece her deneme için 0-12 arasında puanlama yapılır. Deneme 1, 2, 3 ve geç hatırlamaya göre öğrenme ve hatırlama performansı değerlendirilir. **Total hatırlama puanı**, deneme 1, 2 ve 3'de alınan puanın toplamı, **öğrenme puanı** 2 ya da 3'cü denemeden (yüksek puanı olan seçilir) ilk deneme puanı çıkılarak hesaplanır. **Korunma yüzdesi** ise geç hatırlama puanının deneme 2 ya da 3'e (yüksek puanı olan seçilir) bölünmesi ve 100 ile çarpılarak hesaplanır. EK-7

3.5. İstatistiksel Yöntem

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalınca Sosyal Bilimler İçin İstatistiksel Paket Programı- SPSS programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede alfa yanılma düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir. Gruplar arasında ortalamaların karşılaştırılmalarında One Way Anova, normal dağılım göstermeyen gruplarda ortancaların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Anova testi kullanılmıştır. Gruplar arasında oranların karşılaştırılmasında Ki Kare testi uygulanmıştır. Korelasyonların analizinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı multipl skleroz polikliniğinde takip edilen revize McDonald 2010 tanı kriterlerine göre RRMS ve SPMS tanıları almış 30 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya alınan 30 MS olgusunun (20 kadın, 10 erkek), yaşları 21-50 arasında (38.06 ± 7.97) değişmektedir. Bu 30 MS olgusunun 15'i RRMS, 15'i SPMS olgusudur. Onbeş RRMS (10 kadın, 5 erkek) olgusunun, yaşları 21-49 arasında (35.93 ± 8.25), 15 SPMS olgusunun (10 kadın 5 erkek), yaşları 26-50 arasında (40.20 ± 7.34) değişmektedir. Yirmi sağlıklı kontrol (13 kadın, 7 erkek) olgusunun, yaşları 23-48 arasında (37.15 ± 5.73) değişmektedir. **15 RRMS, 15 SPMS ve 20 sağlıklı olgusunun yaşları, One Way ANOVA yöntemi ile karşılaştırıldı, olguların yaşları arasında anlamlı fark yoktu. (p=0,239)**

Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu eğitim düzeylerine göre sınıflandırıldı: İlköğretim (8 yıl ve altı), lise (9-12 yıl arası), lisans (12-16 yıl arası), yüksek lisans (16 yıl ve üstü). **Hasta ve normal kontrol grupları arasında eğitim düzeyleri açısından istatistiksel fark yoktu (p=1.00). Pearson's Chi-Square testi yapılmıştır.**

Hasta ve normal kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 4.1' de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve normal kontrol gruplarının demografik özellikleri

Parametreler	Kontrol grubu (n=20)	Hasta grubu (n=30)
Yaş ortalaması	(37.15 ± 5.73)	38.06 ± 7.97
Cinsiyet (K/E)	13/7	20/10
Eğitim		
İlköğretim (8yıl ve altı)	3 (%15.0)	5 (%16.7)
Lise (9-12 yıl arası)	10 (%50.0)	15 (%50)
Lisans (12-16 yıl)	5 (%25)	7 (%23.3)
Yüksek lisans (16 yıl üstü)	2 (%10.0)	3 (%10.0)

MS olgularının hastalık süreleri değerlendirildiğinde; 15 RRMS olgusunun hastalık süreleri 12-168 ay arasında (91.2 ± 53.43), 15 SPMS olgusunda ise 24-369

ay arasında (168.93±111.52) değişmekteydi. **Bu 2 grubun hastalık süreleri arasında Mann Whitney U testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0.067)**

Grupların özürlülük oranlarının analizinde; RRMS olgularının EDSS oranları 0-5.0 arasında değişmekteydi (3.0±1.39), SPMS olgularında ise 3.0-7.0 arasında değişmekteydi (5.2±1.19). **2 grup arasında Mann Whitney U testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0). SPMS olgularında özürlülük oranı daha fazlaydı.**

Modifiye Yorgunluk Etki Skalası puanları değerlendirildiğinde; RRMS olgularında skala puanı 11-62 arasında değişmekteydi (29±16.26), SPMS olgularında 22-65 arasında (49.93±12.71), sağlıklı kontrol grubunda 0-33 arasında (16.00±10.73) değişmekteydi. Kruskal Wallis testi ile 3 grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0). RRMS ve SPMS olguları arasında da Mann Whitney U testi ile istatistiksel fark saptandı (p=0.001)

4.2. Koku testi sonuçları

30 MS olgusu ve 20 normal olguda Quick Smell Identification Test ile koku duyusu değerlendirildi. Hasta grubunda (n=30) olguların 13’de test sonucu normal, 17’de ise bozuk olarak saptandı. Kontrol grubunda 18 olguda normal test sonucu, 2’de bozuk olarak saptandı. 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.002). [Tablo 4.2’de gösterilmiştir]

Tablo 4.2. Koku Testi Sonuçları

p<0.05*	Koku testi sonucu		p
	Normal	Bozuk	
Hasta (n=30)	13 (%43.3)	17 (%56.7)	0.002*
Normal (n=20)	18 (%90)	2 (%10)	

RRMS hastalarından 10’da normal, 5’de bozuk, SPMS hastalarından ise 3’de normal, 12’de bozuk çıkmıştır. Pearson Chi Square analizi ile gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.027).

RRMS, SPMS ve kontrol grubunun koku testi sonuçlarına baktığımızda 3 grup arasında Pearson Chi Square testi ile istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır.

(p=0.000) SPMS olgularında koku testi bozukluğu, RRMS ve kontrol grubuna göre belirgin daha fazla orandaydı.[Tablo 4.3'te gösterilmiştir]

Tablo 4.3. RRMS, SPMS, NK Gruplarının Koku Testi Karşılaştırması

p<0.05*	Koku testi sonucu		p
	Normal	Bozuk	
RRMS	10 (%66.7)	5 (%33.3)	0.000*
SPMS	3 (%20.0)	12 (%80.0)	
Normal	18 (%90.0)	2 (%10.0)	

30 MS olgusu ve 20 normal kontrol grubunda alınan koku puanı (max=3 puan) değerlerine baktığımızda; hastaların 13'ünde 3 puan, 13'ünde 2 puan, 4'ünde ise 2 puan, normal kontrol grubunda ise 18'inde 3, 2'sinde 2 puan olarak saptanmıştır. Pearson Chi Square testi anlamlı fark bulunmuştur (p=0.003). [Tablo 4.4'te gösterilmiştir]

Tablo 4.4. Hasta ve NK Gruplarının Koku Puanı

p<0.05*	Koku puanı			p
	1	2	3	
Hasta	4 (%13.3)	13 (%43.3)	13 (%43.3)	0.003*
Normal	0	2 (%10)	18 (%90)	

RRMS, SPMS ve normal olguların koku testinde aldıkları puanların karşılaştırılmasında Pearson Chi Square testi anlamlı fark saptanmıştır (P=0.000). [Tablo 4.5'de gösterilmiştir] **SPMS olgularında düşük puan alma yüzdesi RRMS ve normal gruba göre daha fazlaydı.**

Tablo 4.5. RRMS, SPMS, NK Gruplarının Koku Puanı

p<0.05*	Koku puanı			p
	1 puan	2 puan	3 puan	
RRMS	0 (%0)	5 (%33.3)	10 (%66.7)	0.000*
SPMS	4 (%26.7)	8 (%53.3)	3 (%20.0)	
Normal	0	2 (%10)	18 (%90)	

4.3. Tat Testi Sonuçları

30 MS olgusu ve 20 normal olguda Taste Spray tat testi ile değerlendirme sonuçları Pearson Chi-Square istatistiksel testi ile karşılaştırılmıştır. MS hastaların 13'ünde normal, 17'sinde bozuk saptanırken, normal kontrol grubunda olguların hepsinde sonuç normal saptandı, 2 grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.000$). **MS hastalarında tat testinin bozuk saptanması normal gruba göre daha yüksek orandaydı.** [Tablo 4.6'da gösterilmiştir.]

Tablo 4.6. Hasta ve Normal Grubunda Tat Testi Sonuçları

p<0.05*	Tat testi		p
	Normal	Bozuk	
Hasta (n=30)	13 (%43.3)	17 (%56.7)	0.000*
Normal (n=20)	20 (%100)	0 (%0.00)	

RRMS, SPMS ve normal grupta tat testi sonuçları Pearson Chi Square testi ile karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptandı. ($p=0.000$). Normal grupta tat testi sonucu tüm olgularda normal iken RRMS grubunda(n=15) olguların 9'unda normal, 6'sında bozuk olduğu, SPMS grubunda 4 olguda normal, 11'inde bozuk olduğu görülmüştür. [Tablo 4.7'de gösterilmiştir.]

Tablo 4.7. RRMS, SPMS, NK Gruplarında Tat Testi Sonuçları

p<0.05*	Tat testi		p
	Normal	Bozuk	
RRMS	9 (%60.0)	6 (%40)	0.00*
SPMS	4 (%26.7)	11 (%73.3)	
Normal	20 (%100)	0 (%0)	

RRMS ve SPMS olgularının tat testi sonucu Pearson Chi Square testi ile karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.141$).

30 MS ve 20 normal olguda tat puanına göre gruplar arasında Pearson Chi Square testi ile anlamlı fark saptandı ($p=0.000$). Normal grupta olguların hepsinde sonuç normal iken hasta grubunda 13 hastada normal saptandı. Olgular 4'e kadar olan puan sistemi üzerinden değerlendirildi. Hasta grubunda olguların 13'ü

tam puan (4), 15'i 3 puan, 2'i ise 2 puan almıştır. Normal grupta ise tüm olgular tam puan aldı. [Tablo 4.8'de gösterilmiştir.]

Tablo 4.8. Hasta ve Normal Grubunda Tat Puanı

p<0.05*	Tat puanı			p
	2	3	4	
Hasta	2 (%6.7)	15 (%50)	13 (%43.3)	0.000*
Normal	0	0	20 (%100)	

Tat puanı sonuçları RRMS, SPMS, normal olgularda Pearson Chi-Square istatistiksel testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0.000$). RRMS olgularının 9'unda, SPMS olgularının 4'ünde tam puan alındı, normal kontrol olgularının tümü tam puan aldı. [Tablo 4.9'da gösterilmiştir.]

Tablo 4.9. RRMS, SPMS, NK Grubunda Tat Puanı

p<0.05*	Tat puanı			p
	2	3	4	
RRMS	0 (%0.00)	6 (%40.0)	9 (%60.0)	0.000*
SPMS	2 (%13.3)	9 (%60.0)	4 (%26.7)	
Normal	0 (%0.00)	0 (%0.00)	20 (%100)	

RRMS ve SPMS olgularının aldıkları tat puanları Pearson Chi Square testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.104$). RRMS ve SPMS olgularının test puanları arasında fark saptanmazken, tüm MS olguları için tat puanları normal olgulara göre daha yüksek oranda düşüktü.

4.4. Nöropsikolojik Test Sonuçları

RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grubunun nöropsikolojik test sonuçları Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Ortalama değerler, standart deviasyon değerleri ve p değerleri Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. RRMS, SPMS ve NK Gruplarının Nöropsikolojik Test Sonuçları

p<0.05*	Kontrol (n=20)	RRMS (n=15)	SPMS (n=15)	P (3 grup arasında)
	Ortalama±SD (dağılım)	Ortalama±SD (dağılım)	Ortalama±SD (dağılım)	
PASAT	45.7 ±7.28 (30-57)	36.73±12.60 (17-58)	33±11.88 (13-55)	0.005*
SDMT	45.90±10.98 (23-65)	40.26 ±12.82 (26-67)	27.86±10.96 (6-46)	0.001*
SBST Anlık bellek	6.20±2.01 (3-9)	6.26±1.57 (4-9)	5.13 ±1.84 (2-8)	1.94
SBST Öğrenme puanı	113.20±12.82 (93-138)	109.33±14.75 (82-133)	85.33±22.72 (33-116)	0.001*
SBST Kritere ulaşma	4.6±4.50 (0-10)	3.66±4.25 (0-10)	15.0±0 (15-15)	0.003*
SBST En yüksek öğrenme	14.2±1.00 (12-15)	13.53±1.59 (10-15)	10.93±2.76 (5-14)	0*
SBST Kendiliğinden hatırlama	13.50±1.10 (12-15)	12.53±2.77 (7-15)	9.06±3.34 (2-14)	0*
SBST Toplam hatırlama	-----	14.93±0.25 (14-15)	13.86±1.84 (9-15)	0.002*
SBST Tutarsızlık	6.65±3.36 (0-13)	7.8±1.69 (5-10)	7.6±2.58 (3-12)	0.570
BVMTR1	6.8±2.04 (3-10)	5.86±3.87 (1-12)	4.20±2.39 (1-8)	0.027*
BVMTR Geç hatırlama	10.75±1.33 (7-12)	9.33±2.79 (4-12)	8.06±3.47 (1-12)	0.025*
BVMTR Total hatırlama	27.40±3.76 (21-34)	22.73±9.67 (10-36)	19.66±7.55 (3-29)	0.010*
BVMTR öğrenme	4.15±2.27 (0-9)	3.733±2.15 (0-7)	4.33±2.79 (0-8)	0.757
BVMTR korunmuş yüzde	97.25±4.3 (90-100)	95.81±6.63 (80-100)	92.40±11.19 (66.6-100)	0.58

RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmasında PASAT testinde ve Symbol Digit Modality testinde-SDMT gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sözel bellek süreçleri testinin değerlendirilmesinde 3 grup arasında “Anlık Bellek” puanları açısından fark bulunmamıştır ancak “Öğrenme Puanı”, “En yüksek öğrenme puanı”, “Kendiliğinden hatırlama” ve “Toplam hatırlama” puanlarından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. “Kritere ulaşma” puanına bakıldığında SPMS olgularının hiçbiri kritere ulaşamamış, toplam 15 kelimeyi öğrenemiştir, 3 grup arasında istatistiksel

farklılık görülmüştür. “Tutarsızlık” puanlarında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Brief Visuospatial Memory Test-R (BVMT-R) parametreleri 3 grup arasında karşılaştırıldığında; “BVMTR-1 (ilk deneme)” puanları, “Geç hatırlama”, “Total hatırlama” puanları 3 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir. Ancak “Öğrenme” puanı ve “Korunmuş yüzde” puanları arasında farklılık bulunmamıştır.

Hasta grupları (RRMS ve SPMS) kendi aralarında ve kontrol grubu ile nöropsikolojik test parametreleri açısından Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonuçları Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. RRMS, SPMS Grupları Kendi Aralarında ve Kontrol Grubu ile Nöropsikolojik Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.

	p değeri			
	30 MS ve 20 sağlıklı kontrol	RRMS ve SPMS	RRMS ve kontrol	SPMS ve kontrol
PASAT	0.002*	0.547	0.039*	0.001*
SDMT	0.002*	0.018*	0.151	0.000*
SBST Öğrenme puanı	0.008*	0.005*	0.419	0.000*
SBST Kriteria ulaşma	0.017*	0.003*	0.455	0.001*
SBST en yüksek öğrenme	0.002*	0.006*	0.232	0.000*
SBST Kendiliğinden hatırlama	0.006*	0.005*	0.719	0.000*
SBST Toplam hatırlama	0.022*	0.027*	0.248	0.002*
BWMTR1	0.021*	0.269	0.315	0.004*
Geç hatırlama	0.015*	0.266	0.171	0.006*
Total hatırlama	0.011*	0.236	0.385	0.001*

PASAT testinde RRMS ve SPMS olguları arasında anlamlı fark olmadığı ancak her iki grubun da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre PASAT puanlarının düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir.

SDMT testinde SPMS olguları hem normal kontrol grubundan hem de RRMS olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.

Sözel bellek süreçleri testi puanları karşılaştırıldığında “öğrenme puanı”, “kriteria ulaşma”, “kendiliğinden hatırlama” ve “toplam hatırlama” puanları RRMS olgularında sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı farklılık göstermezken, SPMS olgularında hem RRMS hem de kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır.

BVMT-R test puanlarının analizinde, “BVMTR1”, “Geç hatırlama”, “total hatırlama” puanlarında SPMS ve RRMS olguları arasında anlamlı istatistiksel fark yokken, SPMS olguları ve normal kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur.

4.5. Koku puanının, Kognitif Testler ve Yorgunluk ile İlişkisi

30 MS olgusunun koku puanı ile EDSS, tat puanı, PASAT, SDMT, SBST, BWMTR, yorgunluk değerleri arasında korelasyon sonuçları Tablo 12’de verilmiştir.

Koku puanı ile tat puanı arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Koku puanı ile EDSS arasında ve koku puanı ile yorgunluk arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. Koku puanı ile PASAT, SDMT, SBST, BWMTR arasında ise istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.12. Hasta Grubunda Koku Puanı Karşılaştırması Sonuçları

Koku puanı (hasta grubu, n=30)		
P<0.05*	r	p
Tat puanı	0.528	0.003*
PASAT	0.215	0.254
EDSS	-0.583	0.002*
Yorgunluk	-0.414	0.023*
SDMT	0.247	0.188
SBST anlık bellek	0.239	0.203
SBST Öğrenme puanı	0.315	0.090
SBST Kritele ulaşma	0.181	0.340
SBST En yüksek öğrenme puanı	0.319	0.086
SBST Kendiliğinden hatırlama	0.269	0.151
SBST Toplam hatırlama	0.247	0.188
SBST Tutarsızlık	0.219	0.245
BVMTR1	0.174	0.354
BVMTR Geç hatırlama	0.193	0.306
BVMTR Total hatırlama	0.188	0.319
BVMTR Öğrenme	-0.043	0.843
BVMTR Korunmuş yüzde	0.028	0.884

P<0.05*

-1<r<1

4.6. Tat Puanının Kognitif Testler ve Yorgunluk ile İlişkisi

30 MS olgusunun tat puanı ile EDSS, PASAT, SDMT, SBST, BVMTR, yorgunluk değerleri arasında korelasyon sonuçları Tablo 4.13’de verilmiştir.

Tat puanı ile SDMT puanları arasında ve tat puanı ile PASAT puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur. Tat puanı ile EDSS skoru ve yorgunluk arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Tat puanı ile SBST ve BVMTR değerleri arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4.13. Hasta Grubunda Tat Puanı Karşılaştırması Sonuçları

Tat puanı (hasta grubu, n=30)		
P<0.05*	r	p
PASAT	0.524	0.003*
EDSS	-0.422	0.020*
SDMT	0.369	0.045*
Yorgunluk	-0.245	0.191
SBST anlık bellek	0.197	0.297
SBST Öğrenme puanı	0.293	0.116
SBST Kiritere ulaşma	0.290	0.120
SBST En yüksek öğrenme puanı	0.278	0.137
SBST Kendiliğinden hatırlama	0.346	0.061
SBST Toplam hatırlama	0.219	0.246
SBST Tutarsızlık	0.081	0.669
BVMTR1	0.239	0.204
BVMTR Geç hatırlama	0.209	0.269
BVMTR Total hatırlama	0.280	0.134
BVMTR Öğrenme	-0.015	0.936
BVMTR Korunmuş yüzde	-0.228	0.225

P<0.05*

-1<r<1

Olguların hastalık süresi ile koku ve tat puanı arasında Spearman's rho testi kullanılarak yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı. Tablo 4.14’te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Olguların hastalık Süresinin Koku ve Tat Puanlarının Karşılaştırılması

Hastalık süresi		
Değer	r	p
Koku puanı	-0.311	0.094
Tat puanı	-0.168	0.376

P<0.05*

-1<r<1

4.7. Koku Testi Sağlam ve Bozuk olan MS Olgularının Karşılaştırılması

30 MS olgusundan 13 olguda koku testi sonucu normal, 17 olguda ise bozuk saptanmıştır. Bu olguların hastalık süreleri, EDSS skorları, yorgunluk puanları, PASAT, SDMT, SBST puanları ve BVMTR puanları Mann Whitney testi ile karşılaştırılarak Tablo 4.15’de gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hasta Grubunda Hastalık Süresi EDSS, Yorgunluk Puanları, Kognitif Testlerin Karşılaştırılması

Koku testi normal ve bozuk MS olguları (n=30)	p
Hastalık süresi	0.304
EDSS	0.010*
Yorgunluk	0.040*
PASAT	0.645
SDMT	0.379
SBST Anlık bellek	0.396
SBST Öğrenme puanı	0.154
SBST Kriteria ulaşma	0.498
SBST En yüksek öğrenme	0.179
SBST Kendiliğinden hatırlama	0.247
SBST toplam hatırlama	0.351
SBST tutarsızlık	0.418
BVMTR1	0.584
BVMTR Geç hatırlama	0.539
BVMTR Total hatırlama	0.502
BVMTR Öğrenme	0.513
BVMTR Korunmuş yüzde	0.628

p<0.05

Koku testi sağlam ve bozuk olan MS olgularının karşılaştırılmasında hastalık süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

EDSS oranları arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmuştur. Yorgunluk puanlarının arasında istatistiksel fark saptandı. Ancak PASAT, SDMT, SBST puanları ve BVMTR puanları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4.8. Tat Testi Sağlam ve Bozuk Olan MS Olgularının Karşılaştırılması

30 MS olgusundan 13 olguda tat testi sonucu normal, 17 olguda bozuk olarak bulunmuştur. Bu olguların hastalık süreleri ile EDSS skorları, yorgunluk puanları, PASAT, SBST, SDMT puanları, ve BVMTR puanları Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Tat Testi Normal ve Bozuk Olan MS Olgularında Hastalık Süresi, EDSS, Yorgunluk Puanı, Kognitif Testlerin Karşılaştırılması

Tat testi normal ve bozuk olan MS olguları (n=30)	p
Hastalık süresi	0.502
EDSS	0.047*
Yorgunluk	0.225
PASAT	0.008*
SDMT	0.040*
SBST Anlık bellek	0.270
SBST Öğrenme puanı	0.107
SBST Kritere ulaşma	0.135
SBST En yüksek öğrenme	0.141
SBST Kendiliğinden hatırlama	0.064
SBST toplam hatırlama	0.351
SBST tutarsızlık	0.702
BVMTR1	0.185
BVMTR Geç hatırlama	0.236
BVMTR Total hatırlama	0.131
BVMTR Öğrenme	0.598
BVMTR Korunmuş yüzde	0.297

p<0.05*

Tat testi sağlam ve bozuk olan MS olgularının karşılaştırılmasında hastalık süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı. EDSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Yorgunluk puanları arasında anlamlı fark bulunmadı. PASAT ve SDMT puanları karşılaştırıldığında iki grup

arasında anlamlı fark saptandı, SBST ve BVMTR puanları değerlendirildiğinde ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

MS hastalarının tat yakınması ile bağı sorgulamasında 19 hasta kokuları almada azalmanın ve kokuları farklı algılamanın olduğunu tarifledi. Koku testi değerlendirmesi sonucunda bu olgulardan 5’de ısı-duman , 4’de çikolata, 4’de muz, 2’de hem muz, hem ısı-duman, 2’de ise muz ve çikolata kokusunu alamama şeklinde koku bozukluğu saptandı. Koku duyusu bozuk olguların içerisinde; Muz- 8 olgu, çikolata-6, ısı-duman- 5 olguda bozuktu.

Hastaların tat yakınması ile ilgili sorgulamasında 22 olgu tat almada azalmanın olduğunu ifade etti. Olguların 9’u atak zamanı genellikle ağızda hoş olmayan tat olduğunu ve tat almada azalma yakınmasının olduğunu bildirdi. Bu olgulardan tat testi değerlendirilmesi sonucunda 7’de tatlı, 4’de tuzlu, 4’de acı, 2’de ise hem tatlı hem tuzlu tatlarını alamama şeklinde tat alma bozukluğu bulundu. Tat duyu bozukluğu olan olgular içerisinde; Tatlı- 9, tuzlu-6, acı-4, ekşi- 0 olguda bozuktu.

5. TARTIŞMA

1990'lı yıllara dek MS'te olfaktor yolların korunduğu öne sürülmekteydi. Son yıllarda uygulanan farklı testler (UPSIT, CC-SIT, Sniffin Sticks, Brief Smell Identification Test ve Olfaktor uyartılmış potansiyeller gibi) ile multipl sklerozda olfaktor etkilenmesinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda koku 3 farklı yönüyle değerlendirilmiştir; kokunun tanınması, ayırt edilmesi ve koku eşiği. Bizim çalışmamızda yatak başı koku duyusunun değerlendirildiği bir tarama testi olan Quick Smell Identification testi ile kokunun tanınması değerlendirilmiştir. Multipl sklerozda tat duyusunun değerlendirildiği çok fazla çalışma ise yoktur.

MS hastalarında olfaktor ve gustatuar bozukluk hastalar tarafından çoğu zaman farkedilmeyip sorgulandığı zaman belirtilmektedir. Standart nörolojik muayenede koku ve tat duyuları değerlendirilmediğinden kolayca tanı atlanabilmektedir. Olfaktor ve gustatuar bozukluk da diğer duysal, motor, kognitif fonksiyonlar gibi etkilenerek hayat kalitesini önemli ölçüde bozmaktadır.

MS'de bu duyuların fonksiyonel yetmezliği demyelinizasyona bağlı iletim azalması ve elektrofizyolojik impulsların götürülmesinde inhibisyon ve gelişen sekonder aksonal dejenerasyona bağlı gelişir. Piriform korteks ve amigdala primer olfaktor korteksin bir kısmıdır. Bu strüktürlerin projeksiyonları orbitofrontal kortekste sonlanır (106).

Olfaktor uyarının santral projeksiyonu talamusa uğramadan ipsilateral olarak iletilir. Çalışmalar, kokunun intensitesi ve valansının artışı ile amigdala ve piriform kortekste aktive olduğunu, ancak orbitofrontal korteksin ise kokunun tanımlanması, ayırımı ve koku hafızasından sorumlu olduğunu göstermiştir (107).

MS hastalarında koku fonksiyonu değerlendirilmesine yönelik çalışmalar olfaktor fonksiyonun sağlıklı olgulara göre düşük olduğunu göstermiştir. Olfaktor fonksiyon ile olfaktor kortekste plak sayısının ters korelasyonu vardır (108).

Kraniyal MRG'de çok sayıda ve hacimde MS lezyonlarının azalmış olfaktor bulbus ve olfaktor beyin hacmi ile korelasyonu bulunmuştur (109,110).

MS hastalarında koku ayırımı yeteneği ile olfaktor beyindeki T2-lezyonlarının fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri arasında kuvvetli ilişki olduğu saptanmıştır (111).

Richard L. Doty ve ark. yaptığı bir çalışmada MS hastalarında olfaktor disfonksiyon ile inferior frontal ve temporal lobda olan lezyon yükünün ilişkisini

araştırarak, UPSIT (The University of Pennsylvania Smell Identification Test) puanları ile hem inferior frontal lob plak sayı hem de temporal lob plak sayı arasında anlamlı istatistiksel korelasyonunu saptamıştır. Inferior frontal loba göre temporal lobdaki plak sayının korelasyonu daha güçlü bulunmuştur (112).

Koku ve tat duyuları aslında birbiriyle oldukça yakından ilişkilidir. (113) Tat alma fonksiyonunda aromatik (kahve, çilek, muz gibi) uyaran olfaktör epitelyuma burun (ortonazal) ve ağız (retronazal) yolla ulaşır. Tat uyarını (tatlı, tuzlu, ekşi, ekşi) ise dilde absorbe edilir. Ortonazal ve retronazal olfaktör fonksiyonun farklı süreçler olduğu ve bu iki sistemin birbiri ile, gustatuar fonksiyon ve diğer duysal sistemlerle (görsel ve mekanik impulslar) etkileşiminin serebral düzeyde olduğu öne sürülmüştür (114).

Olfaktör ve gustatuar duyu bilgisinin SSS’de multimodal entegrasyonu yakın ilişkili olup sekonder olfaktör ve gustatuar korteks olarak bilinen, orbitofrontal kortekste birleşir. Landis ve ark. olfaktor fonksiyon ile gustatuar fonksiyon arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (115).

Multipl sklerozda olfaktor disfonksiyon görülme sıklığı farklı testlerle, kokunun farklı yönlerinin değerlendirilmesiyle değişkenlik göstermektedir. Kokunun tanımlanmasında %23-45 oranında bozukluk bildirilmektedir (116).

Hem ortonazal hem retronazal olfaktor fonksiyonun hem de gustatuar fonksiyonun değerlendirildiği bir çalışmada ortonazal olfaktör fonksiyonun koku tanımlama subtestinin tüm MS’li olgularda düşük, hastaların %50’de klinik ortonazal hiposmi bulunduğu, olguların %25’inde retronazal olfaktör fonksiyonun, %19’da ise gustatuar fonksiyonun sınırlı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada genel olarak, tüm MS’li olguların TDI (Threshold Discrimination Identification) puanlamasına göre %50’de klinik hiposmi olduğu saptanmıştır (117). Aynı çalışmacıların diğer çalışmasında TDI skoru ile olguların %40’ında hiposmi, %23.8’inde olfaktor uyarılmış potansiyellerde bozukluk, %21.7’sinde retronazal olfaktor fonksiyonda bozulma ve % 21.7’sinde gustatuar fonksiyonda bozukluk bildirilmiştir (118). Bizim çalışmamızda Quick Smell Identification Test ile ortonazal koku tanımlanmasında tüm MS olgularının %56.7 oranında bozukluk saptanmıştır, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Gustatuar fonksiyon çalışmamızda Medisense firmasına ait Taste sprej seti ile değerlendirildiğinde MS olgularının %56.7’sinde bozuk olarak değerlendirilmiştir. Normal kontrol grubunda hiçbir olguda gustatuar bozukluk saptanmamıştır, istatistiksel olarak aradaki fark

anlamli bulunmuştur. Çalışmamızda koku testi puanları ile tat testi puanları arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır.

Lutterotti ve arkadaşları RRMS, SPMS ve PPMS olgularında olfaktor fonksiyonu Sniffin Sticks testi ile incelemişler ve skorlarda gruplar arasında farklılık bulmamışlardır. Ancak relapsları fazla olan hastalarda, inflamatuvar aktivitenin fazla olduğu hastalarda daha çok koku eşliğinin bozulduğu, eşikte artışın erken dönemde hatta klinik izole sendrom olgularında bile görüldüğünü öne sürmüşlerdir. Kokunun tanınmasının ise hastalık süresi ile korele olduğunu, kronik fazdaki olgularda koku tanımanın daha fazla oranda etkilendiğini belirtmişlerdir. MS hastalarında hem inflamatuvar hem de nörodejeneratif sürecin olfaktor disfonksiyonda rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Koku eşliğinin olfaktor sistemin daha periferinde oluştuğu, koku tanıma ve ayırt etme fonksiyonlarının ise daha kompleks bir süreç olduğu ve beyinde bir çok bölgeyi kapsadığı öne sürülmektedir. Geç evrelerde koku tanıma bozukluğu daha fazla görülmekte ve bu süreç için gerekli nöronal ağın bozulmasına bağlanmaktadır. İnflamasyonun ise daha çok humoral mekanizmalarla (sitokin gibi) periferde etki yaparak koku eşliğini arttırdığı öne sürülmektedir (119).

Bizim çalışmamızda, koku testi sağlam ve bozuk olan MS hastaları karşılaştırıldığında hastalık süreleri arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde tat testi bozuk olan ve sağlam olan MS hastaları arasında da hastalık süresinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca koku testi puanı, tat testi puanı ile hastalık süresi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Ancak özürllülük değerlendirildiğinde, EDSS skorları koku testi sağlam ve bozuk olan MS hastaları arasında anlamlı farklı bulunmuştur. Tat testi bozuk ve sağlam olan MS olguları arasında da EDSS skorları istatistiksel olarak anlamlı farklıdır. Koku testi, tat testi puanları ile EDSS skorları arasında da negatif bir korelasyon mevcuttur. Hastalık süresinden bağımsız olarak özürllülüğü fazla olan hastalarda, koku tanıma ve gustatuar fonksiyonun daha fazla etkilendiği ve bunun dejeneratif süreçle ilgili olabileceği öne sürülebilir. Ayrıca hastalığın progresyonu ile koku tanıma ve tat duyusunda bozulma görülme oranı artmaktadır. Çalışmamızda RRMS olgularının %33.3'ünde koku testi bozuk saptanırken, SPMS olgularında bu oran %80 bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı farklı değerlendirilmiştir. Literatürde Silva ve arkadaşları B-SIT testi ile yaptıkları çalışmada koku tanımanın SPMS olgularında %68.8 oranında bozuk olduğunu bildirmişlerdir (120).

Bizim olgu grubumuzda, literatüre göre daha fazla oranda SPMS'lilerde koku tanıma bozukluğu bulunmuştur. SPMS'de daha fazla oranda koku tanıma bozukluğu saptanması da dejeneratif süreçle açıklanabilir. Tat testi sonuçları incelendiğinde SPMS olgularının %73.3'ünde tat duyusu bozuk saptanırken, RRMS olgularının %40'ında saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. RRMS ve SPMS olgularının aldıkları tat testi puanları arasında da fark gözlenmemiştir.

Koku ve tat duyularında azalmanın anksiyete, depresyon ve yorgunlukla ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar vardır, bu semptomların orbitofrontal korteks, piriform korteks, amigdala, insulanın nöroanatomik bağlantıları ile ilişkili olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (121,122,123).

Zivadinov ve ark. da kokunun tanımlanması ile anksiyete, depresyon, arasında korelasyon bulmuştur (124). Bu çalışmada, orta ve ağır depresyonu olanlar çalışmaya alınmamıştır. Bu nedenle belirgin depresyonu olmayan olgularda da yüksek oranda koku ve tat duyusu disfonksiyonu saptanması aralarında direkt bir ilişki olmadığını düşündürebilir. Ancak koku tanıma bozukluğu olan olgularda normal olan grupla karşılaştırıldığında yorgunluk skorları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur. Koku test puanı ile yorgunluk skoru arasında da negatif bir korelasyon bulunmuştur. Tat testi bozuk olanlar ve normal olan grup arasında ise böyle bir fark ve tat puanı ile yorgunluk skoru arasında korelasyon bulunmamıştır.

Olfaktor ve gustatuar fonksiyonların kognitif fonksiyonla ilişkisini değerlendiren ayrıntılı çalışma yoktur. Yapılan çalışmaların çoğunda mini mental durum muayenesi uygulanmıştır. Kognitif bozukluğun etkisi daha çok koku tanımanın iyi kognitif fonksiyon gerektiren bir fonksiyon olması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda multipl sklerozda kognitif fonksiyonun değerlendirmesinde daha sık kullanılan, duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan kognitif testler kullanılmıştır. PASAT, SDMT, Sözel bellek süreçleri testi ve BVMT-R uygulanmış, olfaktor ve gustatuar fonksiyon ile ilişkileri değerlendirmiştir. Koku testi bozuk ve sağlam olan MS hastaları karşılaştırıldığında PASAT, SDMT, SBST ve BVMT-R puanları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Koku tanıma testi puanı ile PASAT, SDMT, SBST ve BVMT-R puanları arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Tat testi bozuk ve sağlam olan MS olgularının kognitif testleri karşılaştırıldığında PASAT ve SDMT puanları arasında istatistiksel

farklılık saptanırken, SBST ve BVMT-R puanları arasında farklılık gözlenmiştir. Tat testi puanları ile PASAT ve SDMT puanları arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda olfaktor fonksiyon ile kognisyon arasında bir ilişki gösterilememiştir ancak gustatuar fonksiyonun dikkat, bilgi işlem hızı, çalışma belleği gibi kognitif fonksiyonları değerlendiren PASAT ve SDMT testlerinde ilişki gösterilmiştir. Bu açıdan koku ve tat fonksiyonlarının kognisyonla ilişkisinde farklı mekanizmaların etkili olduğu düşünülebilir.

Bizim çalışmamızda, MS hastaları ve normal olgularda olfaktör ve gustatuar fonksiyonlarını değerlendirerek kognitif fonksiyonlarla karşılaştırıldı. Sonuç olarak, MS hastalarında; inflamasyon ve nörodejenerasyona sekonder olarak SPMS olgularında daha yüksek olmak üzere koku ve tat duyu bozukluğu gelişmektedir. Hayat kalitesini olumsuz etkilemesi nedeniyle koku ve tat duyularının da sorgulanmalı, nörolojik muayenede değerlendirilmeli ve periferik nedenler dışlanmalıdır. Koku ve tat bozukluğu nedeniyle çevredeki zararlı, tehlikeli (yangın) durumları farketmeme, yiyeceklerin koku ve tadını duyamama, bozuk yiyeceklerin yenilmesi sonucu entoksikasyona neden ola bileceği gibi sonuçlar göz önünde bulundurularak periferik nedenlerin dışlanarak hastalarda sorgulanarak, gerekirse testlerle değerlendirilmesi önerilir. Çalışmamızın MS hastalarında olfaktör ve gustatuar bozukluğun sıklığı ve kognisyonla ilişkisi, yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmek için diğer ileri çalışmalara da ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

MS hastalarında hem inflamasyon hem de progresif aksonal yıkıma bağlı diğer fonksiyonların yanında tat ve koku duyularının da etkilendiği literatürde değişik oranlarda bildirilmiştir. Ancak bu duyuların, duyarlılığı ve özgülüğü daha yüksek kognitif testler, hastalığın süresi, özürülük, depresyon, yorgunluk gibi parametrelerle karşılaştırıldığını gösteren ayrıntılı çalışmaya rastlanamadı.

Bu çalışmamızda, MS tanılı hastalarda ve normal bireylerde olfaktör ve gustatuar fonksiyon değerlendirildikten sonra mevcut olan bozuklukla kognitif bozukluk arasında ilişki araştırılmış, bu amaçla olgular Hamilton Depresyon Skalası, EDSS, Modifiye Yorgunluk Etki Skalası, koku ve tat duyusu testleri, ardından ise nöropsikolojik testlerle incelenmiştir.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı multipl skleroz polikliniğinde, takip edilen revize McDonald 2010 tanı kriterlerine göre RRMS ve SPMS tanıları almış benzer yaş (21-50) ve cinsiyette 30 kişilik hasta ve 20 kişilik kontrol grubu ile yapılan çalışmamız, MS hastalarında özellikle SPMS hastalarında kognitif etkilenmenin yanında tat ve koku duyularında bozulma olduğu sonucunu ortaya koymuştur. RRMS olgularının %33.3'ünde koku testi, %40'ında tat duyusu bozuk saptanırken, SPMS olgularının %80'de koku duyusunda, %73.3'de tat duyusunda bozukluk saptanmıştır. Çalışmamızda, olfaktör fonksiyon ile kognisyon arasında bir ilişki gösterilememiştir ancak gustatuar fonksiyonun dikkat, bilgi işlem hızı, çalışma belleği gibi kognitif fonksiyonları değerlendiren PASAT ve SDMT testleriyle ilişkisi gösterilmiştir. Gustatuar bozukluğu olan ve olmayan MS olgularının kognitif testleri karşılaştırıldığında PASAT ve SDMT puanları arasında istatistiksel farklılık ve aynı zamanda tat testi puanları ile PASAT ve SDMT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak koku testi için bu farklılıklar ve korelasyon görülmemiştir. Hem koku hem tat duyusu bozukluğu özürülük derecesi ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, Multipl sklerozda oldukça sık oranda inflamasyon veya nörodejenerasyona sekonder olfaktör ve gustatuar fonksiyon bozukluğu gelişmektedir. Hem koku hem de tat duyusu bozukluğu özellikle özürülük artışı ile koreledir. Bu korelasyon nörodejeneratif etkiyle açıklanabilir. Çalışmamızda diğer nörodejeneratif hastalıklardan farklı olarak koku ve kognisyon arasında bir ilişki gösterilememiştir ancak tat duyusunda, dikkat, çalışma belleği, bilgi işlem hızını

değerlendiren testlerde bozulma ile birliktelik saptanmıştır. Koku ve tat duyusu bozukluğu, diğer özürllük nedenleri gibi yaşam kalitesini bozmakla birlikte, yaşamı tehdit edebilecek olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, hastaların bu açıdan sorgulanması ve objektif testlerle değerlendirilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Tunalı G. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı, Cilt:2, Sayı:3, Aralık 2004
2. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M (Çeviren) 8. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2006; 771-797,
3. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. Multipl Sclerosis in Clinical Practice. 1. Ed., London: Martin Dunitz, 2003.
4. Compston A, Ebers G, Lassman H, McDonald I, Bryan Matthews B, Wekerle H (editors). Symptoms and signs of multipl sclerosis. McAlpine's Multipl Sclerosis, 3. Ed., London: Churchill Livingstone, 1998.
5. Clanet M. MS Forum. The symptoms of multipl sclerosis and their Management proceddings of the MS Forum - Modern Management Workshop 1994.
6. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet neurology. 2008;7:1139-1151
7. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, et al. Differences in cognitive impairment of relapsing-remitting, secondary and primary progressive MS. Neurology. 2004; 63:335-339
8. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. J Int Neuropsychol Soc. 2006;12:549-558
9. Hawkes CH, Shepard BC, Kobal G (1997) Assessment of olfaction in multiple sclerosis. Evidence of dysfunction by olfactory evoked response and identification test. J Neurol Neurosurg Psychiatry 63:145-151
10. Doty RL, LI C, Mannon LJ, Yousem DM (1998) Olfactory dysfunction in multiple sclerosis Relation to plaque load in inferior frontal and temporal lobes. (1999) Ann N Y Acad Sci 855:781-786
11. Zivadinov R, Zorzon M, Monti Bragadin LV, Pagliaro G, Gazzato G Olfactory loss in multiple sclerosis. J Neurol Sci 168(2):127-130
12. Benatru I, Terraux P, Cherasse A, Couvreur G, Giroud M, Moreau T. Gustatory disorders during multiple sclerosis relapse. Neurol (Paris) 2003;159(3):287-92.

13. Nocentini U, Giordano A, Castriota-Scanderberg A, Caltagirone C (2004) Parageusia: an unusual presentation of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 51:123-124
14. Barresi M, Ciurleo R, Giacoppo S, Foti GGuzzola V, Celi D, Bramanti P, Marino S. Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. (2012) *J Neurol Sci.* 2012 Dec 15;323(1-2):16-24
15. Hawkes, C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv. Otorhinolaryngol.* 63, 2006; 133–151
16. Erb K, Bohner G, Harms L, Goektas O, Fleiner F, Dommes E, Schmidt FA, Dahlslett B, Lüdemann L. Olfactory function in patients with multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Sci.* 2012; 15;316(1-2):56-60.
17. M. Zorzon, M. Ukmar, L.M. Bragadin, F. Zanier, R.M. Antonello, G. Cazzato, et al. Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a clinical and MR study. *Mult Scler.*(6) 2000; 386–390
18. R.L. Doty, C. Li, L.J. Mannon, D.M. Yousem Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. Relation to plaque load in inferior frontal and temporal lobes *Ann N Y Acad Sci*, 1998; 781–786
19. A. Lutterotti, M. Vedovello, M. Reindl, R. Ehling, F. Dipauli, B. Kuenz, *et al.* Olfactory threshold is impaired in early, active multiple sclerosis. *Mult Scler*, 17 (8) 2011; 964–969
20. E. Wattendorf, A. Welge-Lussen, K. Fiedler, D. Bilecen, M. Wolfensberger, P. Fuhr, et al. Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *J Neurosci*, 29 (49), 2009; 15410–15413
21. Olfactory bulb volume and olfactory function in patients with multiple sclerosis. Goektas O, Schmidt F, Bohner G, Erb K, Ludemann L, Dahslett B, Harms L, Fleiner F. *Rhinology* 2011; 221-6
22. Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol.* 1994 Oct;54(1-2):1-17
23. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Familial risk of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 2005; 162:774-778
24. Victor M, Ropper H. A. Adams and Victor's Principles of Neurology. 7th Edition, Mc Graw-Hill, New York. 2001; 954-979

25. Fred D. Lublin, Aaron E. Miller. Multipl skleroz ve santral sinir sisteminin diğer demiyelinizan hastalıkları. In: Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic Neurology in Clinical Practice Türkçe. 5. Baskı. Ankara, Veri Medikal yayıncılık, 2008: 1583-1613
26. Compston A, McDonald I, Noseworthy J, et al. McAlpine's Multiple Sclerosis. 4th ed. Churchill Livingstone; 2005.
27. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS. New insights and potential clinical applications. The Neurologist 2007;13(2):45-56.
28. Multipl Skleroz Patogenezinde Basamaklar - II: Nörodejenerasyonda Biyolojik Göstergeler, Sodyum Kanallar ve Glutamatın Rolü / Steps in Multiple Sclerosis Pathogenesis - II: The Role of Biological Markers, Sodium Channels and Glutamate in Neurodegeneration. Türk Nöroloji Dergisi 2006. 12(2):98-105.
29. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. Brain 2000;123 (Pt 6):1174-83
30. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. Neurol Clin 2005;23(1):77-105.
31. Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Brück W. Cortical pathology in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 2004;21:229-234
32. Lucchinetti C.F, Mandler R. N., McGavern D. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica brain. 2002. 125, S: 1450-1461.
33. Bo L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD, Mork SJ. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. Mult Scler 2003; 9(4):323-31
34. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med. 1998;338(5):278-85.
35. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? Annu Rev Neurosci. 2008;31:247-69.
36. Coşkun B. Ruh Sağlığını Güçlendirme ve Geliştirme. Çetin FÇ (ed), Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2008, s.807-816.

37. Runmarker B, Anderson O. Prognostic factors in a MS incidence cohort with 25 years of follow up. *Brain* 1993; 116: 117-134.
38. Fabrizia Caminiti, Simona De Salvo, Maria Cristina De Cola, Margherita Russo, Placido Bramanti, Silvia Marino, Rosella Ciurleo. Detection of Olfactory Dysfunction Using Olfactory Event Related Potentials in Young Patients with Multiple Sclerosis. *Plos one*. 2014
39. Bartosik-Psujek H, Psujek M, Stelmasiak Z. Rare first symptoms of multiple sclerosis. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2004;59(1):242-40.
- Adams RD, Victor M, *Principles of Neurology*. 7. Edition, Mc Graw-Hill international editions. 2001; 954-979
41. Gilroy J. *Basic Neurology* Çeviri ed: Rana Karabudak, 3.baskı, Güneş Yayınevi. Ankara 2002:199-219
42. Litwiler SE, Frohman EM, Zimmern PE: Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol*. 1999, 161:743-57
43. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Grasso MG, Vespasiani G, Castellano V.: Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. *Neurourol Urodyn*. 1998, 17:89-98.
44. Koldewijn EL, Hommes OR, Lemmens WA, Debruyne FM, van Kerrebroeck PE: Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Urol*. 1995, 154:169-173
45. Litwiler SE, Frohman EM, Zimmern PE: Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol*. 1999, 161:743-57.
46. Wiesel P H, Norton C, Glickman S, Kamm M. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *European journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2001; 13: 441-448.
47. Victor M, Ropper HA: *Adams and Victor's Principles of Neurology* 7. Edition, Mc Graw Hill, New York. 2001; 954-979.
48. Gilroy J: *Temel Nöroloji* 3.baskı, Rana Karabudak, Güneş Yayınevi, Ankara. 2002;199-219.
49. Stenager E, Stenager EN, Jensen K, Sexual function in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol sci* 1996;17(1):67-9.
50. Brex P, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2002;346:158-64.

51. Fleiner F, Dahlslett SB, Schmidt F, Harms L, Goektas O. Olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(5):93-7.
52. Dahlslett SB, Goektas O, Schmidt F, Harms L, Olze H, Fleiner F. Psychophysiological and electrophysiological testing of olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(4):1163-9.
53. Rolet A, Magnin E, Millot JL, Berger E, Vidal C, Sileman G, Rumbach L. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: evidence of a decrease in different aspects of olfactory function. *Eur Neurol*. 2013;69(3):166-70.
54. R.J. Fox Picturing multiple sclerosis: conventional and diffusion tensor imaging. *Semin Neurol*, 2008;453–466
55. Erb-Eigner K, Bohner G, Goektas O, Harms L, Holinski F, Schmidt FA., Dahlslett B, Dommes E, Asbach P, Lüdemann L. Tract-based spatial statistics of the olfactory brain in patients with multiple sclerosis. 2014 15;346(1-2):235-40
56. K.H. Karlsgodt, T.G. van Erp, R.A. Poldrack, C.E. Bearden, K.H. Nuechterlein, T.D. Cannon Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2008;512–518
57. O.Ciccarelli, T.E. Behrens, H. Johansen-Berg, K. Talbot, R.W. Orrell, R.S.Howard, et al. Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tract-based spatial statistics *Hum Brain Mapp*, 2009;615–624
58. J.S. Damoiseaux, S.M. Smith, M.P. Witter, E.J. Sanz-Arigita, F. Barkhof, P. Scheltens, et al. White matter tract integrity in aging and Alzheimer's disease . *Hum Brain Mapp*. 2009:1051-9
59. Cullen MM, Leopold DA. Disorders of smell and taste. *Med Clin North Am* 1999;83:57-74.
60. Matulionis, D.H.: Ultrastructure of olfactory epithelia in mice after smoke exposure, *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1974:192- 201.
61. Moran, D.T., Rowley, JC 3rd, Jafek, B.W.: Electron microscopy of human olfactory epithelium reveals a new cell type: the microvillar cell, *Brain Res*. 1982: 39-46.

62. Moran, D.T., Rowley, JC 3rd, Jafek, B.W., Lovell, M.A.: The fine structure of the olfactory mucosa in man, *J Neurocytol.* 1982:721-7446.
63. Trojanowski, J.Q., Newman, P.D., Hill, W.D., Lee, V.M.: Human olfactory epithelium in normal aging, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative disorders, *J Comp Neurol.* 1991:365-376.
64. Mueller, A., Abolmaali, N.D., Hakimi, A.R., Gloeckler, T., Herting, B., Reichmann, H., Hummel, T.: Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study, *J Neural Transm.* 2005:1363-1370.
65. Attems, J., Lintner, F., Jellinger, K.A.: Olfactory involvement in aging and Alzheimer's disease: an autopsy study, *J Alzheimers Dis.* 2005 :149-157
66. Nomura, T., Takahashi, S. and USHIKI, T.: Cytoarchitecture of the normal rat olfactory epithelium: Light and scanning electron microscopic studies, *Arch Histol Cytol.* 2004:159-170.
67. Rosli, Y., Breckenridge, L.J. and Smith, A.: An ultrastructural study of age-related changes in mouse olfactory epithelium, *Journal of Electron Microscopy* 1999:77-84.
68. Bauknecht HC1, Jach C, Fleiner F, Sedlmaier B, Göktas O. *Rofo.* Olfactory dysfunction: correlation of olfactory bulb volume on MRI and objective olfactometry. 2010 Feb;182(2):163-8.
69. Holinski F. Schmidt F. Dahlslett S.B. Harms L. Bohner G. Olze H. MRI Study: Objective Olfactory Function and CNS Pathologies in Patients with Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 2014;72:157-162
70. Foley JF, Brandes DW. Redefining functionality and treatment efficacy in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;1-11
71. Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Schoepf V, Kleemann AM et al. (2007) Reduced olfactory function in subjects with depressive symptoms. *J Affect Disord* 102(1-3):101-108.
72. Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R (2001) Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 35:271-277
73. Gottfried JA. Smell:Central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:64-69
74. Zivadinov R, Zorzon M, Monti Bragadin LV, Pagliaro G, Gazzato G (1999) Olfactory loss in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 168(2):127-130

75. Doty RL. A review of olfactory dysfunctions in man. Am J OtolaryngoI.1979;1:57-79.
76. Pryse-Phillips W. Disturbances in the sense of smell in psychiatric patients. Proc Roy Soc Med. 1975;68:472-4
77. Doty RL. A review of olfactory dysfunctions in man. Am J OtolaryngoI. 1979;1:57-79.
78. Bradley R.M., Stern I.B., The development of the human taste bud during the foetal period. J. Acat. 1980;130(1): 25-32
79. Richard L. Doty. Disturbances of Smell and Taste. Approach to Common Neurological problems. 2003;197-204
80. Altuğ, T., Ova, G., Demirağ, K. ve Kurtcan Ü. (1995) Gıda Kalite Kontrolü. Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova-İzmir, s:156.
81. Güney G, Çamoğlu N, Yıldız F, Erkoç F. Tat Duyusu, Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Ankara. 15. Altuğ, T. (1993) Duyusal Test Teknikleri. E. Ü. Mühendislik Fakültesi Ders Kitapları Yayın No:28, I. Baskı, İzmir, 2010:56
82. Amato MP, Zipli V, Portaccio E. Multiple Sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. J Neurol Sci. 2006;245 (1-2):41-46
83. Jongen PJ1, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Minerva Med. 2012 Apr;103(2):73-96.
84. Deloire MS1, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, Barroso B, Ouallet JC, Pachai C, Galliaud E, Petry KG, Dousset V, Fabrigoule C, Brochet B. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Apr;76(4):519-26.
85. Karataş S. Koçer B. İrkeç C. Kognitif Nörobilimler: Multipl Sklerozda Bilişsel Bozukluklar ve Tedavisi. 2008. Nobel yayıncılık.
86. Zarei M, Chandran, Compston A, et al. Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(7):872-877
87. Arnett PA, Rao SM, Hussain, et al. Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. Neurology. 1996; 47(2): 576-578

88. Hillary F, Genova H, Chiaravalotti N, et al. Prefrontal Modulation of Working Memory Performance in Brain Injury and Disease. *Human Brain Mapping*. 2006;27:837-847
89. Demaree HA, Deluca J, Gaudino E, Diamond B. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis.: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:661-663
90. Mesulam M. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. 2004. Yelkovan Yayıncılık.
91. Audoin, D. Ibarrola, J.P. Ranjeva, et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum. Brain Mapp*. 2003;20:51-58.
92. C. Mainero, F. Caramia, C. Pozzilli, et al. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2004;21:858-867.
93. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, et al. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004; Jun: 26(4):550-562.
94. Demaree HA, Deluca J, Gaudino E, Diamond B. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67;661-663
95. Mesulam M. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin ilkeleri. 2004. Yelkovan Yayıncılık.
96. DeLuca J, Christodoulou C, Diamond BJ, et al. Working memory deficits in chronic fatigue syndrome: differentiating between speed and accuracy of information processing. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004 b;10:101-109.
97. Hillary F, Genova H, Chiaravalloti N, et al. Prefrontal Modulation of Working Memory Performance in Brain Injury and Disease. *Human Brain Mapping*. 2006;27:837-847
98. Amato MP, Ponzani G, Siracusa g, et al. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. 2001; 58 (10):1602-1606.
99. Ferraro D, Simone AM, Merelli E. Isolated progressive cognitive impairment and depression in a patient with neuroradiological features suggestive of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2011;32(4):695-7.

100. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2007;64(8):1157-1161
101. Rao SM, Grafman J, DiGuilio D, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychology* 1993;7:364-374.
102. De Luca J, Gaudino EA, Diamond BJ, et al. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1998;20:376-390.
103. Benedict RH, Morrow SA, Weinstock Guttman B, et al. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010;16:829-835
104. Olek MJ. Epidemiology and clinical features of multiple sclerosis in adults. *Uptodate.com.*2011.
105. Özakbaş S. Multipl Sklerozda Özür lülüğ ün Değ erlendirilmesi. *Nöropsikiyatri Arş ivi Dergisi.* 2008; 45 (özel sayı):6-9.
106. Gottfried JA. Smell: Central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol.* 2006;63:44-69
107. Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Schoepf V, Kleemann AM, et al. Reduced olfactory function in subjects with depressive symptoms. 2007;102(1-3):101-108
108. Doty C, Li Mannon LJ, et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis *N Engl J Med* 1997; 336:1918-1919
109. Schmidt FA, Fleiner F, Harms L, Bohner G, Erb K, Ludemann L, et al. Pathologische Veränderungen der Chemosensorik mittels Kernspintomografie bei Multipler Sklerose-eine MRT-Studie. 2011; 183(6):531-5
110. Schmidt FA, Goktas O, Harms L, Bohner G, Erb K, Dahislett B, et al. Structural correlates of taste and smell loss in encephalitis disseminate. *PLoS One* 2011; 6(5):19702
111. Erb-Eigner K, Bohner G, Goektas O, Harms L, Holinski F, Dahlslett B, Dommes E, Asbach P, Lüdemann L6 . Tract-based spatial statistics of the olfactory brain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014;15;346(1-2):235-40.
112. Richard L. Doty, Cheng Li, Lois J. Mannon, David M. Yousem Olfactory dysfunction in Multiple Sclerosis. Relation to plaque load in inferior frontal and temporal lobes. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;855:781-6.

113. Foerster G, Damm M, Gudziol H, et al. Testing the sense of taste using validated procedures. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2004; 98:283-285.
114. Hummel T. Retronasal perception of odors. *Chem Biodivers*. 2008 ; 853-861
115. Landis BN, Scheibe M, Weber C, Berger R, Bramerson A, Bende M et al. Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. *J Neurol* 2010; 257:1303-1308
116. C H Hawkes, B C Shephard, G Kobal. Assessment of olfaction in multiple sclerosis: evidence of dysfunction by olfactory evoked response and identification tests. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Aug;63(2):145-51.
117. Franca Fleiner, Sarah Bettina Dahlslett, Felix Schmidt, Lutz Harms, Oender Goektas. Olfactory and gustatory function in patients with multiple sclerosis. *Am J Rhinol Allergy* 24, 2010; 93-97
118. S B Dashlett, O Goektas, F Schimidt, Lutz Harms, Heidi Olze, F Fleiner. Pstchophysiological and electrophysiological testing of olfactory and gustatory function in patients with multiple scleoris. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:1163-1169
119. Lutterotti A, Vedovello M, Reindl M et al. Olfactory threshold is impaired in early, active multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2011;17(8):964-969
120. Silva A M, Santos E, Moreira et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: association with secondary progression. *Multiple Sclerosis Journal* 2012;18(5):616-621.
121. Foley JF, Brandes DW. Redefining functionality and treatment efficacy in multiple sclerosis. *3* 2009; 72:1-11.
122. Pollatos O, Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Schoepf V, Kleemann AM, et al. Reduced olfactory function in subjects with depressive symptoms. 2007;102(1-3):101-108
123. Pause BM, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 2001;35:271-277.
124. Zivadinov R, Zorzon M, Monti Bragadin LV, Pagliaro G, Gazzato G,. Olfactory loss in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*.2009;168(2):127-130.

EKLER

EK1. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

1. DEPRESE DUYGUDURUM

(Keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik)

- Son 7 gün içerisinde moraliniz nasıldı?
- Kendinizi çöküntüde veya kötü hissediyor muydunuz?
- Kederlilik, umutsuzluğunuz var mıydı?
- Son 7 gün içinde ne kadar süreyle kendinizi böyle hissettiniz? Her gün? Bütün gün?
- Hiç ağlıyor muydunuz?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hastanın her zamankinden daha çökkün olduğuna tam olarak emin olunamıyor.

2= HAFİF

Hasta bu duygularını sözel olarak kendiliğinden ifade ediyor. Ağlama eğilimleri var.

3= ORTA

Hastanın bu hali yüz mimikleri, duruşu ve sesinden açıkça anlaşılıyor. Görüşmede ağlayabilir.

4= AĞIR

Hastanın bu duygularını sözlü veya sözsüz olarak ifade ettiği görüşmeye hakim. Hastanın dikkati başka yöne çekilemiyor.

2. İŞ VE ETKİNLİKLER

(Hasta ilk görüşmede hastanede yatmaktaysa 4 puan işaretlenir. Takip görüşmelerinde hastanede olsa bile bulgularında düzelme varsa diğerleri gibi değerlendirilir)

- Son 7 gün içerisinde zamanınızı nasıl geçiriyordunuz (iş dışı zamanlarda)?
- Bunları ilgi duyarak mı, yapmak zorunda olduğunuz için mi yaptınız?
- Eskiden yapıp da şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı?
- Hevesle beklediğiniz herhangi bir şey var mı? (TAKİPTE: İlginiz eski normal haline döndü mü?)

0= Normal iş etkinlikleri.

1= Hasta işi ve/veya iş dışı ilgi alanlarıyla ilgili yetersizlik duygularını ifade eder, motivasyon eksikliğini belli eder. Bütün bunlara karşın işini belirgin bir aksama görülmeden yapabilmektedir.

2= İşine ve iş dışı alanlara karşı belirgin motivasyon eksikliği vardır. Çalışma kapasitesi azalmıştır. Eski çalışma hızına ulaşamaz. Bazı günler işe gitmez veya işten erken ayrılmaya çalışır. İş yerinde veya evde yapılması gereken işlerle veya başka işlere karşı kayıtsızlığı, aile ve iş arkadaşları tarafından belirtilir veya bunları kendisi ifade eder. Yatan hastalarda: Tüm gün hastası ise gündüz hastası konumuna geçebilir durumdadır. Evde veya hastanede günlük etkinliklere 3-4 saat katılmaktadır.

3= Hastanın işine ayırdığı zaman ileri derecede azalmış, verimi belirgin derecede düşmüştür. Çalışamayacağı için rapor verilmesi gerekmektedir. Yatan hastalar servis etkinliklerine 3. saatten az katılmaktadır.

4= Hastalığından dolayı kesinlikle çalışamaz durumdadır. Hastanede yatan hastalar servis işlerini yardımsız yapamaz ya da yapsa bile bunlar dışında etkinliği yoktur.

3. GENİTAL BELİRTİLER (CİNSEL İLGI)

(Bu konuda bilgi alınmazsa 0 işaretlenmelidir. Adet düzensizlikleri burada belirtilmelidir ve 2 işaretlenir.)
(Örneğin libido kaybı, menstrüel bozukluk gibi)

- Son 7 gün içerisinde cinsel isteğiniz nasıldı? (Cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, cinsel isteğinizi soruyorum, bu konuyu ne kadar düşünüyorsunuz?)
- Cinsel isteğinizde bir değişiklik oldu mu? (Çökkün olmadığınız döneme göre)
- Cinsellik sıkça düşündüğünüz bir konu mu? Hayır ise: Bu sizin için farklı bir durum mu?

0= Cinsel ilgi her zamanki gibi.

1= Şüpheli veya hafif azalmış cinsel ilgi ve zevk.

2= Cinsel ilgide açık azalma

Erkeklerde sıklıkla fonksiyonel impotans, kadınlarda uyarılma eksikliği veya açık iğrenme duyguları, adet düzensizlikleri.

5. ERKEN UYKUSUZLUK (UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ)

- Geçtiğimiz hafta boyunca uykunuz nasıldı?
- Geceleri uykuya dalmakta zorluk çektiniz mi? (Yatağa yattıktan sonra, uykuya dalmanız ne kadar süre alıyordu?)
- Son 7 gün içinde kaç gece uykuya dalmakta güçlük çektiniz.

4. SOMATİK BELİRTİLER (GASTROİNTESİTAL)

(Hasta ilk görüşmede hastanede yatmaktaysa 4 puan işaretlenir. Takip görüşmelerinde hastanede olsa bile bulgularında düzelme varsa diğerleri gibi değerlendirilir)

Anksiyetenin GIS belirtileri, örneğin midesinde kelebekler pır pır etmektedir vb. hipokondriyaklık başlığı altında ele alınması gereken nihilistik sanrılardan, örn. barsaklarında haftalardır hareket yok - ayırt edilmelidir. Aşırı yemek yemek anksiyete bulgusudur.

- Son 7 gün içerisinde iştahınız nasıldı? (Her zamanki iştahınızla karşılaştırdığınızda nasıl?)
- Yemek için kendinizi zorlamak zorunda kaldınız mı?
- Çevrenizdeki insanlar yemeniz için ısrar etmek zorunda kaldı mı?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

İştahsız, kendi kendine yemek yiyor, ama yediklerinde tat yok, bazen kabız.

2= VAR

Yemek alımı azalmış. Hastanın yemek yemesi için teşvik edilmesi gerekiyor. Kural olarak kabız. Laksatif gereksinimi duyuyor, ancak bundan fayda görmüyor.

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hasta, son üç gecedan en az birinde uykuya dalmadan önceki yarım saat, yatakta uyanık kalmıştır.

2= VAR

Hasta son üç gece yatakta yarım saatten fazla uyanık kalmıştır.

6. ORTA UYKUSUZLUK (UYKUYU SÜRDÜRME GÜÇLÜĞÜ)

(Hasta gece yarısı ile saat 05:00 arasında bir veya birden fazla uyanıyor mu? Eğer idrar yapmak içinse ve ardından hemen uykuya dalıyorsa 0 işaretlenir.)

- Son 7 gün boyunca gece yarısı uyanıyor muydunuz? EVET ise: Yataktan kalkıyor musunuz?
- Kalkınca ne yaparsınız? (Sadece banyoya, tuvalete mi gidersiniz?) Peki yatağa döndüğünüzde hemen uyuyabiliyor musunuz?
- Bazı geceler uykunuzun rahatsız ve huzursuz olduğunu hissettiniz mi?

0= YOK
1= ŞÜPHELİ

Hasta son 3 gecede 1 veya 2 kere gece boyu uykusuzluktan, huzursuzluktan yakınır.

2= VAR

Her gece en az bir kere uyanırsa veya son üç geceden herhangi birinde tuvalet gereksinimi dışında yataktan kalkarsa.

7. GECE UYKUSUZLUK (ERKEN UYANMA)

(Hasta planladığından ya da koşullarının gerektirdiğinden 1 saat önce veya daha erken uyanır.)

- Son 7 gün içerisinde sabahlan en geç olarak ne zaman uyanıyordunuz? ERKEN ise: Saatin alarmıyla mı, yoksa kendi kendinize mi uyanıyordunuz?
- Genellikle ne zaman uyanırsınız (yani, bu çökkün durumunuz ortaya çıkmadan önce)?

0= YOK
1= ŞÜPHELİ

Uyarı ama tekrar uykuya dalar.

2= VAR

Sürekli erken uyanır ve bir daha uyuyamaz.

8. GENEL BEDENSEL BELİRTİLER

(Yorgunluk, bitkinlik, enerji kaybı gibi duygular. Genel kas ağrıları)

- Son 7 gün içerisinde gücünüz-kuvvetiniz nasıldı?
- Her zaman yorgun muydunuz?
- Bu hafta hiç sırt ağrınız, baş ağrısı ya da adale ağrınız oldu mu?
- Bu hafta kol ve bacaklarınızda, sırtınızda veya başınızda herhangi bir ağırlık hissettiniz mi?

0= YOK
1= ŞÜPHELİ

Çok hafif kas yorgunluğu ve diğer bedensel rahatsızlıklar.

2= VAR

Açıkça veya sürekli yorgunluk, bitkinlik, herhangi bir kesin yakınma.

9. SUÇLULUK DUYGULARI

- Son 7 gün içerisinde, özellikle, bazı şeyleri yanlış yaptığınız veya insanları hayal kırıklığına uğrattığınızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz?
EVET ise: Bu düşünceleriniz nelerdi?
- Yaptığınız ya da yapamadığınız herhangi bir şey için suçluluk hissediyor muydunuz?
- Bu rahatsızlığı (çöküntüyü) bir şekilde kendi başınıza kendinizin getirdiğini düşündünüz mü?
- Hasta olmakla cezalandırılmış gibi hissediyor muydunuz?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hastalığı sırasında ailesine yük olduğunu, ailesini ve arkadaşlarını hayal kırıklığına uğrattığını ve / veya onları ihmal ettiğini düşünüyor.

2= HAFİF

Hastalığı öncesinde olay ve durumlarla ilgili suçluluk duyguları var. Örneğin geçmişteki küçük ihmalkarlıkları veya hataları, görevini yapmamış olma duygusu, başkalarına zarar verdiği düşüncesi.

3= ORTA

Hastalığı yüzünden çektikleri kendisine verilmiş bir cezadır. Hasta bu duygusunun temelsiz olduğunu farkedebileceği sürece 3 işaretlenmelidir.

4= AĞIR

Suçlulukla ilgili varsanılar. Suçluluk duyguları yerleşmiştir ve her türlü karşı görüşe direnir. Hatta suçlayan, tehdit eden sesler işitebilir veya benzeri temalarda görsel varsanılar tanımlayabilir.

10. İNTİHAR

(İlk puanlamada herhangi bir intihar girişimi 4 puan olarak değerlendirilmelidir. İzleme değerlendirmelerinde bu dikkate alınmaz.)

- Geçen hafta içerisinde hiç hayatın yaşamaya değer olmadığı şeklinde düşünceleriniz oldu mu?
- Geçen hafta içerisinde ölssem daha iyi diye düşündüğünüz oldu mu?
- Peki ya kendinize zarar verme veya hatta kendinizi öldürmeyle ilgili bir planınız oldu mu?
EVET ise: Neler düşündünüz?
- Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hayatın yaşamaya değmediğini düşünür ama ölssem isteğiyle ilgili bir düşüncesi yoktur.

2= HAFİF

Ölüm isteğinden söz eder, ancak kendisini öldürmekle ilgili planları yoktur.

3= ORTA

İntihar düşünceleri, planları, intihara yönelik hareketler. Hastanın intihar etme olasılığı vardır.

4= AĞIR

Hasta önceki günlerde intihar girişiminde bulunmuştur. Herhangi bir intihar girişimi, ani bir kararı takip etse de 4 işaretlenmelidir.

11. RUHSAL ANKSİYETE

(Gerginlik, tedirginlik, güvensizlik duygulan, nedensiz korku, kaygı, tasalanma, irritabilite)

- Son 7 gün içerisinde kendinizi özellikle gergin veya sinirli hissediyor muydunuz?
- Normalde kaygılanmayacağınız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandınız mı? Bunlar günlük hayatınızı etkiledi mi? EVET ise: Örneğin ne gibi?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hastanın her zamanki halinden daha gergin, güvensiz olduğu şüpheli.

2= HAFİF

Hasta anksiyetesini açık bir şekilde anlatıyor ve bunu kontrol etmekteki güçlüğünü ifade ediyor. Ancak kaygıları önemsiz konulardadır ve günlük hayatı etkilemez.

3= ORTA

Hasta önemli konularda olabilecek kötü olaylar konusunda kaygı duymaktadır. Zaman zaman anksiyetesini kontrol edemez ve paniğe kapılır. Günlük hayatı etkilemektedir. Yüz ifadesinden endişesi gözlenir.

4= AĞIR

Hasta daha sorulmadan korkulannı anlatır. Bunlar sık sık gelmekte ve hastanın günlük hayatını belirgin biçimde etkilemektedir.

12. BEDENSEL ANKSİYETE

Anksiyetelerin fizyolojik eşlik edenleri, örneğin:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal, kramplar, geğirme.

Kardiyovasküler: Kalp çarpıntısı, baş ağrıları.

Solunum: Aşırı nefes alma, iç çekme, sık sık idrara çıkma, terleme.

- Son 7 gün içerisinde aşağıdaki bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? (Listeyi oku, her birinden sonra cevap için durakla.)
 - Geçen hafta bu şeyler sizi ne kadar rahatsız ediyordu? (Ne kadar kötüydü, ne kadar zaman ve ne sıklıkta bunlar vardı?)
- NOT:** Açık bir şekilde ilaca bağlı ise -örneğin, imipramine bağlı ağız kuruluğu- derecelendirmeyiniz.

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hasta ara ara sindirim sistemi ile ilgili yandaki belirtiler, terleme ve titreme gibi hafif belirtileri farketmektedir. Ancak bunları çok açık şekilde tanımlamaz.

2= HAFİF

Belirtiler hasta tarafından açık bir şekilde tanımlanmaktadır. Zaman zaman olmaktadır. Günlük yaşamı engellemez.

3= ORTA

Belirgin ve hastada ciddi endişe yaratır. Zaman zaman günlük yaşamı etkiler.

4= AĞIR

Anksiyetenin birçok fizyolojik belirtisini birarada tarif eder. Bunlar kalıcıdır ve hastanın günlük yaşamını belirgin biçimde etkilemektedir.

13. HİPOKONDRIYAZİS

(Bedensel hastalık yokluğunda vücut belirtileriyle kuruntulanma. Hipokondriyak kişilik eğilimleri ayrı tutulmalıdır.)

- Son 7 gün içerisinde, düşünceleriniz ne kadar vücut sağlığınız veya vücudunuzun nasıl çalıştığı üzerinde toplanmıştır? (Normal düşüncenize kıyasla)
- Bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok şikayet eder miydiniz?
- Aslında kendi başınıza yapabileceğiniz şeyler için başkalarından yardım istediniz mi? EVET ise: Örneğin ne gibi? Bu ne sıklıkta oldu?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Vücut belirtileri ve işlevleri ile normalden biraz daha fazla ilgili.

2= HAFİF

Fizik sağlığı konusunda açık kaygıları var. Sürekli sağlığı ile ilgileniyor.

3= ORTA

Hasta bütün belirtilerini açıklayacak bir hastalığı olduğuna inanmaktadır (beyin tümörü, kanser vb.) Hasta böyle bir hastalığı olmadığına kısa bir süre için ikna edilebilir.

4= AĞIR

Kuruntulanması paranoid boyutlara ulaşmıştır. Hipokondriyak sanrıları nihilistik bir karakter taşır (içi çürümektedir, barsakları tıkanmıştır vb.). Hasta ikna edilemez.

14. İÇGÖRÜ (İÇGÖRÜ KAYBI)

GÖZLEM ESASTIR

- Hastalığınızı nasıl değerlendiriyorsunuz?
- Hastalığınızı neye bağlıyorsunuz?

0= Hasta depresif belirtilerinin varlığını veya bir sinir hastalığı olduğunu kabul eder.

1= Hasta olduğunu kabul eder ancak bunu ilgisiz şeylere (kötü hava, iklim, aşırı çalışma gibi) bağlar.

2= Hasta olduğunu kabul etmez. Sanrıları olan hastalar, tanım olarak içgörülerini kaybetmişlerdir.

15. RETARDASYON

(Düşünce ve konuşmada yavaşlama, hareketlerde azalma, dikkatini toplayamama, mimiklerinde konuşmaya eşlik eden el-kol hareketlerinde azalma.)

GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANARAK DERECELENDİRİN

- Konuşmanız her zamanki hızında mı?

0= Normal konuşma ve motor etkinlik. Buna eşlik eden yüz mimikleri.

1= Konuşma hızı hafif veya şüpheli olarak yavaşlamış. Hareketleri yavaşlamış olabilir.

2= Konuşma hızı belirgin olarak yavaşlamıştır. Duraklamalar vardır. Yüz mimikleri azalmıştır.

3= Görüşme kısa yanıtlar, uzun duraksamalar nedeniyle açık bir şekilde uzamakta, zor tamamlanmaktadır. Bütün hareketler ileri derecede yavaşlamıştır.

4= Görüşme tamamlanamaz. Stupor.

**16. AJİTASYON (HUZURSUZLUK)
GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANARAK
DERECELENDİRİN**

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Belli belirsiz bir huzursuzluk vardır. Konuşurken oturuş şeklini değiştirmek, başını kaşımak gibi

2= HAFİF

Elleriyle oynar, otururken sürekli pozisyon değiştirir. Yatan hastalarda huzursuzluk gözlenir, ara ara koridorda tur atarlar.

3= ORTA

Hasta görüşme süresince oturamaz. Yatan hastalar sürekli koridorda dolaşır.

4= AĞIR

Sürekli hareket halinde, elbisesini çekiştiriyor, saçlarını yoluyor vb. Görüşmeyi sürdürmek zor.

17. KİLO KAYBI (ZAYIFLAMA)

(Mümkün olduğunca nesnel bilgi almaya çalışmalı, bu yapılamazsa tahminde tutucu davranarak mümkün olan en düşük puan işaretlenmelidir. Hastanın giysilerinin bolluğu sorulabilir. Hasta zayıflama diyeti yapıyorsa, daha önce yaptığı diyetlerin sonuçları araştırılmalıdır. Bazı hastalar aşırı yemek yedikleri için kilo alırlar; 0 işaretlenmeli ve sonraki değerlendirmeler için not edilmelidir.)

- Bu çöküntü başladığından beri kilo kaybettiniz mi?
EVET ise: Ne kadar?
EMİN DEĞİL ise:
- Giyeceklerinizin size bol gelmeye başladığını düşündünüz mü?
TAKİPTE: Hiç geri kilo aldınız mı?

0= Kilo kaybı yok

1= İlk değerlendirmede 1-2.5 kg kayıp. Takip değerlendirmelerinde haftada 0.5 kg kayıp.

2= İlk değerlendirmede 3 kg'dan fazla kayıp. Takip değerlendirmesinde haftada 1 kg veya daha fazla kayıp.

Hamilton Değerlendirme Ölçeği

1. Depresif ruh hali (Keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik)	0. Yok 1. Yalnızca soruları cevaplariken anlaşılıyor. 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor. 3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor. 4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.
2. Suçluluk duyguları	0. Yok 1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor. 2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor. 3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları. 4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.
3. İntihar	0. Yok 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor. 3. İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor. 4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).
4. Uykuya dalamamak	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi. 2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor.
5. Geceyarısı uyanmak	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi. 2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).
6. Sabah erken uyanmak	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor. 2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. Çalışma ve aktiviteler	<p>0. Herhangi bir sorunu yok.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.
8. Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)	<p>0. Düşünceleri ve konuşması normal.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor4. Tam stuporda.
9. Ajitasyon	<p>0.Yok.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.
10. Psikik anksiyete	<p>0. Herhangi bir sorun yok.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sübjektif gerilim ve iritabilite.2. Küçük şeylere üzülüyor.3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.4. Korkulannı daha sorulmadan anlatıyor.
11. Somatik anksiyete	<p>0.Yok.</p> <p><u>Anksiyeteyle eşlik eden fizyolojik sorunlar:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Hafif Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme2. İlimli Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı3. Şiddetli Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme4. Çok şiddetli Sık idrara çıkma Terleme

12. Somatik semptomlar Gastrointestinal	0. Yok. 1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.
13. Somatik semptomlar Genel	0. Yok. 1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma. 2. Herhangi bir kişinin şikayeti 2 puanla değerlendirilir.
14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)	0. Yok. 1. Hafif. 2. Şiddetli. 3. Anlaşılmadı.
15. Hipokondriyaklık	0. Yok. 1. Kuruntulu 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda. 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriyaklık delüzyonları.
16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)	A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları) 0. Kilo kaybı yok. 1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama. 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı. B. Psikiyatrisi tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde 0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama. 1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.
17. Durumu hakkında görüşü	0. Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde. 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklim, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK 2. Modifiye Yorgunluk Etki Skalası

Ad-Soyad :

MYES-1

Tarih:

MODİFİYE YORGUNLUK ETKİ SKALASI

Aşağıda yazılı ifadeler yorgunluğun bir insanı nasıl etkilediğini tanımlar. Yorgunluk pek çok insanın zaman zaman hissedebileceği fiziksel bitkinlik ve enerji eksikliği hissidir. Multipl Skleroz gibi hastalıklarda yorgunluk daha sık hissedilebilir ve hayatı daha çok etkileyebilir. Lütfen aşağıdaki her cümleyi dikkatlice okuyunuz ve geçtiğimiz 4 hafta içerisinde yorgunlukla ilgili sizi en iyi anlatan cümlenin yanındaki numarayı yuvarlak içine alınız. Lütfen her soruyu cevaplandırınız.

Yorgunluğum nedeniyle geçtiğimiz 4 hafta içerisinde

	Asla	Nadiren	Bazen	Sık sık	Hemen her zaman
<u>1-Daha az canlıydım.</u>	0	1	2	3	4
<u>2-Uzun süre dikkatimi toplamakta güçlük çekiyordum.</u>	0	1	2	3	4
<u>3-Apaçık düşünemiyordum.</u>	0	1	2	3	4
<u>4- Daha sakardım ve koordinasyonumu daha zor sağlıyordum.</u>	0	1	2	3	4
<u>5- Dalgındım.</u>	0	1	2	3	4
<u>6-Fiziksel aktivitelerim için kendimi zorlamam gerekiyordu.</u>	0	1	2	3	4
<u>7-Fiziksel çaba gerektiren şeyleri yapmak için daha az istekliydim.</u>	0	1	2	3	4
<u>8- Sosyal etkinliklere katılmak için daha az istekliydim.</u>	0	1	2	3	4

Yorgunluğum nedeniyle geçtiğimiz 4 hafta içerisinde

	Asla	Nadiren	Bazen	Sık sık	Hemen her zaman
9-Evden uzaktaki şeyleri yapabileme becerim sınırlıydı.	0	1	2	3	4
10-Fiziksel gücümü uzun süre korumakta zorlanıyordum.	0	1	2	3	4
11-Karar vermekte güçlük çekiyordum.	0	1	2	3	4
12-Zihinsel çaba gerektiren herhangi bir şeyi yapmakta daha az istekliydim.	0	1	2	3	4
13-Kaslarımda kuvvetsizlik hissediyordum.	0	1	2	3	4
14- Fiziksel olarak kendimi iyi hissetmiyordum.	0	1	2	3	4
15- Zihinsel çaba gerektiren herhangi bir işi tamamlamakta zorlanıyordum.	0	1	2	3	4
16-Evde ya da işte düşüncelerimi toparlamakta güçlük çekiyordum.	0	1	2	3	4
17- Fiziksel çaba gerektiren herhangi bir işi tamamlamakta zorlanıyordum.	0	1	2	3	4
18-Düşüncelerim yavaşlamıştı.	0	1	2	3	4
19- Konsantre olmakta zorlanıyordum.	0	1	2	3	4

Yorgunluğum nedeniyle geçtiğimiz 4 hafta içerisinde

	Asla	Nadiren	Bazen	Sık sık	Hemen her zaman
20-Fiziksel aktivitelerimi kısıtladım.	0	1	2	3	4
21-Daha sık ya da daha uzun süre dinlenmem gerekiyordu.	0	1	2	3	4

EK 3. EDSS (Expanded Disability Status Scale) Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi

EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE) GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECESİ

- 0 : Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)
- 0.5 : Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu (örn. 1. derece – serebral 1.derece hariç)
- 1.0 : Özürlülük yok, birden fazla FS' de minimal bulgu (1. dereceden fazla – serebral 1. derece hariç)
- 2.0 : Bir FS' de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).
- 2.5 : iki FS' de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1).
- 3.0 : Bir FS' de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS' de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulatuar hasta.
- 3.5 : Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya bes FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)
- 4.0 : Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir FS' de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.
- 4.5 : Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- 5.0 : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS esdeğeri tek başına bir FS' de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 5.5 : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük 23 günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS esdeğerleri bir FS' de tek başına 5. derece, diğerleri 0 veya 1;

ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini asan kombinasyonları)

- 6.0 :Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

- 6.5 : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir. (FS esdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

- 7.0 : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS esdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

- 7.5 : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır;

tekerlekli sandalyeye geçiste yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS esdeğerleri 4. derece bozukluk içeren birden fazla FS)

- 8.0 : Esas olarak yataga ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS esdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

- 8,5 : Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS esdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

- 9.0 : Ümitsizce yataga bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS esdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)

- 9.5 : Tümüyle ümitsiz, yataga bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma yeme bozulmuştur. (FS esdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)

- 10.0 : MS'e bağlı ölüm

EK 4. PASAT Test Formu

PASAT - Form A

Name _____ Date _____

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

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

Total Correct (raw) = _____ Percent Correct = _____

PRACTICE	3+8	2	7	9	1	8	5	2	6	4
	11__	10__	9__	16__	10__	9__	13__	7__	8__	10__

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

Total Correct (raw) = _____ Percent Correct = _____

EK 5. SDMT

KEY

(÷	┌	Γ	┐	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(┐	÷	(┌	>	÷	Γ	(>	÷	(>	(÷

Γ	>	(÷	┐	>	┌	Γ	(÷	>	÷	Γ	┌)

Γ	┐	+)	(┌	+	Γ)	┐	÷	÷	┌	Γ	+

÷	Γ	┐	(>	Γ	(┐	>	+	÷)	┌	>	Γ

÷	┐)	┌	>	+	Γ	┐	÷	┌	+	÷	÷)	(

>	÷	+	÷	┌	>	Γ	÷	(+	÷	┐	>)	Γ

÷)	+	÷	┌	+)	┐	(÷	÷	(Γ	┌	>

┐	÷	(>	Γ	÷	(>	÷	+	┌	┐	Γ)	÷

EK 6. SBST

T. C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI
SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (SBST)
(A Listesi)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
Davul		Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
																Top.Hat :

DUVAR	AY
DAVUL	AYVA
ZURNA	GÜNEŞ
ZİL	TARLA
KAPI	ÇİFTÇİ
PENCERE	ÇİFTLİK
PERDE	BOĞAZ
ÇAY	BURUN
KAHVE	KULAK
KAHVALTI	HİNDİ
ODUN	TAVUK
OKUL	HENDEK
ÖĞRETMEN	RESİM
ABLA	RENK
ANNE	REKLAM
BABA	ODA
AĞAÇ	EL
ÇİÇEK	EV
BAHÇE	DENİZ
ŞARAP	NEHİR
ŞAPKA	DERE
KASKET	

SBST Puanları	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanıma	
TOPLAM Hatırlama	
USB Yanlış Puanı	

EK 7. BVMTR

