



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
SERUM HOMOSİSTEİN DÜZEYİNİN
KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuba YAZICI

SAMSUN 2013

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA SERUM HOMOSİSTEİN DÜZEYİNİN
KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Tuba YAZICI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Musa Kazım ONAR

SAMSUN 2013

ÖNSÖZ

Bana her konuda destek olan ve tezimin tasarımı ve hazırlanmasında büyük emeği geçen Sayın Prof. Dr. Musa Kazım Onar' a ve Sayın Doç. Dr Murat Terzi' ye, tezimin istatistik verilerinin hazırlanmasındaki emek ve hoşgörülerini nedeni ile Halk Sağlığı Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Tevfik Sünter ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Hoşgörüsü, adaletli ve babacan tavırlarıyla desteğini benden esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Musa Kazım Onar başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Gülten Tunalı, Prof. Dr. Taner Özbenli, Prof. Dr. Dursun Aygün, Prof. Dr. Hacer Erdem Tilki, Doç. Dr. Nilgün Cengiz, Doç. Dr. Hüseyin Alparıslan Şahin, Doç. Dr. Kemal Balcı, Doç. Dr. Hande Türker, Doç. Dr. Ayşe Oytun Bayrak, Doç. Dr. Murat Terzi ve Doç. Dr. Levent Güngör'e, rotasyon eğitimlerimde değerli bilgilerinden yararlandığım hocalarıma ve ekiplerine, benim için her biri bir kardeş kadar değerli ve yakın olan birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, özellikle Sevgi Kadiroğlu, Cuma Akyol, Murat Bütüner ve Emine Erişgin başta olmak üzere asistanlık hayatım boyunca hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen servisimizin ve polikliniğimizin tüm sağlık personeline, hayatta en büyük destekçilerim, sevgi ve özverileri ile her zaman yanımda olan, her yönleriyle örnek aldığım ve onların çocukları olmaktan daima gurur duyduğum ve canımdan çok sevdiğim değerli babam Dr. Abdülaziz Gül ve annem Asiye Gül'e, benim için ne kadar değerli olduklarını anlatmaya kelimelerin bile yetemeyeceği biricik kardeşlerim Taha Eren, Nisa ve Kutluhan Furkan Gül'e, zorlu ve stresli bitirme sürecim boyunca her türlü destekleriyle yanımda olan büyükbabam, büyükbabam ve halalarım ve benim için bir eşten öte dayanağım, dostum ve hayat arkadaşım olan sevgili eşim Tuncay Yazıcı' ya sonsuz teşekkürler. İyi ki varsınız...

Dr. Tuba YAZICI

Ocak 2013

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2. ETİYOLOJİ.....	2
2.3. İMMUNOPATOGENEZ	4
2.4. KLİNİK SEYİR.....	5
2.4.1. Relaps ve remisyonlar ile giden MS (RRMS)	6
2.4.2. Primer progresif MS (PPMS).....	6
2.4.3. Sekonder progresif MS (SPMS)	6
2.4.4. Relapsing progresif MS (RPMS).....	6
2.4.5. Benign MS	6
2.5. KLİNİK SEMPTOM VE BULGULAR	7
2.5.1. Duyusal Semptom ve Bulgular	7
2.5.2. Motor Semptom ve Bulgular	8
2.5.3. Görsel Semptom ve Bulgular.....	8
2.5.4. Serebellar Semptom ve Bulgular.....	9
2.5.5. Kranial Sinirlerin Tutulumu	9
2.5.6. Mesane Fonksiyonları.....	9
2.5.7. Bağırsak Fonksiyonları.....	9
2.5.8. Cinsel Fonksiyonlar	10
2.5.9.Yorgunluk	10
2.5.10. Kognitif Bozukluklar	10
2.5.11. Depresyon ve Duygudurum Bozuklukları.....	10
2.5.12. Ağrı.....	11
2.5.13. Epileptik Nöbetler.....	11
2.6. TANI	11

2.7. TEDAVİ	13
2.7.1. Atak Tedavisi	13
2.7.2. Uzun Süreli Tedaviler	14
2.7.3. Semptomatik Tedavi.....	15
2. 8. MS VE KOGNİTİF İŞLEV BOZUKLUKLARI	16
2.8.1. Kullanılan Testler	19
2.8.1.1. EDSS.....	19
2.8.1.2. Hamilton Depresyon Ölçeği	19
2.8.1.3. STROOP Testi.....	19
2.8.1.4. Benton çizgilerin yönünü belirleme testi (ÇYBT)	21
2.8.1.5. Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT).....	22
2.9. HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI	22
2.9.1. Hiperhomosisteinemi Nedenleri	27
2.10. FOLİK ASİT METABOLİZMASI	28
2.11. B ₁₂ VİTAMİN METABOLİZMASI.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	32
4. İSTATİSTİK ANALİZ.....	35
5. BULGULAR.....	36
6. TARTIŞMA	45
7. SONUÇ	53
8. KAYNAKLAR	55
9.EKLER	66
9.1. GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ (EDSS).....	66
9.2. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ.....	72
9.3. STROOP TESTİ TBAG FORMU	75
9.4. STROOP TEST KARTLARI.....	76
9.5. ÇİZGİ YÖNÜ BELİRLEME TESTİ KAYIT FORMU.....	77
9.6. ÇİZGİ YÖNÜ BELİRLEME TEST KART ÖRNEĞİ.....	78
9.7.PASAT DEĞERLENDİRME FORMU A VE B	79
9.8. MULTIPL SKLEROZ TANI KRİTERLERİ (MCDONALD 2005 VE 2010)....	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
ED S S	: Expanded Disability Status Scale (Multipl sklerozda genişletilmiş özürlülük durumu ölçeği)
GUP	:Görsel uyarılmış potansiyeller
HDÖ	: Hamilton Depresyon Ölçeği
HSV	: Herpes simpleks virüs
HTLV-1	: Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1
IFN	: interferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
KBB	: Kan beyin bariyeri
KIS	: Klinik izole sendrom
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MMP	: Matriks Metalo Proteinazlar
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSFC	: Multiple Sclerosis Functional Composite
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NO	: Nitrik oksit
O2	: Oksijen
OG	: Oligodendrosit
OKB	: Oligoklonal bant

PASAT	: Paced Auditory Serial Additional Test
PPMS	: Primer progresif multipl skleroz
RPMS	: Relapsing progresif multipl skleroz
RRMS	: Relapsing remitting multipl skleroz
SPMS	: Sekonder progresif multipl skleroz
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake Inhibitörleri
SSS	: Santral sinir sistemi
TNF	: Tümör nekroz faktör

TABLO LİSTESİ

TABLO 1. Çalışmada kullanılan nöropsikometrik testler ve değerlendirilen kognitif işlevler

TABLO 2. Plazma homosistein düzeyini arttıran faktörler

TABLO 3. Korelasyon katsayısı “r” için tanım aralıkları

TABLO 4. MS olguları ve kontrol grubundaki bireylerin ÇYBT ve PASAT skorları ortalamalarının karşılaştırılması

TABLO 5. MS olguları ve kontrol grubundaki bireylerin STROOP test skorları ortalamalarının karşılaştırılması

TABLO 6. Homosistein düzeyi yüksek ve normal olan MS olgularına ait verilerin farklı değişkenler açısından birbirleriyle karşılaştırılması ve elde edilen p değerleri

TABLO 7. MS olgularında homosistein düzeyi normal ve yüksek olan grupların EDSS skorları açısından karşılaştırılması

TABLO 8. Homosistein düzeyi yüksek ve normal olan sağlıklı kontrol grubundaki bireylere ait verilerin farklı değişkenler açısından birbirleriyle karşılaştırılması ve elde edilen p değerleri

TABLO 9. MS hastalarında PASAT sonuçları ile diğer parametreler ve nöropsikometrik test sonuçları arasındaki ilişkinin derecesi ve anlamlılık düzeyi

TABLO 10. MS hastalarında ÇYBT sonuçları ile diğer parametreler ve nöropsikometrik test sonuçları arasındaki ilişkinin derecesi ve anlamlılık düzeyi

TABLO 11. MS hastalarında STROOP 1.Kart süre sonuçları ile diğer parametreler ve nöropsikometrik test sonuçları arasındaki ilişkinin derecesi ve anlamlılık düzeyi

TABLO 12. MS hastalarında STROOP 5-1.kart okuma süre farkları ile diğer parametreler ve nöropsikometrik test sonuçları arasındaki ilişkinin derecesi ve anlamlılık düzeyi

TABLO 13. EDSS Ölçeği

TABLO 14. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri (McDonald 2005 gözden geçirilmiş)

TABLO 15. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri (McDonald 2010)

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. MS tedavisinde geçmişte ve günümüzde kullanılan ilaçlar.

ŞEKİL 2. Homosistein ve metiyoninin yapısı

ŞEKİL 3. Homosistein metabolizması

ŞEKİL 4. B₆, B₁₂ vitamini ve folik asit metabolizması

ŞEKİL 5. B₁₂ vitaminin moleküler yapısı

ÖZET

Son yıllarda yapılan çalışmalar homosistein düzeyi ile kognitif fonksiyonların ilişkisine dikkat çekmektedir. Çalışmaların çoğunda yüksek homosistein düzeylerinin Multipl skleroz (MS) hastalarında kognitif bozulma ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, serum homosistein düzeyinin MS hastalarında yükselip yükselmediğinin araştırılması ve bu durumun kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca kan homosistein düzeyinin yüksekliğinin ilişkili olduğu sosyodemografik ve klinik özellikler ve etkilenen kognitif fonksiyonların nöropsikolojik testlerle ortaya konması amaçlanmıştır. Serum homosistein düzeyi yüksekliği ile eş zamanlı olarak vitamin B₁₂ ve folik asit düzeylerindeki değişimlere de bakılmıştır. Relapsing Remitting MS'li (RRMS) 60 olgunun kognitif performansı ve laboratuvar değerleri 30 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldı. Frontal lob faaliyetleri, bilgi işleme hızı, esnekliği ve hesaplama yeteneğinin yanı sıra dikkat ve karmaşık algısal işlevler için vizyospasyal algı ve konstrüksiyon yetileri de değerlendirildi. Bu amaçlarla, Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT) ve Stroop Testi kullanıldı.

Yapılan istatistiksel analizlerde; MS ve sağlıklı kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, eğitim süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Homosistein düzeyleri MS olgularında kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. MS ve kontrol grupları, B₁₂ vitamin ve folik asit düzeyi açısından logaritmik istatistik inceleme ile karşılaştırıldı. Her iki grup arasında B₁₂ vitamin düzeyleri ve folik asit düzeyleri için istatistiksel fark olmadığı saptandı. PASAT, ÇYB ve STROOP testleri değerlendirildi. Test basamaklarının tümü MS grubundaki bireylerde kontrol grubuna göre daha bozuktur. Ayrıca, hem hasta hem de sağlıklı kontrol grubunda homosistein düzeyi yüksek olan bireylerde test basamaklarının tümü için test performansı bozuk olarak saptandı. Yaş, hastalık süresi, EDSS, eğitim düzeyi ve vitamin B₁₂ seviyeleri ile serum homosistein düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Folik asit düzeylerinin homosistein düzeyi yüksek olan hastalarda daha düşük olduğu görüldü. Homosistein yüksekliği olan bireylerde, dikkat ve çalışma belleği değerlendirmesi açısından daha iyi durumda olan hastaların, uygunsuz cevabın inhibisyonu değerlendirmesi için gerekli işlev-

leri daha hızlı yaptığı ve daha az hata yaptıkları görüldü. Görsel ve mekânsal işlevler açısından daha iyi durumda olan hastaların, uygunsuz cevabın inhibisyonu değerlendirmesi için gerekli işlevleri daha hızlı yaptığı, okuma hızının daha yüksek olduğu ve daha az hata yaptıkları saptandı. MS' li hastalarda algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisinin; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğinin bozulduğu belirlendi. Ayrıca, odaklanmış dikkatin ve bilgi işleme hızının da MS 'li hastalarda bozulduğu saptandı.

Sonuç olarak, çalışmada homosistein yüksekliği olan RRMS hastalarında; dikkat, görsel bellek süreçleri, görsel-mekansal işlevler, konstrüksiyon yetisi, planlanma programlama ve yürütücü işlevlerde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde bozulma olduğu ve reaksiyon süresinin uzadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, kognitif bozulma, kan homosistein düzeyleri

ABSTRACT

In recent years, studies draw attention to the relationship between homocysteine levels and cognitive functions. High homocysteine levels were found to be associated with cognitive impairment in patients with multiple sclerosis (MS) in most of the studies.

In this study, we aimed to investigate whether serum homocysteine level was higher in patients with MS, and evaluate the effect of this situation on cognitive functions. In addition, we aimed to determine whether high blood homocysteine level is associated with socio-demographic and clinical features and determine the affected cognitive functions with neuropsychological tests. Also, we looked at changes in the levels of vitamin B12 and folic acid associated with high levels of serum homocysteine levels. Cognitive performance, and laboratory values of 60 cases with Relapsing-remitting MS (RRMS) patient, and 30 healthy volunteers were compared. The frontal lobe activities, information processing speed, flexibility, and the ability of the calculation, as well as cognitive functions of attention and visuospatial perception and construction of complex skills were also evaluated. For these purposes, Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Line Orientation Test (LOT) and Stroop Test were used.

In the statistical analysis, no significant difference was observed in terms of education, age and, gender between MS and healthy control groups. Homocysteine levels were significantly higher in MS patients than the control group. MS and control groups were compared with logarithmic statistical analysis in terms of the level of vitamin B12 and folic acid. Levels of vitamin B12 and folic acid between the two groups did not differ statistically. PASAT, LOT and the Stroop tests were evaluated. Test performance for all of the test steps were found to be defective in MS group more than the control group subjects. In addition, all steps of the test performance were found to be impaired in both patients and healthy subjects with high levels of homocysteine. There were no statistically significant differences between the levels of serum homocysteine, and age, disease duration, EDSS, educational level, and vitamin B12 levels. Folic acid levels were lower in patients with high levels of homocysteine. Individuals with high levels of homocysteine, patients who are better in terms of attention and working memory were more quickly for the necessary functions for the evaluation of the

inhibition of inappropriate responses and were seen less error-prone. Our results revealed that, patients who were better in terms of visual and spatial functions, were more faster in the necessary functions for the evaluation of the inhibition of inappropriate responses, had a higher reading speed, and made fewer errors. In MS patients, ability to change the perceptual installation in line with the changing demands, and under the influence of a disturbance, and suppressing a habitual pattern of behavior, and ability to perform an unusual behavior were impaired. Focused attention and information processing speed were also impaired in MS patients.

Consequently, in this study visual memory processes, visual-spatial functions, construction skills, planning, programming and executive functions were found to be significantly deteriorated and the reaction time prolonged in RRMS patients with high levels of homocysteine compared with healthy control group.

Key Words: Multiple sclerosis, cognitive impairment, serum homocysteine levels

1.GİRİŞ VE AMAÇ

MS, santral sinir sisteminde (SSS) ak maddede ön planda olmak üzere korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklar ve aksonal dejenerasyonun eşlik ettiği kronik inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıktır (Lassmann ve ark.,2007; Trapp ve Stys, 2009). Tutulan SSS bölgesi ile ilişkili semptomlarla hastalık kendini göstermektedir. Bellek ve kognitif performansta bozulma hastalarda işlevselliği etkileyen önemli bir sorundur. Bu duruma MS'in sadece kendisinin değil, altta yatan başka hasar mekanizmalarının da neden olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarla, homosisteinin nörotoksik etkilerinin tromboz, merkezi sinir sistemi (MSS) gelişim bozuklukları ve nörodejeneratif hastalıklar, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklar ve bazı kanserlerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir(Mattson ve ark., 2002).

Çalışmamızdaki temel amaç, MS hastalarındaki homosistein düzeyleri ile kognitif performanstaki bozulmanın ilişkisinin araştırılmasıdır. Bu bağlamda; kan homosistein düzeyinin MS hastalarında yükselip yükselmediği ve bu durumun kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini incelemektir. Serum homosistein düzeyinin yüksekliğinin ilişkili olduğu sosyodemografik özellikler, EDSS skorunun yanısıra, hiperhomosisteinemide hangi kognitif fonksiyonların bozulduğunun, en çok hangi fonksiyonel beyin bölgelerinin etkilendiğinin nörokognitif testlerle ortaya konması ikincil amaçlarımızdır. Ayrıca kan homosistein düzeyi yüksekliği ile eş zamanlı olarak vitamin B12 ve folik asit düzeylerindeki değişimlerin de incelenmesi amaçlanmaktadır. Elde edilen sonuçlar MS hastalarındaki kognitif bozulmanın etiyojisini aydınlatması ve homosistein düzeyini düşürücek tedavilerin etkin olup olamayacağı konusunda önemli bilgiler verecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

MS erkeklerden çok kadınları etkiler. 28 epidemiyolojik çalışmanın sistematik bir derlemesinde, 1955 yılından 2000 yılına kadar MS insidansında kadın/erkek oranının 1.4'ten 2.3'e çıktığı gösterilmiştir (Alonso ve Hernán, 2008).

MS, ortalama 23.5-30 yaşlarında görülmektedir. PPMS için ortalama başlangıç yaşı 35-39'dur. Başlangıç yaşı nadiren yedinci dekatlar kadar geç olabilir (Olek ve ark., 2012).

2.2. Etiyoloji

MS'in etiyojisi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. MS'in otoimmün bir temele dayandığını savunan bazı çalışmalar, MS hastalarının kontrol gruplarına göre tiroid hastalığı gibi otoimmün hastalıklara yakalanmaya daha yatkın olduklarını savunmaktadır (Karni ve Abramsky, 1999). Geniş çaplı başka bir çalışmada tip 1 diabetes mellitus olan hastalarda MS gelişme riskinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. (Nielsen ve ark., 2006). İyi tasarlanmış geniş çaplı diğer bir kohort çalışmasında, inflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde MS'de dahil olmak üzere demiyelinizan hastalık riskinin arttığı görülmüştür (Gupta ve ark., 2005).

MS'in patogeneğinde immun sistemin rol aldığı düşünüldüğünden, immun sistem uyarımının (örneğin;aşılama) hastalığı tetikleyebileceğine dair hipotezler mevcuttur. İki iyi tasarımı çalışmanın birincisi; Hepatit B aşılama ve MS arasındaki ilişkiyi (Ascherio ve ark., 2001), ikincisi ise; çok çeşitli aşılarla MS arasındaki ilişkiyi incelemiştir (Confavreux ve ark., 2001) ve iki çalışmanın sonucunda da herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Dokuz vaka-kontrol çalışmasının sistematik bir derlemesinde tetanoz aşılama, düşük MS riski ile ilişkili bulunmuştur (Hernán ve ark., 2006).

Literatürde aşılardan çok viral enfeksiyonların tetikleyici rolü üzerine çalışma yapılmıştır. Birçok virüsün MS ile ilişkili olduğu (Hernán ve ark., 2001) ifade edilse de henüz MS gelişimiyle direk bağlantılarına dair kesin deliller yoktur.

Enfeksiyöz mononükleoz etkeni olan Epstein Barr Virüs (EBV) hakkında MS için tetikleyici ya da muhtemel etken olduğu konusunda birçok yayın vardır (Bagert, 2009).

Varicella Zoster Virus (VZV)'ün MS ile ilişkili olduğunu savunan ve MS ile Herpes Zoster Virüs (HZV) ilişkisini inceleyen bazı çalışmalar vardır (Sotelo ve ark., 2008; Kang ve ark., 2011).

MS insidansı ve prevalansı coğrafi açıdan farklılık göstermektedir (Simpson ve ark., 2011). MS açısından yüksek frekans alanları; Bütün Avrupa ve Rusya, Kanada'nın güneyi, Kuzey Birleşik Devletler, Yeni Zelanda ve Avustralya'nın güneydoğusu olarak sayılabilir. Bu alanların birçoğunda prevalans 100/100.000 civarında iken, en yüksek prevalans 300/100.000 değeriyle Orkney Adalarıdır. Bu değişken dağılım belki de farklı ırkların varlığıyla açıklanabilir (Oleik ve ark., 2012).

Coğrafi dağılım ile ilgili bir başka görüşte dağılımın enlemlerle çok yakından ilişkili olduğu ve güneyden kuzeye doğru MS riskinin arttığı yönündedir (Alonso ve Hernán, 2008).

Sigara kullanımının MS riskini arttırdığını, hastalığın progresyonu üzerinde olumsuz etkilere neden olduğunu savunan geniş kapsamlı birçok çalışma mevcuttur (Hernán ve ark., 2005).

Gestasyonel veya neonatal dönemdeki çevre koşullarının ileriki yıllarda MS olma riski üzerine etkileri açısından yapılan geniş çaplı bir çalışmada, Mayıs ayında doğmuş olanlarda MS riski yüksekken, Kasım ayında doğanlarda bu riskin azaldığı saptanmıştır (Willer ve ark., 2005).

Genetik faktörlerin MS gelişiminde rolü olduğu yönünde yapılan birçok çalışma mevcut. Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) 'nin sınıf II alellerinin, özellikle HLA-DRB1 lokusu ile MS gelişimi (Lincoln ve ark., 2005; Sawcer ve ark., 2011) ve

IL2RA ve IL7RA alelleri, gen polimorfizmi ile artmış MS riski elde edilen veriler arasındadır (Hafler ve ark., 2007).

İkiz Çalışmaları MS'in ailesel yönü olduğunu göstermektedir. Dizigotik ikizlerde risk kardeşlerde olduğu gibi % 3- 5 iken, monozigotik ikizlerde risk en az % 20' dir. Değişik klinik verilerin de dahil edilmesi ve uzun dönemli takipler sonucu riskin %38.5'e çıktığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Bradley ve ark., 2008).

Son yıllarda önemle üzerinde durulan bir konuda oksidatif stresin neden olduğu nörodejenerasyondur. Bu kapsamda en çok sözü geçen ise homosistein ve B₁₂ vitamin düzeylerinin MS ile ilişkisidir. Yapılan birçok çalışmada, MS hastalarında homosistein düzeylerinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu, bu bireylerde kognitif fonksiyonlarda etkilenme olduğu ve homosisteinin MS patogenezinde rolü olabileceği öne sürülmektedir (Sahin ve ark., 2007; Zhu ve ark., 2011).

2.3. İmmunopatogenez

Yıllarca SSS immunolojik olarak “ korunmuş / immunprivileged” bir yapı olarak düşünülmüştür. Beyin ve bağışıklık konusundaki bilgilerin gelişmesine paralel olarak SSS'nin bu “korunmuş” yapısının şartlı bir durum olduğu görülmüştür. Belli patolojik şartlarda evvelce immun cevap göstermeyen beyin dokusunun pekâlâ inflamatuvar bir ortama dönüştüğü ve kendi dokusu ile” yabancı-immun” hücreler arası iki yönlü bir iletişim başlattığı düşünülmektedir. Bu ilişki sadece MS gibi bir otoimmün hastalık için değil travmatik beyin zedelenmesi, SSS enfeksiyonları ya da nörodejeneratif hastalıklar için de geçerli görünmektedir.

MS'un patofizyolojisi; hasar ve tamir mekanizmalarının birlikte yer aldığı dinamik bir süreçtir (Stadelmann ve Brück, 2008) . MS lezyonlarıyla meydana gelen nörodejenerasyon, demiyelinizasyona ek olarak nöronal, nöritik ve oligodendroglial hasarı içerir. Kronik kortikal plaklarda inflamasyon yokluğunda da bu değişikliklerin varlığının gösterilmesi akla nörodejenerasyon ve inflamasyon MS için bağımsız faktörler midir sorusunu getirmektedir. Aslında bazı erken kortikal plaklarda fokal nöronal hasar gö-

zükmele birlikte, nörodejeneratif değişiklikler inflamasyonun arka planında ortaya ık-
maktadır (Lucchinetti ve ark., 2011).

Nöroinflamasyon esnasında protektif ve destrüktif süreçler aynı anda oluşmakta-
dır. İnflamatuar yanıt T hücre aracılıklı bir immun reaksiyon olup, makrofaj ve mikroglia
aktivasyonuna yol açmaktadır. T1 sitokinlerin inhibisyonu ve T2 sitokinlerin
stimulasyonu nöroinflamasyonu azaltmaktadır. Sitokin, kemokin, proteazlar ve lipid
mediatörlerinin salgılanmasında dentritik, mast ve NK hücreleri de etkili olmaktadır.
İmmun hücrelerin dışında mikroglia, astrosit ve nöronlar da sitokin salgılamakta,
nöroinflamasyonda önemli rol alan SSS immun reaktivitesinde rol almaktadırlar.

Glutamat; eksitatör nörotransmitter olup, kognitif işlevler, öğrenme, bellek üye-
rinde etkilidir. Aynı zamanda sitokin salınımını artırır ve nörodejenerasyonda rol alır
(Dutta ve Trapp, 2011).

Nitrik oksit (NO); nöroinflamasyon, nörodejenerasyon, immunomodulasyon ve
apoptozis regülasyonunda rol alır. Normal fizyolojik koşullarda anti inflamatuvar patolojik
koşullarda proinflamatuvar özellik gösterir.

MS'de nöroinflamasyon esnasında aktive olan sitokin, kemokin, adezyon mole-
külleri, NO, siklooksijenaz mediatörleri ve glutamat reseptörleri nöronal ve aksonal kay-
ba neden olmaktadır.

2.4. Klinik Seyir

MS'in klinik seyri değişkenlik göstermektedir. Hastalığın seyri boyunca ataklarla
ve iyileşmelerle giden dönemler olabileceği gibi kalıcı sekeller ya da ataksız sürekli bir
progresyon gözlenebilir. Bu atakların sıklığını ve süresini önceden bilmek mümkün
olmadığı gibi kullanmakta olan tedavilere rağmen atak geçirilebilir. MS, seyir şekline
göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmış olup en son sınıflandırması aşağıdaki gibidir.

2.4.1. Relaps ve remisyonlar ile giden MS (RRMS)

MS hastalarının yaklaşık %85'i bu gidiş izlemektedir. Bu klasik form genellikle tam ya da tam olmayan düzelme ile sonuçlanan bir atak ile başlar ve ileriki ataklar tahmin edilemeyen sıklıkta ortaya çıkar. Her bir ataktan sonra hastaya ait özür lülük giderek artabilir ve ilerleyen dönemde sekonder progresif forma dönebilir.

2.4.2. Primer progresif MS (PPMS)

Hastalık herhangi bir düzelme olmaksızın sürekli ilerleyici bir gidişe sahiptir. Progresyon hızı değişken olup, kronik ve yavaş ilerleyici formlarında iyi huylu gidiş benzeri bir seyir olmaktadır.

2.4.3. Sekonder progresif MS (SPMS)

Ataklardan tam düzelme olmaksızın her bir ataktan sonra kalan sekellerle hastanın kısıtlanması giderek artmaktadır. Erken dönemli relaps ve remisyonlar ile giden klinik form ortalama 10- 15 yıl sonra bu forma dönüşebilmektedir.

2.4.4. Relapsing progresif MS (RPMS)

Bu klinik seyirde ilerleyici gidişe sahip hastalarda tabloya eklenen ve belirgin düzelme ile sonuçlanmayan ataklar izlenmektedir.

2.4.5. Benign MS

Bu tabloda ilk belirtiler başladıktan 10 yıl sonra hastalarda tam iş gücü mevcut olup bağımsız hareket edebilmektedirler ve hastaların %20' sinde iyi huylu gidiş söz konusudur. Bu hastalar MS nedeni ile belirgin kısıtlılık göstermeyip, yalnızca hafif belirtiler ile tüm hayatlarını geçirebilirler. Ortalama ilk beş yılı iyi huylu geçiren hastaların klinik gidişlerinde sonraki yıllar için iyi gidiş beklentisi yüksek orandadır. Benign formun varlığı hastalarda belirtilerin başlama tarihinin kaydedilmesinin önemini yansıtmaktadır.

2.5. Klinik Semptom ve Bulgular

MS, SSS' de beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerini etkileyebildiğinden SSS ile ilişkili hemen her semptomu yol açabilir. Hastalarda tek bir semptom veya semptomların birkaçı birlikte görülebilir. MS semptomlarını etiyojisine göre üçe ayırabiliriz. Birincisi primer semptom olarak anılan, direk olarak etkilenen nöronal yapı ile ilişkili semptomlardır. Örneğin; beyinde duysal liflerle ilgili bir alanda demiyelinizasyon varsa hipoestezi/parestezi gibi duysal semptomlar ortaya çıkarken, motor liflerin tutulduğunda kas gücü kaybı oluşur. Meydana gelen bu durumlar ise sekonder semptomlar dediğimiz ve primer nedene bağlı olarak gelişen tablolardır. Örneğin; hareketsizlik neticesinde oluşan kontraktürler ve buna bağlı gelişen atrofi, osteoporoz gibi. Hastalığın kronik ve progresif olması tersiyer semptom dediğimiz depresyon, sosyal çevrede ve evlilikte sorunlar gibi durumlara neden olabilmektedir.

Hastaların çoğunda belirtiler günler, hatta saatler içerisinde artarak ortalama 2–6 hafta gibi bir süre devam eder. Atakların %40 kadarında kalıcı sekeller kalırken, bir kısmında ise tam olarak düzelme izlenmektedir.

2.5.1. Duyusal Semptom ve Bulgular

MS hastalarında hastalık sürecinde ve özellikle başlangıçta en sık görülen semptomlardandır. Dizestezi, allodini gibi pozitif duysal semptomlar görülebileceği gibi, hipoestezi şeklinde negatif duysal semptomlarda izlenebilir. Hastalar; karıncalanma, his kaybı, uyuşukluk, batışma, ısıya ya da soğuğa karşı hassasiyet gibi şikâyetlerle gelebilmektedir. Haftalar, aylar boyunca devam eden yakınmalar lezyonun bulunduğu lokalizasyon ile ilişkili olarak birkaç parmakta uyuşma, monoparestezi, hemihipoestezi şeklinde olabilir. “Lhermitte belirtisi”, hastaların üçte birinde görülmekte olup, boyunun öne doğru eğilmesiyle ortaya çıkan elektrik deşarjlarının boyundan omuriliğe doğru aşağı inen titreşim ya da elektrik çarpma hissi şeklinde, hızlı ve kısa süreli ortaya çıkmasıdır.

2.5.2. Motor Semptom ve Bulgular

MS hastalarında motor semptomlar, kortikospinal, kortikobulber traktların tutulumu, serebellar ve duysal yollardaki patolojilerinde birlikteliğiyle ortaya çıkar. Ekstremitelerdeki güç kaybı en sık görülen belirti olup, monoparezi, hemiparezi, paraparezi, quadriparezi şeklinde ortaya çıkabilir. Muayenede; Babinski pozitifliği, klonus, Hoffman, derin tendon reflekslerinde artma ya da refleks arkını segmental bir seviyede kesintiye uğratan lezyonlar sonucu azalma, spinal kord sakral segment lezyonlarında aşıl refleksinde kayıp saptanabilir.

Hastalığın ilerleyen yıllarında spastisite gelişebilir. Bu durum spastisitenin izlendiği kaslara göre eşya kavrama, oturma, yürüme, sfinkter ve cinsel fonksiyon bozukluğuna, hatta şiddetli ağrılara neden olabilir.

2.5.3. Görsel Semptom ve Bulgular

Optik nörit; MS da en sık görülen bulgulardan biri olup, tutulan gözde ve baş yarısında şiddetli ağrı hastaların %90'ında mevcuttur ve göz hareketleri ile artar. Bulanık görme, santral, parasantral veya sentroçekal skotomlardan total görme kaybına kadar çeşitli şekillerde olabilir. İyileşme haftalar veya aylar sürebildiği gibi kalıcı sekeller izlenebilir. Herhangi bir muayene bulgusu olmada da subklinik optik sinir etkilenmesi olabilir. Görsel uyarılmış potansiyel tetkikinde latans uzaması ya da amplitüd kaybı izlenebilir.

Diplopi; Beyin sapında III., VI. ve IV. Kranial sinirlerde etkilenme sonucu ortaya çıkar.

Nistagmus; En sık bakışla uyarılan horizontal jerk nistagmusu saptanır. Görsel ve serebellar bozukluğu olan hastalarda pandüler nistagmus izlenebilir.

İnternükleer oftalmopleji; Pons veya orta beyindeki lezyona bağlı olarak ipsilateral medial longitüdüal fasikül lezyonunda gelişen klinik tablodur. Genç yaşlarda ortaya çıkması MS' un kuvvetli bir belirtisidir.

Afferent pupil defekti (Marcus Gunn pupillası); Görme keskinliğinin hafif azaldığı optik sinir hastalıklarının saptanmasında önem taşır. Etkilenen gözde direkt ışık reaksiyonu normal olabilir ancak ışık kaynağı sağlam göze tutulduktan sonra tekrar etkilenen göze

tutulduğunda pupillanın genişlediği görülür. Bu durum kiazmanın önünde bir iletim defektini gösterir.

2.5.4. Serebellar Semptom ve Bulgular

Hastaların yaklaşık %50'sinde serebellar etkilenme görülebilir. Bu etkilenme sonucunda; tremor, ataksi, nistagmus, dizartri, titübasyon ortaya çıkan bulgulardır.

2.5.5. Kranial Sinirlerin Tutulumu

MS hastalarında tek taraflı fasiyal paralizi %1–4 oranında görülmekle birlikte klasik tablodan farklı olarak tat duyusu hiç etkilenmez ve genelde tam iyileşme izlenir. Hastalarda fasiyal miyokimi, fasiyal paralizi sonrasında veya izole olarak gelişebilir. Trigeminal nevralji (%1), hemifasiyal spazmda izlenebilmektedir. Bilateral trigeminal nevralji MS için patognomonik olarak kabul edilmektedir. (Boz , 2009). Tat duyusu azalması ve işitme kaybı nadiren görülen tutulumlar arasındadır.

Yutma fonksiyonlarında azalma tutulum yerine göre atak belirtisi olarak ya da hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilir.

Baş dönmesi hastaların %15'inde ilk semptom olarak ortaya çıkabilir. Akut atak sırasında bulantı, kusma ve ambulasyonda bozulma tabloya eklenir.

2.5.6. Mesane Fonksiyonları

Miksiyon bozukluğu , hastalık süresi içinde hastaların % 80'inde görülmekte olup, hastaların % 5'inde ise başlangıç belirtisi olarak ortaya çıkmaktadır. İdrar kaçırma, sık idrara çıkma (detrusor hiperrefleksisi) ya da idrar yapamama (detrusor sfinkter dissinerjisi) şeklinde tutulan alana göre değişik şekillerde ortaya çıkabilir.

2.5.7. Bağırsak Fonksiyonları

Hastaların %50'sinde otonomik disfonksiyon, hareketlilikte azalma ve idrar kaçırma endişesi ile az sıvı tüketme nedenlerine bağlı olarak konstipasyon görülmektedir. Spinal tutulumu olan hastalarda gaita inkontinansıda görülebilir.

2.5.8. Cinsel Fonksiyonlar

Erkeklerde kadınlara göre daha fazla cinsel etkilenme görülür. Sıklıkla ereksiyon sorunu, daha az oranda ejakülasyon sorunları ortaya çıkar. Bu durum hastalığın direk tutulum etkisine bağlı olabildiği gibi, kendine güven eksikliği, yetersizlik duyguları gibi psikososyal faktörlere de bağlı olabilir. (Bradley ve ark.,2008).

2.5.9.Yorgunluk

Yorgunluk bazı hastalarda tek başına atak belirtisi olabileceği gibi devamlılık da arz edebilir. Değişik tipte yorgunluk paternleri görülebilir. Yorgunluk hastaların kendisine bağlı veya depresyon, uyku düzensizliği, noktüri gibi nedenlere sekonder de gelişebilir. Sıcak ve nemli ortamlarda ve öğleden sonraları artar. Bazı hastalarda dinlenmekle geçer, bazılarında mevsimlik değişkenlik gösterir. Sıcağa karşı aşırı duyarlılık olabilir. Artan vücut ısısının demiyelinize aksonda impuls iletimini bozması sonucu ortaya çıkar ve “Uhthoff Fenomeni” olarak adlandırılır.

2.5.10. Kognitif Bozukluklar

MS hastalarının %45-60’ında değişik düzeylerde kognitif bozulmalar görülür. Yapılan son çalışmalar hem beyaz hem gri cevher lezyonlarının kognitif bozulmaya yol açtığını göstermektedir. Hastalığın progresif tiplerinde kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın daha hızlı ilerlediği görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda ise hastalığın özürülük düzeyi ile kognitif performansın korele olmadığı, kognitif bozulma olan vakalarda görüntülemelerde eş zamanlı SSS lezyonlarının olmayabileceği yönünde görüşler bildirilmektedir (Guimarães ve Maria, 2012).

2.5.11. Depresyon ve Duygudurum Bozuklukları

MS hastalarında normal popülasyona göre depresyon sıklığı üç kat daha fazla ve yaşam boyu prevalansı %50 civarındadır. Depresyon hastalığın kendisinin yapısal etkisinden, immun disregülasyon ve nöroendokrin anormallikler, beyindeki lezyonların tutulum alanından kaynaklandığı gibi çoğu zaman hastalığın varlığına bağlı evlilik, sosyal, mesleki ilişkilerde bozulma, maddi sorunlar, kendine güven ve uyku sorunları gibi sekonder ne-

denlere bağlı olarak gelişmektedir. İntihar oranı normal popölasyona göre yedi kat fazla olmakla birlikte, bazı araştırmalarda ölümlerden %15'inin nedeni olarak görölmektedir. (Siegert ve Abernethy, 2005)

Hastalığın ilerleyen aşamalarında psödobulber tutulumlara bağlı olarak anlamsız gülme, konuşma hatta psikotik bozukluk tabloları izlenebilmektedir. Psikotik epizod nadir olmakla birlikte hastalığın başlangıç bulgusu olarak da ortaya çıkabilir (Boz, 2009).

2.5.12. Ağrı

MS hastalarının üçte ikisinde görölen ağrı kısa süreli ya da çoğu zaman kroniktir. Spastisitesi olan ileri yaş hastalarda ciddi bir sorun olabilmektedir. Geceleri ve sıcak ortamlarda daha fazla izlenmektedir. Birkaç farklı ağrı tipi gözlenebilir.

2.5.13. Epileptik Nöbetler

MS hastalarında normal popölasyonun yaklaşık iki katı sıklıkta görölen epileptik nöbetler, kortikal ve subkortikal bölgedeki lezyonları varlığına bağlı olabilmektedir (Viveiros ve Alvarenga, 2010).

2.6. Tanı

MS tanısı klinik bulgulara dayanmakla birlikte paraklinik testler, özellikle de MRG incelemesi tanının konulmasında yardımcı olmaktadır. MS' de çok sayıda, boyutları değişken, sınırları keskin, yuvarlak, oval veya düzensiz şekilli demiyelinizan lezyonlar (plaklar) görölür (Tunalı, 2004.). Plakların en sık izlendiği bölgeler, yan ventriköl çevresi (özellikle nukleus kaudatus ve korpus kallozum arası), 4.ventriköl tabanı ve tavanı, optik sinir, pons, akuadukt çevresi ve medulla spinalistir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve uyarılmış potansiyel incelemeleri de tanıya yardımcı olan tekniklerdir.

Schumacher ve arkadaşları tarafından ilk kayda değer kriter tanımlaması 1965 yılında yapılmış ve uyan kriterin sayısına göre klinik kesin, muhtemel ve olası olmak üzere sınıflandırılmıştır (Schumacher ve ark.,1965)1983 yılında Poser başkanlığında toplanan komite MS tanı kriterlerini yeniden tanımlamış (Poser ve ark., 1983) ve Schumacher

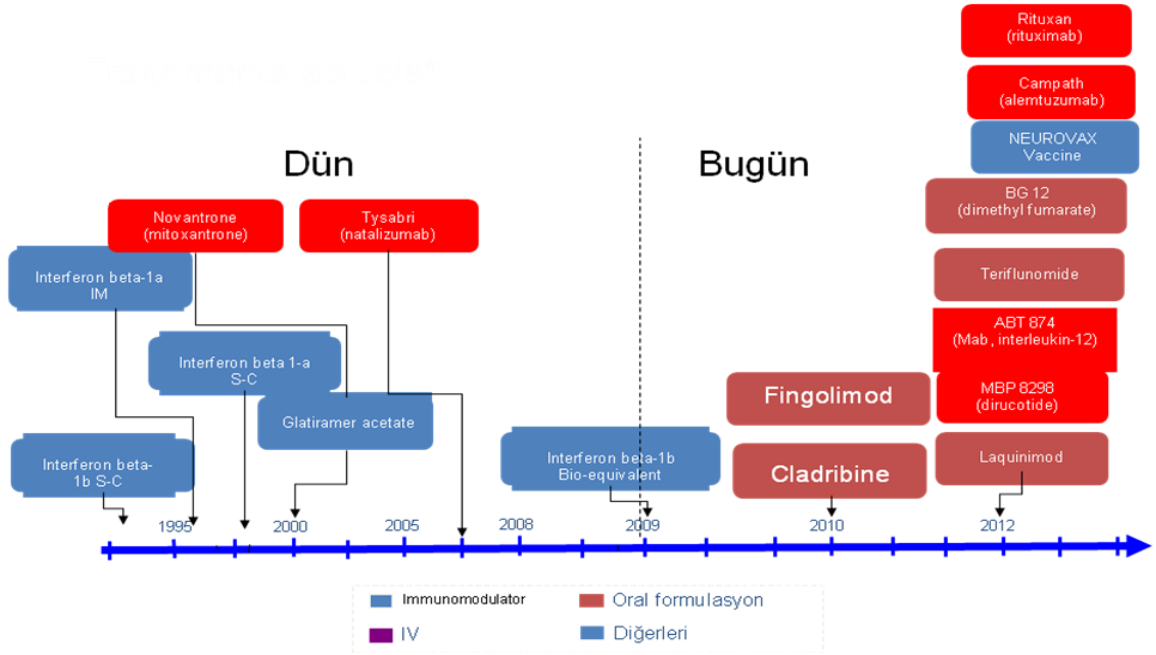
kriterlerinden en önemli farkı uyarılmış potansiyeller ve BOS incelemeleri gibi laboratuvar bulgularının kriterler içerisine sokulması olmuştur. MRG ile saptanan lezyonların zaman ve alan içerisindeki dağılımları tanının kesinleştirilmesinde çok büyük önem taşımaktadır. MRG kriterlerini oluşturmak ve MRG'de MS' e özgü olabilecek lezyon dağılımını belirleyebilmek amacı ile Paty, ardından Fazekas ilk MRG kriterlerini ortaya koymuşlardır. Buna göre; MRG'da çapı 6 mm' den büyük beyaz cevher lezyonları, infratentorial plaklar, lateral ventriküllere bitişik ovoid lezyonlar belirlenmeli ve lezyonların en az üçünün bu kriterlerden ikisini karşılıyor olması gereklidir (Fazekas ve ark., 1988).

2000 yılında Londra'da toplanan Uluslararası MS Paneli ile Barkhof ve ark (Barkhof ve ark.,1997) ile Tintore ve arkadaşlarının (Tinnore ve ark., 2000) yaptığı çalışma ve kriterler esas alınmıştır.

2001 yılında klinik bulgular ile MR bulgularının birleştirildiği McDonald kriterleri oluşturulmuş (McDonald ve ark., 2001.), ancak McDonald kriterlerinin de özellikle PPMS tanısında bazı tanı güçlüklerine yol açması üzerine 2005 yılında gözden geçirilmesi yapılmış ve düzeltilmiş McDonald kriterleri olarak yayınlanmıştır (Polman, 2005)(Tablo 14) . Son olarak 2010 yılında ayrıntılı olarak gözden geçirilmiş ve McDonald tanı kriterleri 2010 olarak yeniden düzenlenmiştir (Polman, 2010) (Tablo 15). Buna göre mekanda yayılım için SSS periventriküler, jukstakortikal, infratentorial ve spinal kort olmak üzere dört bölgeye ayrılmakta, bu dört bölgenin en az ikisinde en az 1 T2 lezyonunun saptanması yeterli kabul edilmiştir. Eğer hastada spinal kord veya beyin sapı tutulumuyla uyumlu bir klinik tabloyu açıklayacak şekilde spinal kord veya beyin sapı lezyonu varsa bu lezyonlar mekanda yayılım içinde alınmamaktadır. Zamanda yayılım ise eş zamanlı yapılan MRG'de asemptomatik kontrast tutan ya da tutmayan lezyonların varlığı ya da takip eden ve farklı zamanlarda yapılan MRG' lerde yeni bir T2 lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon veya lezyonların görülmesi şeklinde yorumlanmıştır. Atağın tanımı ve yeni bir ataktan bahsetmek için gerekli olan en az 30 günlük sürede herhangi bir değişiklik olmamıştır. McDonald tanı kriterleri Ek 8'de sunulmuştur.

2.7. Tedavi

MS tedavisi yıllar içerisinde büyük oranda gelişme kaydetmiş olup halen daha birçok çalışma hastalara umut olmak amacıyla yürütülmektedir (Şekil 1). Tedavi üç başlık altında incelenebilir.



Şekil 1: MS tedavisinde geçmişte ve günümüzde kullanılan ilaçlar.

2.7.1. Atak Tedavisi

Kortikosteroid ilaçlar hedef hücrelerde hücre membranını aşır sitoplazma ve çekirdek içinde kendilerine özgü reseptör proteini ile birleşirler. İnflamatuar sitokin kaskadını kırmak, T hücre fonksiyonlarını modüle ederek T hücre aktivasyonunu baskılamak, immun hücrelerin SSS' ne geçişini yavaşlatmak, aktive olmuş immun hücrelerin apoptozunu kolaylaştırmak, NO ve TNF- α 'nın sitotoksik etkilerini dolaylı yollardan azaltmak, makrofajlar üzerinde MHC sınıf II antijen sunumunu azaltmak, proinflamatuar sitokinlerin yapımını, aktivitesini ve reseptör ekspresyonunu inhibe etmek, IL-1, 2 ve 6'nın yapımını azaltmak, lökotrien ve prostoglandinleri suprese etmek

kortikosteroidlerin inflamatuvar yanıtı azaltmaktaki temel etki mekanizmalarındandır. Akut atakta yüksek dozda (1 g/gün) intravenöz metil prednizolon tedavisinin MS ataklarında kullanımının nörolojik bulgular üzerinde etkili olduğu anlaşılmıştır. Tedavi süresi hastaya ve atağın şiddetine göre 3–10 gün arasında değişir. Bazı kaynaklarda oral tedavi ile devam edilmesinin faydalı olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Ayrıca plazmaferez ve intravenöz immun globülin kullanımı ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (Sloka ve Stefanelli, 2005; Ünal ve Emre, 2009).

2.7.2. Uzun Süreli Tedaviler

1990'lı yıllardan beri IFN β -1a, IFN β -1b ve glatiramer asetat gibi hastalık seyrini değiştiren ve immunomodülatör etkinliği olan ilaçların kullanımı hastalığın prognozunu anlamlı ölçüde değiştirmiştir. Hastalığın klinik gidişi, ataklar ve özürülük üzerindeki ve MRG parametrelerindeki olumlu etkilerini kanıtlayan birçok çalışma sonrasında özellikle RRMS için kullanılmaya başlamıştır. Ancak enjeksiyon yöntemleri ile uygulanmaları ve nötralizan antikor gelişim riski tedaviye devam açısından sorun oluşturabilmektedir (Demirkaya, 2009).

İmmünosupresif ajanlar uzun yıllardır MS tedavisinde kullanılmaktadır. Bu grupta yer alan ilaçlar; metotreksat, mitoksantron, azatiopurin, siklosporin, siklofosfamid olup, hastalığın aktivitesini ve progresyonunu baskılamak ve azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. Ancak immunosupresif etkisi ile enfeksiyonlara yatkınlık oluşturması ve uzun dönem kullanımında malignite gelişme riski taşıması bu ilaçlarında kullanımını sınırlayıcı faktörlerdir.

Son yıllarda MS tedavisinde gündeme gelen monoklonal antikorlar, T veya B hedef hücre yüzeylerindeki spesifik moleküllere bağlanabilen, ilk olarak 1975 yılında organ rejeksiyonunu engellemek amacıyla geliştirilmiş selektif ajanlardır. Natalizumab MS da etkinliği kanıtlanmış ve onay almış olup, alemtuzumab, daclizumab ve rituksimab gibi monoklonal antikorlarla ilgili devam eden çalışmalar vardır (Bielokova ve ark., 2004; Hauser ve ark., 2008). Interferon tedavisine yanıtız, kısmi yanıtılı ya da herhangi bir yan etki nedeniyle tedavi değişikliği gereken hastalarda ikinci seçenek olarak düşünülebilir (Yüceyar, 2009).

MS'nin immünopatogenezinde çeşitli mekanizmalar ile etkinliği gösterilen fingolimod, teriflunamid, kladribin, fumarik asit, laquinimod gibi yeni jenerasyon oral ilaçların bazıları için onay alınmış ve birçoğu içinde çalışmalar devam etmektedir. Bu grup ilaçlar hastalar için daha kolay kullanım olanağı sunması ve MS'de en az interferonlar kadar etkin olması nedeniyle tedavi açısından büyük bir umut olmuştur. (Yüceyar, 2009).

2.7.3. Semptomatik Tedavi

MS hastalarında gelişen sekonder şikayetler hastaların günlük yaşantılarında büyük zorluklara yol açmaktadır.

Kuvvetsizlik ve Spastisite: Hastalarda fizyoterapinin çok faydalı olduğu yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Fizyoterapinin yanı sıra; GABA b reseptör agonisti olan baklofen, alfa 2 agonist olan tizanidin, benzodiazepinler, kannaboidler, yeni grup anti-epileptik ilaçlar gibi bazı medikal ajanlarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Yorgunluk: Depresyonun varlığı ile de karışabilen yorgunluk "fatigue" olarakta adlandırılmaktadır. Özellikle çalışan bireylerde iş hayatını oldukça olumsuz etkilemekte ve kişiyi depresyona sürükleyebilmektedir. Bu amaçla hastalarda; Modafinil 100 mg (300-400mg/gün), Amantadin 100 mg (x2-3/gün), Asetil L karnitin, Pemolin, vitamin takviyeleri, Aspirin (1300 mg/gün) kullanılabilir.

Tremor; beta blokerler (propranolol, atenolol.), primidon, gabapentin, levatirasetam, benzodiazepinler, INH (Serebellar), kannabinooidler, trazadon, ondansetron kullanılabilir. Cerrahi olarak, VIM talamotomi ve derin beyin stimülasyonu uygulanan yöntemlerdir.

Mesane İşlev Bozukluğu: Nörojenik spastik mesane için; antikolinergikler (oksibutin, tolteredin, trospium klorür, propiverin), ADH- desmopressin (noktüri ve uzun yolculuklarda), botulinum toksin (seçilmiş olgularda), baklofen tercih edilen tedavi seçenekleridir. Flask mesane tedavisinde ise; kolinerjik agonistler - adrenerjik antagonistler (tamsulosin, doxazosin, terazosin), TAK (temiz aralıklı kateterizasyon) kullanılabilir.

Detrusor/sfinkter dissinerjisi: Antikolinergikler ve TAK kombine yaklaşım uygulanabilir.

Psikiyatrik ve Kognitif sorunlar: Antidepresanlar, SSRI> SNRI> TCA sıklığı ile tercih edilmektedir. Psikoterapi uygulanabilir. Bipolar bozukluk, psikoz mutlaka psikiyatrik takip ile izlenmelidir. Lityum, selektif antiepileptikler, nöroleptik tedaviler bu amaçla verilebilir.

Kognitif rehabilitasyon: Günümüzde Alzheimer-demans için kullanılan çeşitli tedavi seçeneklerinin faydalı olduğuna dair görüşler mevcuttur. Bu amaçla; donepezil, rivastigmin, galantamin kullanılmaktadır. IFN ve GA'nın kognitif bozulmayı yavaşlatabildiği ileri sürülmektedir (Amato MP ve ark., 2006).

Yürüme Güçlüğü: Fampridine (4-aminopyridine) normal aksonda repolarizasyondan sorumlu yüksek voltaj kapılı potasyum kanallarını bloke ederek etki gösterir. Yapılan bir çalışmada, bazı MS hastalarında yürüme mesafesinde ve yürüme hızında artış ve bacak kas kuvvetinde, ambulatuvar dizabiltede iyileşme olduğu rapor edilmiştir (Goodman ve ark., 2009).

2. 8. MS ve kognitif işlev bozuklukları

Son yıllarda yapılan çalışmalarda MS hastalarında demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile nöronal bağlantıların kesilmesi sonucu kortikal assosiasyon alanları, kortikal ve subkortikal yapılar arasındaki bağlantıların kesilmesinin de MS'teki kognitif etkilenmenin önemli bir nedeni olduğu üzerinde durulmaktadır (Piras ve ark., 2003). Neokortikal atrofının zihinsel fonksiyonlardaki bozulmaya olan katkısının çok daha güçlü olduğu düşünülmekte ve kognitif bozulma için bağımsız belirleyici olarak kabul edilmektedir (Tuncer, 2006). Benedict ve arkadaşları, MS olgularının MR görüntülemelerinde atrofi için objektif olarak tanımlayıcı ölçümler yapmışlar ve kognitif kötülenmenin santral atrofi ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (Benedict ve ark., 2004).

MS olgularında kognitif etkilenme varlığı diğer belirti ve bulgular kadar görünür özürlülük yaratmadığı ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini fiziksel özürlülük kadar

etkilemediği için sorgulanmaz ise göz ardı edilebilir. MS hastalarında kognitif etkilenme varlığını akla getirebilecek belirtiler; MR görüntülemesinde serebral atrofi varlığı, hastanın öykü vermede zorlanması, hastanın kontrolleri aksatması ve randevuları unutması, önerilere ve tedavilere uymaması, ev ve işte güçlükler yaşaması, antidepresanlara iyi yanıt vermeyen depresyonun varlığı, hasta ya da ailenin dile getirdiği kognitif bozulma öyküsünün olması, kısa mental değerlendirmesinde yaş ve eğitime göre normallerden düşük skor alınması, nöropsikolojik değerlendirmede objektif bozulma bulgularının saptanması şeklinde sıralanabilir (Tuncer, 2006).

Hastalığın ana patolojisi olan periventriküler beyaz cevherde demiyelinizan plakların, kognitif etkilenim de fizyopatogenezinden sorumlu olduğuna dair kuşku yoktur. Demiyelinizan plaklar dışında son yıllarda üzerinde önemle durulan ve geri dönüşümsüz nörolojik hasarla birebir ilişkilendirilen aksonal kaybın da zihinsel fonksiyon bozulmasındaki önemi vurgulanmaktadır. Tüm bu fizyopatolojik değişikliklere ilaveten MR görüntülerinde tanımlayamadığımız kortikal ve derin gri cevher lezyonları zihinsel işlev bozukluğu olan MS olgularının postmortem doku örneklerinde gösterilmiştir (Ge ve ark., 2001). Nöropatolojik değişikliklerle kognitif etkilenimi ilişkilendiren çalışma yoktur ancak; demiyelinizasyon, aksonal kayıp, gri cevher plakları ve neokortikal atrofinin birlikte sorumlu tutulabilecekleri düşünülmektedir (Tuncer, 2006).

MS olgularında en çok etkilenen kognitif alanlar; yakın bellek, dikkat, bilgi işlem süreci ve hızı, görsel-mekansal algı olup, entellektüel yetiler ve dil görece korunmuştur. Bellek mekanizmalarını değerlendiren çalışmalarda serbest hatırlama (geri çağırma) sürecinin bozulmuş, ancak tanıma sürecinin korunmuş olduğu bildirilmiştir (Achiron ve ark., 2005). MS hastalarında kognitif fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan etkinliği kanıtlanmış çeşitli nöropsikometrik testler vardır. Çalışmamızda kullanılan ve birçok kognitif fonksiyonu değerlendirme olanağı sunan testler ve değerlendirilen parametreler Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1: Çalışmada kullanılan nöropsikometrik testler ve değerlendirilen kognitif işlevler

Uygulanan Test	Değerlendirilen Parametre
STROOP TESTİ	-Yürütücü İşlevler -Dikkat -Enterferans direnci ve cevap inhibisyonu
Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi (ÇYBT)	-Görsel-mekansal işlevler -Konstrüksiyon fonksiyonu
Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT)	-Bilgi işleme hızı ve esnekliği -Hesaplama yeteneği -Dikkat ve çalışma belleği
Hamilton Depresyon Ölçeği	-Depresyon değerlendirmesi

MS hastaları, Alzheimer hastalığı gibi semantik bellek, dil ve görsel-mekansal algının ön planda bozulduğu kortikal demanslardan farklı olarak, yavaşlamış bilgi işleme süreci, frontal lob bulguları ve kayıt belleğinin korunduğu, ancak geri çağırma gücünün yaşandığı subkortikal demansların klinik özelliklerini göstermektedir. Olgulardaki yavaşlamış bilgi işlem süreci duysal-motor bilginin işleme hızından bağımsız olarak hemisferler arasında bilginin transferinin yavaşlamasıyla ilişkilidir ve günlük yaşam ve iş performansını etkilemektedir (Tuncer, 2006).

Genetik faktörlerin MS'a bağlı kognitif etkilenmede etkisinin olup olmadığı da araştırılmıştır. Erkek MS olgularında APOE_4 alleli taşıyıcılığının riski arttırdığını göstermişlerdir (Savettieri ve ark., 2004).

Yapılan çalışmalar kognitif etkilenmenin en sık sekonder ilerleyici formda, daha az sıklıkla primer ilerleyici MS ve en az olarak da atak ve remisyonlarla giden MS formunda görüldüğü üzerinde görüş birliğine varmaktadırlar (Huijberts ve ark., 2004; Potagas ve ark., 2008).

Son yıllarda MS'de kortikal varyant kavramı ortaya atılmıştır. Zarei ve ark. unutkanlık yakınmasıyla başvuran, ileri tetkikler ile MS tanısı alan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, nöropsikiyatrik bulgular ve kognitif yeti kaybının MS'de tek ve ilk belirti olabileceğini vurgulamışlardır. Olguların beyin görüntülemelerinde belirgin kortikal atrofi

ve beyaz cevher lezyonları saptanmıştır (Zarei ve ark., 2003). Kortikal varyant kavramı ancak bildirilen olguların artması ile bir kesinlik kazanacaktır.

2.8.1. Kullanılan Testler

2.8.1.1. EDSS

Genisletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği MS hastalarının özürlülük takibinde en sık kullanılan yöntemdir (Ek 1) (Tablo 13).

2.8.1.2. Hamilton Depresyon Ölçeği

Depresyon, yaygın kognitif kötüleşmeye neden olmamakta ancak dikkati, dikkati sürdürme becerisini ve konsantrasyonu etkileyerek ikincil olarak bellekte zayıflığa neden olmaktadır (Tuncer, 2006). HDÖ, depresyon değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ölçektir (Hamilton,1960). Akdemir ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılmış olan ölçeğin 17 maddelik formu mevcuttur (Akdemir ve ark., 1996). Ancak bu form dışında bulunan diğer formları da zaman zaman kullanılmaktadır. En yüksek 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. (Ek 2).

2.8.1.3. STROOP Testi

Güvenilir bir davranış fenomeni olduğu yapılan birçok çalışma ile anlaşılan Stroop olayı, ilk olarak Stroop'un (1935) geliştirdiği bir deneysel görev kullanılarak elde edilmiş, bu görev orijinal Stroop Testi ve bunun çeşitli formlarına da temel oluşturmuştur (Spren ve Strauss, 1991). Stroop testinin BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan Stroop Testi TBAG Formu, orijinal Stroop testi ile Victoria formunun birleşiminden oluşturulmuştur (Karakas, 2004) (Ek 3). Kullanılan Stroop testi TBAG formu beş aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada siyah beyaz ile yazılmış olan 4 renk isminin okuma hızı kaydedilmiştir. Aynı renk isimlerinin farklı renklerle yazılmış olan kartın okunması ise ikinci aşamayı oluşturur. Son aşama farklı renklerle yazılmış renk isimlerinin okunmasından oluşur. Özellikle eğitilmiş kişilerde yazıyı okuma eğilimi vardır. Uygunsuz uyarıyı inhibe edebilenlerin okuma hızı normal okuma ya da renk tanıma hızından daha uzun olacaktır. Frontal hasarı olan kişilerde süre uzamakta ve hata ile düzeltmelerin sayısı artmaktadır. Frontal

fonksiyonlara duyarlı olan bu testin her aşamasında zaman, hata ve düzeltme sayısı kaydedilmektedir. Ayrıca 1. kartın okunma hızı ile 5. kartın okunma hızı arasındaki fark önemlidir ve 3 kattan fazla olması anormal olarak kabul edilir (Ünal, 2000) (Ek 4).

Stroop Etkisi, bir kelimenin yazılmasında kullanılmış olan rengin söylenmesi istendiğinde elde edilir. Ancak bu kelimenin kendisinin de bir rengi ifade etmesi gerekmektedir. Eğer kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk aynı değilse, bunlar arasında bir çelişki varsa, renk söyleme zamanı, renk ve kelimenin aynı olduğu duruma göre uzar. Stroop bozucu etkisi (Stroop interference effect), işte bu gecikmeyle ilgilidir. Etki, rengi söylemeye odaklanan bireyde aynı zamanda da renk ismini okuma eğiliminin bulunmasından kaynaklanır (Burke ve Light, 1981).

Çeşitli lokalizasyonlardaki prefrontal lezyonların Stroop performansına olan etkisini araştıran çalışmalarda, sağ lateral prefrontal ve sol dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonunun hata puanlarıyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sol medial frontal korteksin ise süre puanlarıyla ilişkili olan bozucu etki üzerine etkili olduğu ortaya konmuştur. 1984’de Posner ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada Stroop performansından sol parietal lobun sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır (Karakas, 2004). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, anterior cingulat aktivasyonunun Stroop renk-kelime bozucu etkisinde ortaya çıktığı; bunu kelime anlamlarının işlenmesinin etkisiyle sol temporoparietal korteks aktivasyonunun izlediği ileri sürülmüştür (Mesulam, 2004; Karakas, 2004).

Stroop Etkisi’ni yansıtan Stroop görevi ve ilgili testler, literatürde, dikkat ölçümlerinin “altın standardı” olarak kabul edilmektedir (MacLeod,1992). Stroop Etkisi’nin önemli bir yönü de çeşitli etkilere dayanıklı olması; değişik uyarıcı ve tepki koşulları altında, kolaylaştırıcı ve ketleyici etkilerin bulunduğu durumlarda da elde edilebilmesidir (Santos ve Montgomery, 1962; MacLeod,1991). Glaser ve Glaser’e (1989) göre, Stroop Testi üç temel süreci yansıtır: seçici dikkat, okuma ve renk söyleme. Ancak Stroop görevinin en fazla ilgi çeken etkisi, algı hedefinin veya algısal kurulumun (set) değiştirilmesiyle ilgili olanıdır. Stroop görevi, kişinin algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda ve özellikle de bir “bozucu etki” altında değiştirebilme kolaylığını, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar (Spreeen ve Strauss, 1991). Bu ise esneklik ve algısal kurulum, dikkat

ve davranışı kaydırabilme yetenekleri ile ilgilidir. Bu yeteneğin olmadığı durumda perseveratif, stereotipik, uyumsuz olmayan davranışlar ve motor hareketleri düzenleme ve kontrol etme güçlüğü söz konusu olur. Buna göre Stroop performansı, bireyin kognitif katılık-esneklik derecesini yansıtır (Karakaş ve ark., 1999). Sayılan bu işlevler ise, temelde, beynin frontal lob faaliyetleri ile ilgilidir (Stuss ve Benson, 1984). Nitekim bu gibi işlevlerde ve genelde davranışı programlama yetisinde aşırı bozulmalar beynin özellikle frontal bölgelerindeki bir bozukluğa doğrudan işaret etmektedir (Spreen ve Strauss,1991). MS olgularında pozitron emisyon tomografi ile de yapılmış fonksiyonel değerlendirme sonuçları bulunmaktadır. Olguların bellek etkilenimi olanlarında bilateral hipokampus ve sol talamusda, frontal disfonksiyonu olanlarında ise bilateral prefrontal, inferior parietal kortekslerde ve bazal gangliyalarda hipoperfüzyon olduğu gösterilmiştir (Tuncer, 2006.) Tüm bunlara dayanarak MS olgularında kognitif performansı değerlendirmede kullanılacak en değerli testlerden birinin Stroop testi olduğu söylenebilir.

Stroop Etkisi üzerindeki kapsamlı tarama makalesinde MacLeod yukarıda belirtilen özellikleri ölçen testin, ayrıca, bilgi-işleme hızını, kognitif süreçlerdeki otomatik ve paralel işlemeyi de incelemeye elverişli olduğunu belirtmektedir (MacLeod, 1991). Nitekim Stroop Testi; bilgi işleme hızı ile, otomatik ve paralel işleme modellerinin çalışılmasında sıklıkla kullanılan kritik bir deneysel görev niteliğindedir. Bu özellikleri nedeniyle test yalnızca normal insanın kognitif süreçlerini değil, pek çok değişik psikiyatrik ve nörolojik rahatsızlıkların değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (MacLeod, 1992).

2.8.1.4. Benton çizgilerin yönünü belirleme testi (ÇYBT)

Karmaşık algısal işlevler adını da alan görsel-mekansal algı, objenin uzaydaki yerinin ve ne olduğunun algılanması, konstrüksiyon fonksiyonu ise uzay-mekan ilişkilerinin anlaşılması ve bunun motor beceri ile bütünleşmesinden oluşur. Görsel-mekansal algı ve konstrüksiyon yetisi ile ilgili olan sağ hemisferin parietal lobudur. Çizgilerin yönünü belirleme, yüzleri tanıma, labirent bulmacaları çözme, küplerle desen oluşturma, geometrik bir şekli kopyalama, alışılmadık bir perspektiften görülen objeleri tanıma, bir kısmı görülen objenin bütününe ne olduğunu bilme gibi işlevler görsel-mekansal becerileri değerlendirmede kullanılır (Ünal, 2000; Mesulam, 2004).

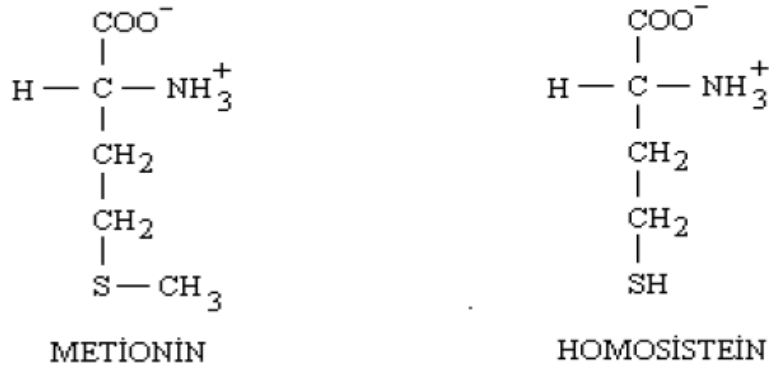
Çizgi Yönü Belirleme Testi (Judgement of Line Orientation Test); Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978'de geliştirilmiştir (Yaman, 2008). ÇYBT, hastaya referans olarak belirli bir açı ile yerleştirilmiş 11 çizgi gösterilir ve hastadan belirli açılarla yerleştirilmiş iki çizginin referansa göre hangilerinin olduğunu göstermesi istenir. Teste başlamadan önce 5 deneme uygulaması yapılır. Test bölümü 30 maddeden oluşur ve çizgiler üstten ya da alttan kısaltılarak algının güçleşmesi sağlanır. Referansa bakarak cevaplanması istenilen çizgiler çiftler halinde gösterildiğinden, değerlendirmede doğru cevaplanan çiftler puanlandırılır. Testten en fazla 30 puan alınabilir ((Ünal, 2000; Mesulam, 2004; Karakas, 2004). ÇYBT' nin Türkiye'deki standardizasyon çalışması Sirel Karakas ve ark. tarafından tamamlanmıştır (Karakas, 2004) (Ek 5 ve 6).

2.8.1.5. Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT)

PASAT'ın 2 ve 3 saniyelik versiyonları vardır. Çalışmamızda 3 saniyelik versiyonunu kullandık (PASAT-3). Hastadan üçer saniye aralıklarla bir teyipten duyduğu tek basamaklı sayıları, her defasında son duyduğu sayıyı bir önceki duyduğu sayıya ekleyecek şekilde toplaması istenir. Toplam 61 sayı içeren testten en fazla 60 puan alınabilir. Test dikkat dağıtabilecek işitsel ve görsel uyaranlardan arındırılmış bir ortamda yapılmalı ve hastanın herhangi bir işitme problemi olmadığından emin olunmalıdır (Fischer ve ark., 2001). Bu test bilgi işleme hızı, esnekliği ve hesaplama yeteneğinin yanısıra dikkat ve çalışma belleğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Uyarı verme derecesi Rao ve arkadaşları tarafından 1989 yılında MS hastalarına uyarlanmıştır (Rao ve ark., 1989) (Ek 7).

2.9. Homosistein Metabolizması

Homosistein sülfür içeren bir aminoasit olmakla birlikte, bütün proteinlerin yapısal bileşenleri olarak görev yapan yirmi aminoasit arasında yer almayan, diğer aminoasitlerin aksine diyetle birlikte alınan, metiyoninin metabolizması sonucu oluşan bir metabolik ara üründür (Cooper,1983) (Şekil 2).



Şekil 2: Homosistein ve metiyoninin yapısı

İlk kez 1932 yılında Du Vigneaud tarafından insulin ile ilgili çalışmalar yapılırken elde edilmiştir. Homosisteinin klinik önemi, 1962 yılında sistatyonin-β-sentaz (CBS) eksikliğine bağlı olarak oluşan homosistinüri hastalığı dolayısıyla ortaya çıkmıştır. Bu hastalıkta trombotik olaylar, prematür ateroskleroz ve mental gerilik görülür. Homosistein; serebrovasküler, periferik vasküler, koroner kalp hastalığı ve tromboz için bağımsız bir risk faktörü olup, aterosklerotik damar hastalıkları ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişki yaş, hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve şişmanlık gibi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (Koz, 2008.)

Hiperhomosisteinemi yalnızca vasküler endotelial fonksiyonlar üzerine değil, aynı zamanda immun sisteim hücreleri üzerinde de olumsuz etkiler göstermektedir. Nötrofiller gibi polimorfonükleer hücrelerin endotele adhezyonu akut inflamasyonda baş roledir. Yapılan invivo ve invitro çalışmalarla homosisteinin endotel hücrelerine nötrofil adhezyonu, inflamatuvar sitokin olan IL-8 ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1)'in salınması gibi inflamatuvar süreçleri tetiklediği gösterilmiştir (Koga ve ark., 2002).

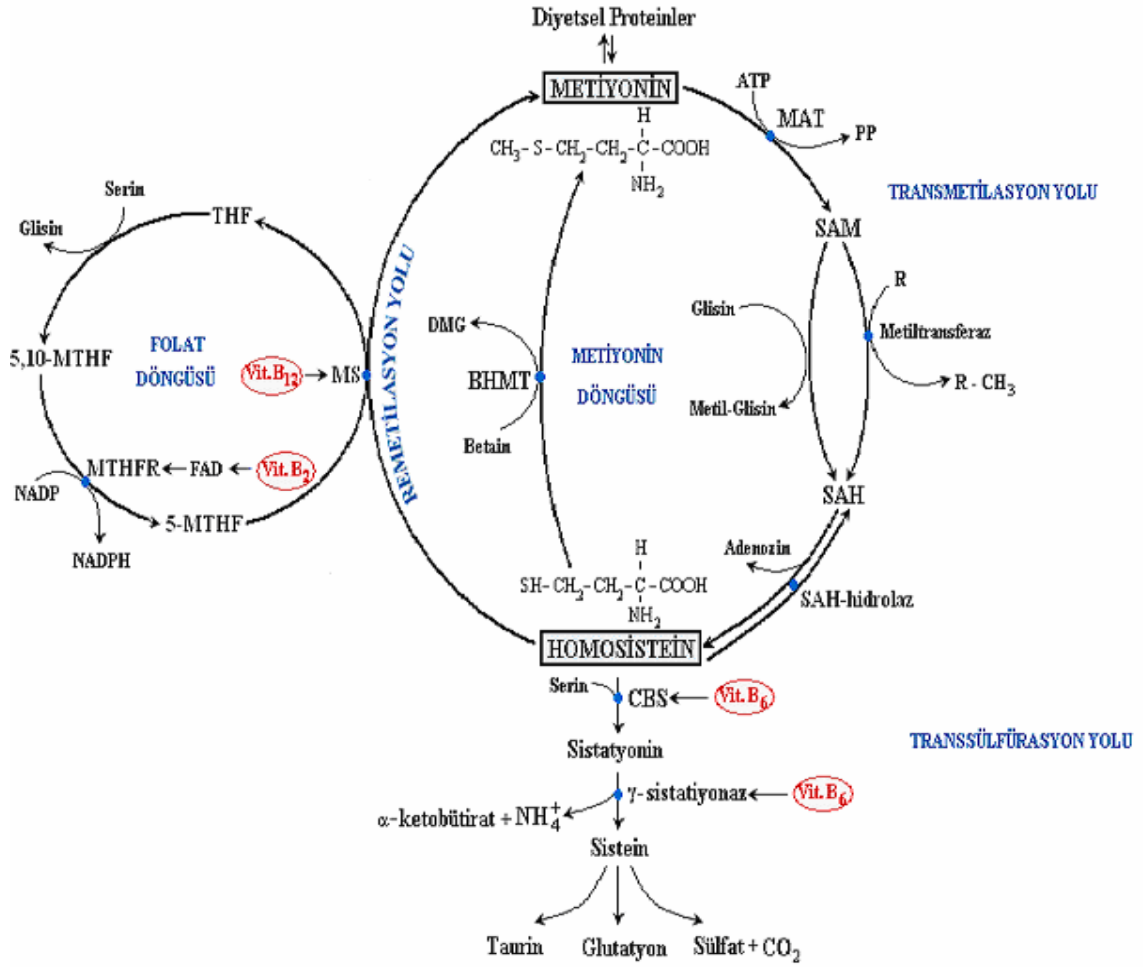
Süperoksit dismutaz antioksidan enzimlerin uyarıcısıdır (Baydaş ve ark., 2002). Homosistein endotel hücrelerinin özellikle süperoksit radikali olmak üzere serbest radikallere karşı savunma yeteneğini azaltır (Yamamoto ve ark., 2000). Homosisteinin vasküler endoteli koruyucu özelliği olan nitrik oksit salınımı azaltığı, salınan nitrik oksitle homosisteinin birleşerek S-nitrohomosisteine dönüştüğünü ve bu bileşiğin antitrombotik ve endotele toksik etki gösterdiği saptanmıştır (Stampfer ve ark., 1993). Serbest oksijen radikallerinin aşırı artmasının ve antioksidanların azalmasının birçok komplikasyonlara

sebepe olduğu bildirilmiştir. MSS'de savunma sistemini oluşturan antioksidanların özellikle glial hücreslerde yoğunlaştığı ileri sürülmüştür (Baydaş ve ark., 2003a; 2003b). Nöronal hasara cevap olarak astrositler GFAP yapımını hızlandırır (Baydaş ve ark., 2003a; 2003b). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada homosistein uygulamasıyla artan serbest oksijen radikallerinin özellikle glial hücrelerde hiperaktiviteye sebep olduğu saptanmıştır. Western blot analizlerinde homosistein uygulanmış rat beyinlerindeki hipokampus ve korteks bölgelerinde GFAP içeriğinde önemli bir yükselme gözlenmiştir ($P<0.001$) Total GFAP içeriğindeki yükselme hipokampusta kortekse göre daha büyüktür ($P<0.05$) (Özer, 2005).

Rat embriyolarının primer hipokampal hücre kültürleri üzerinde ve erişkin farelerin dorsal hipokampuslarına homosistein enjekte edilerek yapılan bir çalışmada, homosisteinin düzeyinin arttıka yaptığı hasarın arttığı gösterilmiştir. Bir çok mekanizma ile hiperhomosisteineminin gelişen nörodejeneratif hastalıklar, stroke, Alzheimer ve hatta yaş arttıka homosistein düzeylerinin artması (Andersson ve ark., 1992; Brattstrom ve ark., 1994) ve yaşın ilerlemesi ile meydana gelen organ hasarlarının etiyolojisini açıklayabileceği öne sürülmüştür (Kruman ve ark., 2000).

Gebelerde homosistein seviyesindeki artışın nöral tüp defektleri, preeklampsi, prematürite, düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Vollset ve ark., 2000) Nöral tüp defektleri; spina bifida, meningosel, ensefalosel ve anensefaliyi içerir ve bu bozuklukların tamamı hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ölümündeki anormalliklerle ilişkilidir (Mattson ve Shea, 2003).

Homosisteinin metabolize olmasında başlıca transsülfürasyon ve remetilasyon olmak üzere iki yol vardır. Her iki metabolik yol da çeşitli vitaminler ile aktive edilmektedir (Gruba ve ark., 1996) (Şekil 3).



Şekil 3: Homosistein metabolizması

Metionin sentaz, metiltetrahydrofolattan homosisteine metil transfer ederek metionin tetrahydrofolat oluşmasına neden olur. Bu reaksiyonda kofaktör olarak metilkobalamin gereklidir. Homosisteinin metionine dönüşümünde folik asit ile birlikte görev yapar. Bu reaksiyonla oluşan tetrahydrofolat (FH4) DNA sentezi için gerekli iken, metionin ise miyelin yapımının majör elemanlarından. (Dinavahi ve Falke, 2004).

Homosistein metabolizmasında remetilasyon ve transsülfürasyonun her biri %50'şer paya sahiptir. Sisteinden farklı olarak, homosistein protein sentezi esnasında polipeptidlerle birleşmez (Dinavahi ve Falcker, 2004).

Remetilasyon döngüsünde: Homosistein, genellikle B₁₂ vitaminine bağımlı bir enzim olan metionin sentaz (5-metiltetrahydrofolat: homosistein metiltransferaz) tarafından katalize edilen bir reaksiyonla bir metil grubu alarak metionini oluşturur ve B₁₂ bu reaksiyonda kofaktör görevi yapmaktadır. Bu reaksiyonda N5-metil-tetrahydrofolat metil donörüdür ve N5, N10-metilentetrahydrofolat redüktaz (MTHFR) katalizör görevi görür. Bir kısım homosistein ise, karaciğerde alternatif bir yol ile remetilasyona uğrar, bu reaksiyonda metil donörü betaine'dir (Dinavahi ve Falcker, 2004).

Transsülfürasyon yolu: Fazla miktarda metionin varlığında veya sistein sentezi gerektiğinde, homosistein transsülfürasyon yoluna girer ve B₆ vitaminine bağımlı sistation-b sentaz (SBS) homosisteini bir başka aminoasit olan serinle geri dönüşsüz olarak bağlar. Bu sülfokonjugasyon olayı ile sistation oluşur. Sistation ise başka bir B₆ bağımlı enzim olan g-sistationaz ile sisteine ve a-ketobütirata metabolize olur. Yeni oluşan sistein hücreler tarafından sentezlenen proteinlerin yapısına girer, glutatyon yapısına katılır ya da sülfata dönüşerek glikozaminoglikanların (heparan sülfat, kondroitin sülfat gibi) sentezinde kullanılır veya idrarla atılır. Sistein aynı zamanda homosistein ile birleşerek miksdisülfid sistein-homosistein formunu oluşturur (Özgül ve Altınbaş, 2006).

Homosistein ölçümü çeşitli yöntemlerle yapılmaktadır. Bunlardan bazıları, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (Vester ve Rasmussen, 1991), aminoasit kromatografisi (Ueland ve ark., 1992), ELISA ve radyoenzimatik ölçümdür (Refsum ve ark., 1985). Homosistein düzeyleri genel olarak total plazma homosisteini ya da total serum homosisteini olarak ölçülmektedir. Bu ölçüm serbest ve proteine bağlı olan kısmı içermektedir; homosistein, miksdisülfid içeren homosistein, homosistein tiolakton, serbest homosistein ve proteine bağlı homosistein. Total miktarın %70- 80'i proteine bağlı formdur. Normal total plazma homosistein konsantrasyonları açlık durumunda 5–15 µmol/L arasındadır. Bazı yayınlarda normal total plazma homosistein düzeyi 5–12 µmol/L olarak ifade edilmekte ve 12–15 µmol/L arasındaki değerler "borderline" olarak kabul edilmektedir. Homosistein değerleri, yaşla birlikte artış gösterir. Erkeklerde ve

postmenopozal kadınlarda daha yüksektir (Moller ve ark., 1997, 1999). Homosistein düzeyi, yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, etnik özellikler gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Toplumların bu özellikler doğrultusunda kendi homosistein referans aralıklarını belirlemeleri gerekmektedir. Türk toplumu için yapılan referans çalışmasında, homosisteinemi üst sınırı 12 µmol/L bulunmuştur (Sipahi ve ark., 2002; Taskın ve ark., 2006;) . Fakat yapılan çalışmalar, vasküler patolojinin 10 µmol/L'nin üzerinde başladığını göstermektedir (Pfeiffer ve ark., 1999; Tripodi ve ark., 2001). Bu verilere dayanarak bizde çalışmamızda kognitif etkilenmenin başladığı sınırı, yani yükseklik değerini 10 µmol/L ve üzerindeki değerler olarak kabul ettik.

Yemeklerden sonra HCY düzeylerinde kısmi yükselmeler olabileceği için en az 12 saat açlıktan sonra HCY bakılması tavsiye edilmektedir (Ueland ve ark., 1993). Çünkü HCY seviyesindeki geçici geri dönüşlü postprandial artışlardan transsülfirasyon yolundaki enzimler sorumludur. Zamana ve ısıya bağlı olarak kan hücrelerinden HCY salınacağı için alınan kan örneklerinin hemen santrifüje edilmesi en idealidir. Eğer bu yapılamıyorsa plazma ayrılana kadar dondurulmalıdır (Refsum ve ark., 1997).

2.9.1. Hiperhomosisteinemi Nedenleri

Birçok durumun kan homosistein düzeyini arttırmada rolü olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Frick ve ark., 1987; Garg ve ark., 1999; Giral ve ark., 2001; Refsum ve ark., 2004; Bozkurt, 2006; Nagele ve ark., 2011) (Tablo 2).

Erkeklerde kadınlara oranla homosistein düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Lussier ve ark., 1996). Bu fark özellikle menapozdan önce daha anlamlı iken menapoz ve sonrasında erkek ve kadın cinsiyet arasındaki fark azalmaktadır. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda homosistein ile östradiol düzeyleri arasında ters orantılı bir ilişki mevcut olup, uygulanan hormon replasman tedavisi ile homosistein düzeyleri düşmektedir (Özer, 2005).

Son dönemde yapılan birçok çalışmada vitamin takviyelerinin kullanılmasının kognitif ve fizyolojik fonksiyonlar üzerine olan etkileri gündeme getirilmiştir. Bu çalışmaların bir çoğunda vitamin replasman tedavilerinin kognitif fonksiyonları pozitif yönde etkilediği ve ve vitamin B₁₂ ve folat metabolizması ile bağlantılı olarak nörotoksik etkileri

olan homosisteinin nörodejeneratif etkileri açısından da olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir (Kennedy ve Haskell, 2011).

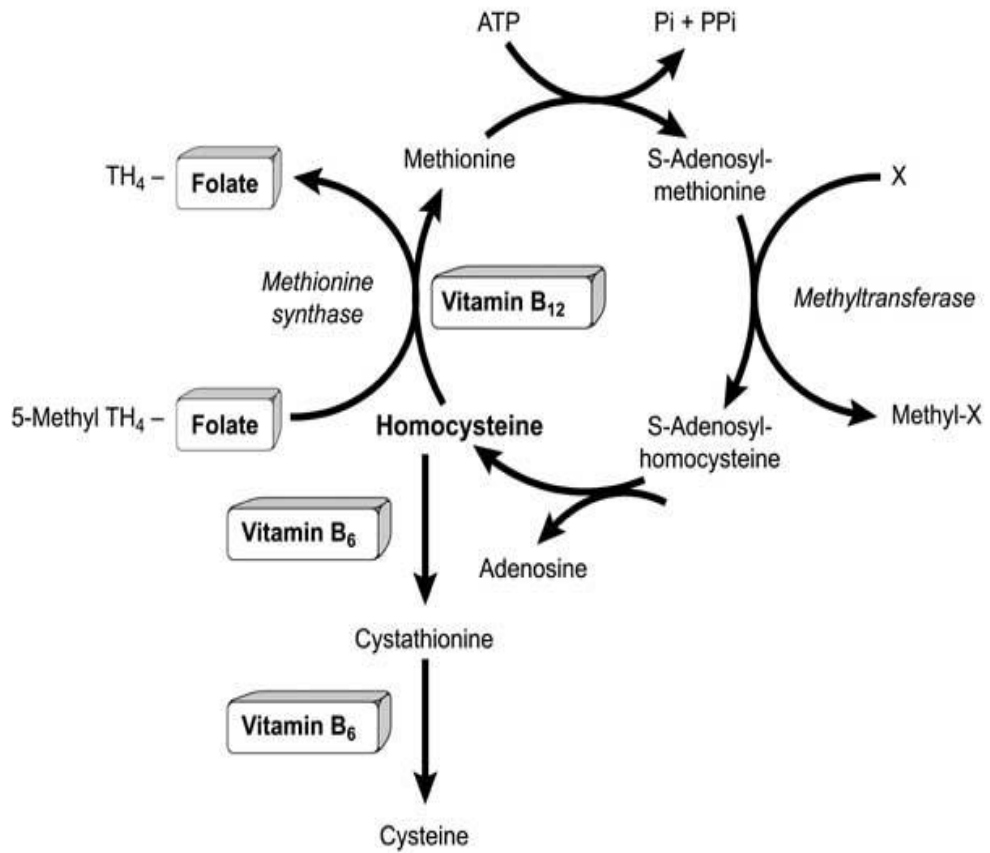
Tablo 2: Plazma homosistein düzeyini arttıran faktörler

<u>Genetik nedenler</u>	<u>İlaç kullanımı</u>
Sistation b-sentaz eksikliği	Antikonvulzanlar (karbamazepin, valproik asit, fenitoin)
MTHFR yetmezliği ya da defekti	İmmunosupresifler (metotreksat, siklosporin, steroidler)
Metionin sentaz defekti	Kolesterol düşürücüler (niasin, kolestipal, atorvastin, fibrat türevleri)
Vit. B ₁₂ transport ya da koenzim sentez defekti	Diğerleri (L-Dopa, teofilin, nitroz oksit)
<u>Edinsel nedenler</u>	<u>Kronik hastalıklar</u>
Vitamin alım eksikliği ya da metabolizma bozukluğu (vitamin B ₁₂ , B ₆)	Gastrointestinal sistem hastalıkları (kronik atrofik gastrit, malabsorbsiyon sendromları, gastrointestinal sistem cerrahileri)
Folik asit eksikliği ya da metabolizma bozukluğu	Malignite (akut lenfoblastik lösemi, over, meme, pankreas kanserleri)
Diğer (zorlu egzersiz, alkol alımı, kas kütlelerinde artış, sigara kullanımı)	Diğerleri (kronik böbrek yetmezliği, hipotroidi, hipogonadizm, psöriazis)

2.10. Folik asit metabolizması

Folik asit; ısı-stabil, sentetik ve folattan iki kat daha fazla biyoyararlanıma sahip kimyasal bir moleküldür. Doğal olarak gıdalarla alınan formu ise folattır. Homosistein metabolizmasında çok önemli bir yere sahiptir. Günlük ihtiyaç en az 50µg'dır. Toplam vücuttaki 5mg kadardır. Folik asidin günlük alımı günlük ihtiyacın onda birine düşerse dört ay içerisinde megaloblastik anemi gerçekleşmektedir. Folik asit gereksinimi hemolitik anemilerde, alkolizmde, büyüme çağında, gebelikte ve laktasyonda artmaktadır (Finkelstein, 1990). 0.2-15 mg/d arasındaki folik asit dozlarının toksisiteye yol açmadan plazma homosistein düzeylerinin düşmesini sağladığı gösterilmiştir (Rimm ve ark., 1998). Methionin sentaz, metiltetrahidrofolat'tan homosistein'e metil transfer ederek

methionin tetrahidrofolat olusmasına neden olur. Yeterli folat, B₆ ve B₁₂ vitaminlerinin varlığında metiyonin homosisteine ve en sonunda zararsız sistatyonin aminoasidine dönüşür. Bu reaksiyonla oluşan tetrahidrofolat (FH4) DNA sentezi için gerekli iken, metionin ise miyelin yapımının majör elemanlarından. Eğer bu dönüşüm yetersiz olursa homosistein seviyeleri yükselir ve vasküler endotele direkt toksik etki yapar ve yükselmesi neticesinde periferik vasküler bozukluklar ve son yıllarda önemle üzerinde durulan doğumsal nörolojik rahatsızlıklar meydana gelmektedir (Kass-Annese, 1996) (Şekil 4).



Şekil 4: B₆, B₁₂ vitamini ve folik asit metabolizması

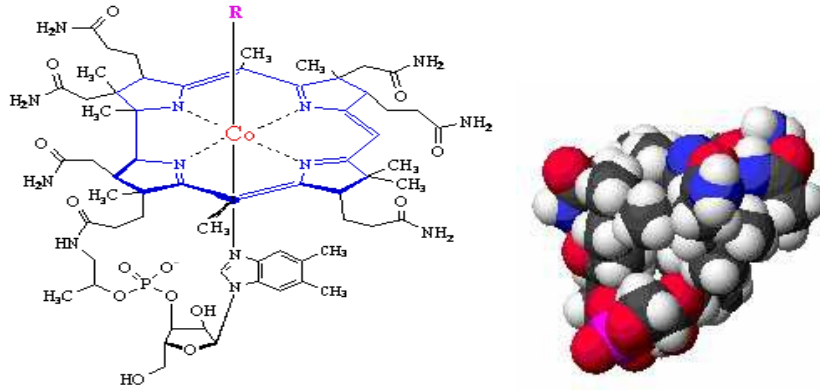
Epidemiyolojik, hayvan ve insan kaynaklı birçok çalışmada elde edilen veriler folat eksikliğinin kolorektal kanser başta olmak üzere seçilmiş dokulardaki birçok kanser riskini arttırdığını göstermektedir. Folat, DNA ve RNA sentezinde görevli olan pürin ve timidin oluşumunda metil donörü olan S-adenozilmetionin oluşumunda büyük bir role sahiptir. Bu mekanizma ile DNA da meydana gelen bir hasar protoonkogen ve tümör supresör gen ekspresyonunun dengesini bozarak karsinogenezisi başlatır. (Choi ve Ma-

son, 2000). B₆, B₁₂ vitaminlerinin mental durum ve sinir sistemi üzerinde olumlu etkileri olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (Krismann ve Krsshmann, 1996). Çalışmamızda kan folik asit değeri üst ve alt sınırları 4.6-18.7 ng/ml olarak alınmıştır.

Günlük diyeteye 0.5 mg folik asit eklenerek homosistein seviyeleri %25 azaltılabilmektedir (Andreotti ve ark., 2000; HL Trialists1 Collaboration,1998). Folik asit birçok besinde özellikle de ıspanak, marul, pırasa gibi yeşil yapraklı sebzelerde, meyvelerde ise en fazla limon, muz ve kavunda bulunmaktadır (Jacobsen, 1996).

2.11. B₁₂ vitamin metabolizması

Vitamin B₁₂ sinir hücrelerinin normal aktivitesi ve DNA replikasyonu için gerekli, suda çözünen bir vitamindir. Siyanokobalamin olarak bilinir. B₁₂ vitamini 3 kısımdan oluşan bir moleküldür. Korin adı verilen 4 pirol halkasından oluşan çekirdek, çekirdeğe bağlı nukleotid grubu ve çekirdekdeki cobalt atomuna bağlı grup (bu gruplar değişken olup grup tipine bağlı olarak synokobalamin, hidrosikobalamin deoksiadenozil kobalamin, metilkobalamin oluşabilmektedir (Şekil 5). En etkilisi synokobalamin'dir.



Şekil 5: B₁₂ vitaminin moleküler yapısı

Metilkobalaminler; insan plazmasının en çok bulunan formudur. Erişkinlerde günlük gereksinim miktarı 5 mg dır. B₁₂ vitamini özellikle homosisteinin metiyonine dönüşümündeki remetilasyon basamağında etkilidir. Metiltetra hidrofolat, homosistein metil transferaz enzimi ve B₁₂ vitamini etkisi ile homosisteini metilleyerek metiyonine dönüşmektedir. Diğer görevli olduğu basamak ise Propiyonatın metabolizması sonucu oluşan

metil malonil CoA'nın Süksinil CoA'ya dönüşümüdür (Lindenbaum ve ark., 1994). Vitamin B₁₂ eksikliği, metiyoninin Sadenosilmetionine (SAM) donusumunde defektle sonuçlanır (Şekil 4). SAM, myelinin yapısında yer alan fosfatidilkolin üretimi için gereklidir. Vitamin B₁₂ eksikliğinde metilmalonil-KoA (3-karbonlu molekul) suksinil-KoA (4-karbonlu molekul)'donusemez ve sonuçta propionil-KoA (3-karbonlu molekul) birikir. Normalde yağ asitleri 2-karbon ilavesiyle yapılırken, 3-karbonlu yağ asitlerinin fazlalığı, 15 ve 17- karbonlu yağ asitlerinin fazla miktarda üretilmesine neden olur. Bu da sinir uçlarının birleşmesini takiben sinir fonksiyonlarının değişmesiyle sonuçlanır. Farklı hormon-benzeri moleküller (sitokinler, tümör nekroz faktör ve epidermal growth faktör) sinirlerde hasara neden olur. 100 pg/ml'nin altında kan B₁₂ vitamin düzeyleri, genellikle vitamin B₁₂ eksikliğinin nörolojik semptom ve bulgularına eşlik eder (Ropper ve Samuels, 2011). Çalışmamızda kan vitamin B₁₂ düzeyi için alt ve üst sınırlar 197-866 pg/ml olarak alındı.

Gıda kaynakları; hayvansal ürünler (sakatat, tavuk, balık, kabuklu deniz ürünleri, yumurta, süt), baklagiller ve köklü sebzelerdir. Hayvansal gıdalarda bulunan vitamin B₁₂ ısıtmayla yıkılır. Siyanokobalamin (fortifiye gıdalarda bulunan form), pişirme sırasında çok stabildir. Gıdaların ısıtılması vitamin içeriğini negatif etkiler. Mikrodalga fırında ısıtma besinlerde bulunan vitamin B₁₂'nin % 30-40 kadarını parçalar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya, Ocak 2012 ile Ekim 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı MS Polikliniğine başvuran 61 RRMS hastası alındı. Kontrol grubu 32 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi etik kurulunun 23.02.2012 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/949 sayılı toplantısının 2012/451 numaralı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınan tüm MS olguları ve sağlıklı gönüllülerden bilgilendirilmiş olur formu alındı. 18-55 yaş aralığındaki, McDonald's kriterlerine göre MS tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Sekonder progressif, primer progressif ve diğer demiyelinizan hastalıklar ile uyumlu klinik özellikleri olan hastalar, B₁₂ ve/veya folik asit gibi kan homosistein düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar, nöroleptik, antipsikotik, antidepresan benzeri ilaç kullanımına neden olabilecek hastalığı olan ve bu tür kognitif fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullananlar, okuma-yazma bilmeyenler, MS tanısı kesin olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Poliklinik kontrolleri sırasında olgulara ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. Atak tedavisi almış olan hastalar, tedaviden en az altı hafta sonra, remisyon döneminde çalışmaya alındı. Sağlıklı kontrol grubu oluşturulurken; B₁₂ ve/veya folik asit gibi kan homosistein düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar, kognitif fonksiyonları etkileyebilecek herhangi bir hastalığı olan veya kognitif fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullananlar, okuma-yazma bilmeyenler, bilinen herhangi bir kronik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Depresyon MS hastalarında çalışma hafızası, bilgi işleme hızı, öğrenme, bellek fonksiyonları gibi birçok kognitif fonksiyonu etkilemektedir (Chiaravalloti ve DeLuca, 2008; Siegert ve Abernethy, 2005). Ayrıca antidepresanlar, antikonvülzanlar, nöroleptikler ve glukokortikosteroidler de kognitif performansı negatif olarak etkileyebilir (Engel ve ark., 2007).

Tüm MS olgularına hekim değerlendirmesinde Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) uygulandı. Ölçekten yedi puanın altında alan hastalarda depresyon dışlanarak nöropsikometrik inceleme yapıldı. HDÖ yedi puan üzerindeki bireyler için antidepresan tedavi sonrasında HDÖ'den yedi puanın altında puan aldıkları dönemde nöropsikometrik inceleme yapıldı. Bu veya başka nedenlerle antidepresan, antikonvülzan, nöroleptik ve glukokortikosteroid kullanan hastalar kognitif performansları etkilenebileceğinden çalışmaya dahil edilmedi.

Nöropsikometrik batarya oluşturulurken hastaların nörolojik özürleri göz önüne alındı ve ileri derecede görme sorunu olan ve anlaşılamayacak düzeyde konuşma fonksiyonları bozuk olan hastalar çalışmaya alınmadı.

MS hastalarından homosistein düzeyleri normal ve yüksek olanlar; yaş, eğitim seviyesi, EDSS, hastalık süresi, vitamin B₁₂, folat düzeyleri, PASAT, Çizgi yönü belirleme testi (ÇYBT) ve Stroop test performansları açısından karşılaştırıldı ve elde edilen veriler istatistiksel açıdan değerlendirildi. MS hastaları için incelenen tüm veriler sağlıklı kontrol grubunda da incelendi.

MS ve sağlıklı kontrol grubundaki parametrelere parametrik olup olmadığı göz önünde bulundurularak Pearson ki-kare testi ve Spearman korelasyon analizleri uygulandı. Herbir parametre sabit değişken kabul edilerek diğer değişkenlerin etkileri ve anlamlılık düzeyleri incelendi.

Hasta ve kontrol grubuna toplamda yaklaşık bir saat kadar süren üç nörokognitif test ve EDSS ölçeği uygulandı. Temelde frontal lob faaliyetlerini ölçen, algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir "bozucu etki" altında değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyan Stroop Testi; bilgi işleme hızı, esnekliği ve hesaplama yeteneğinin yanı sıra dikkati de ölçen bir test niteliği taşıyan ve son zamanlarda MS hastalarındaki kognitif yetileri değerlendirmek için sık kullanılmakta olan The Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) ve karmaşık algısal işlevler adını da alan vizyospasyal algı ve konstrüksiyon yetilerini değerlendiren ÇYBT uygulanan testlerdir. Stroop testi için test basamaklarının uygulandığı süreler ve bunların arasındaki süre farkları ile yapılan hata ve

düzeltilme sayıları dikkate alınır. ÇYBT ve PASAT'da ise doğru olarak verilen cevapların sayısı önemlidir.

Plazma homosistein düzeyinin tayini; Chromsystems Diagnostics cihazı ve kitleri ile çalışılmıştır. İzokratik sistemde floresan dedektörle HPLC (yüksek performanslı likit kromatografi) yöntemi ile ölçüm yapılarak sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak elde edilmiştir. Bu yöntemde 4000 devirde 5 dk santrifüj ile plazma tam kandan ayrılır. Plazmaya presipitant (çöktürücü) eklenerek proteinlerin ortamdaki uzaklaştırılması sağlanır. Elde edilen süpernatant, derivasyon ve reduction yöntemiyle işleme tabi tutularak homosistein açığa çıkarılır.

Çalışmamızda alınan kan numunelerinin en az 12 saat açlık sonrasında alınmış olmasına dikkat edildi. Kan alındıktan hemen sonra örneklerin en kısa sürede santrifüj edilmesi sağlandı. Çalışmamızda kognitif etkilenmenin başladığı sınır, yani $10 \mu\text{mol/L}$ ve üzerindeki değerleri homosistein yüksekliği olarak kabul ettik. Plazma B₁₂ düzeyi için 197 pg/ml 'nin, kan folik asit düzeyleri için 4.6 ng/ml 'nin altındaki değerler düşük olarak kabul edildi.

4. İSTATİSTİK ANALİZ

İstatistik analizler sonucunda elde edilen yanılma olasılığı (p) değeri 0.05'ten küçük ise sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve bütün istatistik hesaplamalarda SPSS (ver. 15.0) programı kullanılmıştır.

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (SS), sayı ve % değer olarak tablolar halinde verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normallik testinde, incelenen grubun birey sayısı >50 ise Kolmogorov-Smirnov testi, incelenen grubun birey sayısı <50 ise Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler (parametrik) bakımından hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında iki bağımsız örneklem ortalaması arasındaki farka ait hipotez testi, T test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler (non-parametrik) bakımından bu iki grubun karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik verilerle hastalık arasındaki ilişkilerin ve sayısal değişkenler arasındaki doğrusal ilişkilerin incelenmesinde parametrik veriler için Pearson ki-kare testi, non-parametrik veriler için ise Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır (Tablo 3). Homosistein, B₁₂ vitamin, folik asit düzeyleri, PASAT, Stroop ve Çizgi yön belirleme testleri için grup içi ve gruplar arası veriler ile karşılaştırmalar ayrı ayrı yapılarak değerlendirilmiştir. Veriler değerlendirilirken normal dağılıma uyan veriler ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edilmiş, frekans veriler ise yüzde olarak ifade edilmiştir.

Tablo 3: Korelasyon katsayısı “r” için tanım aralıkları

0.05 – 0.30	Düşük ve önemsiz korelasyon
0.30 – 0.40	Düşük orta derecede korelasyon
0.40 – 0.60	Orta derecede korelasyon
0.60 – 0.70	İyi derecede korelasyon
0.70 – 0.75	Çok iyi derecede korelasyon
0.75 – 1.00	Mükemmel korelasyon

5. BULGULAR

Çalışmaya 61 RRMS hastası alındı. Kontrol grubu 32 sağlıklı gönüllüden oluştu. Hastaların 42'si kadın (% 68.9), 19'u erkek (% 31.1), kontrollerin 22'si kadın (% 68.8) ve 10'u (% 31.3) erkekti. MS olgularının yaş ortalaması 35.2 ± 9.53 , kontrol grubunun yaş ortalaması 36.1 ± 10.59 olarak değerlendirildi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.992$, $p=0.690$).

Hasta ve kontrol gruplarının eğitim süreleri üç alt grupta değerlendirildi. MS olgularının 29'u (%47.5) ilköğretim, 20'si (%32.8) lise, 12'si (%19.7) üniversite-yüksek lisans mezunu idi. Kontrol grubundakilerin 13'ü (%40.6) ilköğretim, 10'u (%31.3) lise, 9'u (%28.1) üniversite-yüksek lisans mezunu idi. Her iki grubun eğitim süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.637$).

Ortalama hastalık süresi 8.3 ± 5.88 yıl olarak saptandı.. Ortalama EDSS skoru 1.7 ± 1.63 (0-6) olarak saptandı. Hastaların 38'inin (%62.3) EDSS'si 0-2 arasında, 18'inin (%29.5) EDSS'si 2.5-4 arasında, 5'inin (%8.2) EDSS değeri ise >4 olarak sınıflandırıldı.

MS grubunda 24 (%39.3) kişide ve kontrol grubunda 6 (%18.8) kişide homosistein düzeyleri yüksek bulundu. MS olgularında kontrol grubuna göre homosistein düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla kişide yüksek olduğu görüldü ($p=0.044$). MS (50.05) ve kontrol gruplarında (41.19) kan homosistein düzeylerinin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.133$).

MS grubu için B_{12} 2.4 ± 0.17 ve folik asit 0.8 ± 0.16 olarak, kontrol grubu için ise sırayla 2.3 ± 0.19 ve 0.9 ± 0.15 olarak ortalama logaritmik değerler elde edildi. MS ve kontrol grupları B_{12} vitamin ve folik asit düzeyi açısından logaritmik istatistik inceleme ile karşılaştırıldıklarında her iki grup arasında B_{12} vitamin düzeyleri ($p=0.209$) ve folik asit düzeyleri ($p=0.125$) için istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 4: MS olguları ve kontrol grubundaki bireylerin ÇYBT ve PASAT skorları ortalamalarının karşılaştırılması

GRUP	ÇYBT		P değeri	PASAT		P değeri
	Ortalama	± Standart sapma		Ortalama	± Standart sapma	
MS	23.7	± 5.14	0.039	31.5	± 13.71	0.002
KONTROL	25.7	± 4.52		40.8	± 13.07	

Çizgi yönü belirleme testi değerlendirmesinde MS grubu verileri 23.7 ± 5.14 doğru cevap olarak elde edilirken, kontrol grubu verileri 25.7 ± 4.52 olarak saptandı. Kontrol grubundaki bireylerin MS grubuna göre istatistik açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek başarı gösterdikleri saptandı ($p=0.039$ (Tablo 4)).

MS ve kontrol gruplarının PASAT testindeki performansı incelendiğinde MS olguları 31.5 ± 13.71 doğru yanıt verirken, kontrol grubunda 40.8 ± 13.07 doğru yanıt değerleri elde edildi. MS olgularında performansın kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük olduğu saptandı ($p=0.002$) (Tablo 4).

Tablo 5: MS olguları ve kontrol grubundaki bireylerin STROOP test skorları ortalamalarının karşılaştırılması

STROOP TESTİ (ort±ss)	MS n = 61	KONTROL n = 32	P değeri
5.Kart süre/sn	48.0 ± 32.53	34.8 ± 21.54	0.037
5-1 Kart süre/sn	32.7 ± 25.77	19.0 ± 15.52	0.002
5-3 Kart süre/sn	24.8 ± 21.05	13.6 ± 12.6	0.002
5.Kart düzeltme	2.1 ± 1.70	1.2 ± 1.3	0.013

Stroop testi açısından MS ve kontrol grupları karşılaştırıldığında 1. kart okuma süresi ($p=0.221$), 3. kart okuma süresi ($p=0.942$) ve 5. kart hata yapma sayısı ($p=0.147$) için istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak 5. kart okuma süresi MS grubunda 48.0 ± 32.53 iken kontrol grubunda 34.8 ± 21.54 ($p=0.037$), 5. kart okuma süresi ve 1. kart okuma süresi farkı MS grubunda 32.7 ± 25.77 ve kontrol grubunda 19.0 ± 15.52 ($p=0.002$), 5. kart okuma süresi ve 3. kart okuma süresi farkı MS grubunda 24.8 ± 21.05 iken kontrol grubunda 13.6 ± 12.6 ($p=0.002$) ve 5. kart düzeltme sayısı MS olgularında

2.1 ± 1.70, sağlıklı kontrol grubunda ise 1.2 ± 1.3 (p=0.013) olup, her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (Tablo 5).

Tablo 6: Homosistein düzeyi yüksek ve normal olan MS olgularına ait verilerin farklı değişkenler açısından birbirleriyle karşılaştırılması ve elde edilen p değerleri

MS GRUBU	HOMOSİSTEİN DÜZEYİ (µmol/l)			
	Normal Ort ± ss	Yüksek Ort ± ss	P değeri	
YAŞ	35.7 ± 8.50	34.4 ± 11.09	0.596	
HASTALIK SÜRESİ	8.7 ± 6.32	7.6 ± 5.21	0.568	
VİTAMİN B₁₂ (pg/ml)	312.4 ± 133.63	253.0 ± 99.12	0.098	
FOLAT (ng/ml)	8.9 ± 3.61	7.1 ± 2.33	0.036	
PASAT	36.9 ± 12.7	23.0 ± 10.64	< 0.001	
ÇYBT	25.9 ± 3.12	20.4 ± 5.91	< 0.001	
STROOP TESTİ	1.Kart süre/sn	12.7 ± 5.96	19.1 ± 9.60	0.044
	3.Kart süre/sn	19.0 ± 8.55	29.6 ± 15.38	0.021
	5.Kart süre/sn	37.0 ± 21.44	65.0 ± 39.33	0.007
	5-1 Kart süre/sn	24.3 ± 17.48	45.8 ± 30.97	0.010
	5-3 Kart süre/sn	18.0 ± 14.58	35.3 ± 25.16	0.008
	5.Kart düzeltme	1.7 ± 1.70	2.7 ± 1.53	0.015
	5.Kart hata	0.59 ± 1.14	1.5 ± 1.47	0.003

Tablo 7: MS olgularında homosistein düzeyi normal ve yüksek olan grupların EDSS skorları açısından karşılaştırılması

HOMOSİSTEİN (µmol/l)	EDSS			P değeri
	0 – 2.5 n = 38 (%)	2.5 - 4 n = 18 (%)	➤ 4 n = 5 (%)	
Normal	21 (%56.8)	13 (%35.1)	3 (%8.1)	0.479
Yüksek	17 (%70.8)	5 (%20.8)	2 (%8.3)	

MS olgularının homosistein düzeyleri ile yaşları (p=0.596), eğitim seviyeleri (p=0.432), hastalık süresi (p=0.568), EDSS (p=0.479), vitamin B₁₂ seviyelerinin (p=0.098) karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6 ve 7).

Folik asit düzeyleri, homosistein düzeyi yüksek olanlarda (7.1 ± 2.33) , normal olanlara (8.9 ± 3.61) göre daha düşük olarak saptandı ve p değeri 0.036 olarak anlamlı kabul edildi.

PASAT test skorları homosistein düzeyi yüksek olan hasta grubunda normal gruba göre belirgin derecede istatistiksel anlamlı olarak ($p<0.001$) düşük bulundu.

ÇYBT skorlarının homosisteini yüksek olan hasta bireylerde, homosistein düzeyi normal olanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı ($p<0.001$).

MS hastalarında homosistein düzeyleri ile Stroop test performansları arasındaki verilerin değerlendirilmesinde; homosisteini yüksek olan MS hasta grubunda kart okuma süreleri ve süre farkları homosisteini normal olan gruba göre daha uzun iken, hata ve düzeltme sayıları homosisteini normal olan gruba kıyasla daha fazla olarak saptandı. Stroop test basamaklarının tümü için elde edilen p değerleri 0.05' ten küçük yani anlamlı olarak bulundu.

Tablo 8: Homosistein düzeyi yüksek ve normal olan sağlıklı kontrol grubundaki bireylere ait verilerin farklı değişkenler açısından birbirleriyle karşılaştırılması ve elde edilen p değerleri

SAĞLIKLI KONTROL GRUBU		HOMOSİSTEİN DÜZEYİ ($\mu\text{mol/l}$)		
		Normal Ort \pm ss	Yüksek Ort \pm ss	P Değeri
YAŞ		35.7 \pm 10.83	37.5 \pm 10.27	0.725
VİTAMİN B ₁₂ (pg/ml)		257.2 \pm 97.68	275.3 \pm 182.63	0.735
FOLAT (ng/ml)		9.3 \pm 3.27	8.8 \pm 5.05	0.247
PASAT		44.0 \pm 10.49	27.0 \pm 14.95	0.002
ÇYBT		27.2 \pm 2.33	19.3 \pm 6.25	0.004
STROOP TESTİ	1.Kart süre/sn	13.7 \pm 3.21	24.6 \pm 9.87	0.042
	3.Kart süre/sn	18.2 \pm 5.53	33.8 \pm 13.27	0.013
	5.Kart süre/sn	28.0 \pm 11.17	64.1 \pm 31.3	0.005
	5-1 Kart süre/sn	14.3 \pm 8.64	39.5 \pm 22.42	0.005
	5-3 Kart süre/sn	9.8 \pm 6.36	30.3 \pm 19.52	0.005
	5.Kart düzeltme	0.85 \pm 1.08	3.0 \pm 1.09	0.001
	5.Kart hata	0.15 \pm 0.36	2.1 \pm 0.98	<0.001

Kontrol grubundaki bireylerin yaşları ($p=0.725$), eğitim seviyeleri ($p=0.773$), kan folik asit ($p=0.247$) ve vitamin B₁₂ seviyeleri ($p=0.735$) ile kan homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Homosistein düzeyi yüksek olan sağlıklı kontrol grubunda, homosistein düzeyi normal olan bireylere göre belirgin derecede istatistiksel anlamlı olarak ($p=0.002$) PASAT test skorları düşük bulundu.

ÇYBT skorlarının homosisteini yüksek olan sağlıklı bireylerde, homosistein düzeyi normal olanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı ($p=0.004$).

Sağlıklı kontrol grubunda homosisteini yüksek olan bireylerin kart okuma süreleri ve süre farkları homosisteini normal olan gruba göre daha uzun iken, hata ve düzeltme sayıları homosisteini normal olan gruba kıyasla daha fazla olarak saptandı. İstatistiksel analizler sonucunda Stroop test basamaklarının tümü için elde edilen p değerleri 0.05' ten küçük yani anlamlı olarak saptandı.

Tablo 9: MS hastalarında PASAT sonuçları ile diğer parametreler ve nöropsikometrik test sonuçları arasındaki ilişkinin derecesi ve anlamlılık düzeyi

PASAT	r	P	
YAŞ	-0.002	0.990	
EĞİTİM	0.305	0.017	
HASTALIK SÜRESİ	0.019	0.882	
EDSS	-0.112	0.388	
HOMOSİSTEİN	-0.592	<0.001	
VİTAMİN B ₁₂	0.338	0.008	
FOLAT	0.156	0.230	
ÇYBT	0.754	<0.001	
STROOP TESTİ	1.Kart süre/sn	-0.665	<0.001
	3.Kart süre/sn	-0.683	<0.001
	5.Kart süre/sn	-0.693	<0.001
	5-1 Kart süre/sn	-0.621	<0.001
	5-3 Kart süre/sn	-0.598	<0.001
	5.Kart düzeltme	-0.547	<0.001
	5.Kart hata	-0.619	<0.001

Hastaların eğitim süreleri arttıkça PASAT test skorlarının arttığı görüldü ($r=0.305$, $p=0.017$). Hastaların PASAT test skorları ile homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanırken ($r=-0.592$, $p<0.001$), vitamin B₁₂ düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.338$, $p=0.008$). Bu sonuçlar, homosistein düzeyi yüksek olan

ve vitamin B₁₂ düzeyi düşük olan bireylerde PASAT skorlarının düşük olduğunu gösterdi (Tablo 9).

Stroop test birinci kart, üçüncü kart, beşinci kart okuma, beşinci ve birinci kart süre farkı, beşinci ve üçüncü kart okuma süre farkı, beşinci kart düzeltme ve beşinci kart hata değerlerinin tümü ile PASAT testinde hastaların aldığı doğru puanlar arasında negatif bir ilişki gözlemlendi. Bu durum, dikkat ve çalışma belleği değerlendirmesi açısından daha iyi durumda olan hastaların uygunsuz cevabın inhibisyonu değerlendirmesi için gerekli işlevleri daha hızlı yaptığı ve daha az hata yaptıkları şeklinde yorumlandı (p<0.001). PASAT skorları ile yaş, hastalık süresi, EDSS ve folik asit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0.05) (Tablo 9).

Tablo 10: MS hastalarında ÇYBT sonuçları ile diğer parametreler ve nöropsikometrik test sonuçları arasındaki ilişkinin derecesi ve anlamlılık düzeyi

ÇYBT	r	P	
YAŞ	-0.136	0.295	
EĞİTİM	0.261	0.042	
HASTALIK SÜRESİ	-0.155	0.232	
EDSS	-0.135	0.299	
HOMOSİSTEİN	-0.542	<0.001	
VİTAMİN B ₁₂	0.342	0.007	
FOLAT	0.149	0.253	
STROOP TESTİ	1.Kart süre/sn	-0.671	<0.001
	3.Kart süre/sn	-0.698	<0.001
	5.Kart süre/sn	-0.615	<0.001
	5-1 Kart süre/sn	-0.552	<0.001
	5-3 Kart süre/sn	-0.486	<0.001
	5.Kart düzeltme	-0.482	<0.001
	5.Kart hata	-0.574	<0.001

Hastaların eğitim düzeyleri arttıkça ÇYB test skorlarının arttığı görüldü (r=0.261, p=0.042). Hastaların ÇYB test skorları ile vitamin B₁₂ düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken (r=0.342, p=0.007), homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0.542, p<0.001). Bu sonuçlar, homosistein düzeyi yüksek olan ve vitamin B₁₂ düzeyi düşük olan bireylerde ÇYBT skorlarının düşük olduğunu gösterdi (Tablo 10).

ÇYB testinde hastaların aldığı doğru puanlar ile Stroop test birinci kart, üçüncü kart, beşinci kart okuma, beşinci ve birinci kart süre farkı, beşinci ve üçüncü kart okuma süre farkı, beşinci kart düzeltme ve beşinci kart hata değerlerinin tümü arasında negatif bir ilişki gözlemlendi. Bu durum, görsel ve mekânsal işlevler açısından daha iyi durumda olan hastaların uygunsuz cevabın inhibisyonu değerlendirmesi için gerekli işlevleri daha hızlı yaptığı, okuma hızının daha yüksek olduğu ve daha az hata yaptıkları şeklinde yorumlandı ($p<0.001$). ÇYBT skorları ile yaş, hastalık süresi, EDSS ve folik asit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 11: MS hastalarında STROOP 1.Kart süre sonuçları ile diğer parametreler ve nöropsikometrik test sonuçları arasındaki ilişkinin derecesi ve anlamlılık düzeyi

STROOP 1.Kart süre/sn		r	P
YAŞ		0.193	0.136
EĞİTİM		-0.374	0.003
HASTALIK SÜRESİ		0.207	0.109
EDSS		0.176	0.174
HOMOSİSTEİN		0.463	<0.001
VİTAMİN B ₁₂		-0.196	0.130
FOLAT		-0.190	0.142
STROOP TESTİ	3.Kart süre/sn	0.869	<0.001
	5.Kart süre/sn	0.822	<0.001
	5-1 Kart süre/sn	0.636	<0.001
	5-3 Kart süre/sn	0.640	<0.001
	5.Kart düzeltme	0.583	<0.001
	5.Kart hata	0.570	<0.001

STROOP testi 1.kart okuma süresi ile eğitim, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı, ancak sadece eğitim düzeyi ile istatistiksel anlamlılık saptandı ($r=-0.374$, $p=0.003$). Sonuçta p değeri anlamlı olmaksızın vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyi düşük olanlarda ve istatistik anlamlı farkla eğitim düzeyi düşük olanların 1. Kartı okuma sürelerinin daha uzun olduğu saptanmış oldu. STROOP testi 1.kart okuma süresi ile homosistein düzeyleri ($r=0.463$, $p<0.001$) ve diğer STROOP test basamakları arasında ($p<0.001$) pozitif korelasyon saptandı. Bu durum, testin tüm basamaklarının birbiriyle korele olarak anlamlı olduğu ve homosistein düzeyi yüksek olan bireylerde STROOP test performansının düşük, kart okuma sürelerinin yüksek olduğu ve uygunsuz uyaran inhibisyonunun yetersiz olduğunu göstermiştir (Tablo 11).

STROOP testi 3. ve 5. kart okuma süreleri de 1. Kart okuma süresine benzer şekilde eğitim süresi ve vitamin B₁₂ düzeyi ($r=-0.289$, $p=0.024$) ile negatif, homosistein düzeyi ($r=0.435$, $p<0.001$) ve diğer STROOP test basamakları ($p<0.001$) ile pozitif korele olarak saptandı. Eğitim düzeyi hariç hepsinin istatistiksel anlamlılığı p değerleri ile gösterildi. STROOP 1., 3. ve 5. kart okuma süreleri ile yaş, hastalık süresi, EDSS ve folik asit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 12: MS hastalarında STROOP 5-1.kart okuma süre farkları ile diğer parametreler ve nöropsikometrik test sonuçları arasındaki ilişkinin derecesi ve anlamlılık düzeyi

STROOP 5-1.Kart süre/sn		r	p
YAŞ		-0.058	0.658
EĞİTİM		-0.030	0.818
HASTALIK SÜRESİ		0.006	0.964
EDSS		0.048	0.716
HOMOSİSTEİN		0.404	0.001
VİTAMİN B ₁₂		-0.300	0.019
FOLAT		-0.093	0.476
STROOP TESTİ	5-3 Kart süre/sn	0.949	<0.001
	5.Kart düzeltme	0.713	<0.001
	5.Kart hata	0.660	<0.001

STROOP testi 5. ve 1. kart okuma süreleri farkı ve 5. ve 3. kart okuma süreleri farkı ile homosistein düzeyleri (5-1: $r=0.404$, $p=0.001$; 5-3: $r=0.427$, $p=0.001$) ve testin diğer basamakları ($p<0.001$) arasında pozitif korelasyon saptanırken, vitamin B₁₂ düzeyi (5-1: $r=-0.300$, $p=0.019$; 5-3: $r=-0.278$, $p=0.030$) ile negatif korelasyon saptandı. Diğer kart okuma sürelerine benzer olarak diğer parametrelerle istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu durum kart okuma sürelerinde olduğu gibi hastaların vitamin B₁₂ düzeyi düşükçe ve homosistein düzeyi arttıkça test performanslarının bozulduğunu göstermektedir (Tablo 12).

STROOP 5. Kart düzeltme ($r=0.435$, $p<0.001$) ve hata ($r=0.494$, $p<0.001$) sonuçları ile homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, hata sayıları ile vitamin B₁₂ düzeyleri ($r=-0.306$, $p=0.017$) arasında negatif korelasyon saptandı. Bu durum homosisteini yüksek olan bireylerde ve vitamin B₁₂ düzeyi düşük olan bireylerde hata

sayısının anlamlı derecede yüksek olduğunu, homosistein düzeyi yüksekliği olanların daha fazla düzeltme yaptıklarını göstermiştir.

STROOP test sonuçlarının yapılan analizler ışığında yorumlanmasında homosistein yüksekliği ve vitamin B₁₂ düşüklüğü olanlarda algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisinin; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğinin, odaklanmış dikkatin ve bilgi işleme hızının bozulduğu saptandı.

Hastalarda EDSS skorları ile homosistein, vitamin B₁₂ ve folat düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

Homosistein düzeyi ile vitamin B₁₂ ($r=-0.364$, $p=0.004$) ve folik asit ($r=-0.408$, $p=0.001$) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. B₁₂ vitamini ve folat düzeyleri düşükçe homosistein düzeyleri artmaktadır. Vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r<0.05$, $p>0.05$).

6. TARTIŞMA

MS'de kognitif bozulma, hastalığın yarattığı fiziksel özürllükten bağımsız olarak kişinin günlük yaşam aktivitelerini, sosyal yaşamını ve iş verimini etkileyen önemli bir unsurdur (Rogers ve Panegyres, 2007; Chiaravalloti ve Deluca, 2008; Winkelmann ve ark., 2008). Ancak, hastalığın yarattığı fiziksel özürllüğün hasta, hasta yakını ve hekim tarafından daha fazla önemszenmesi ve standart değerlendirmede kullanılan klasik ölçeklerin bu alandaki yetersizliği nedeniyle göz ardı edilmekte, çoğu zaman yeterince tanımlanamamaktadır (Tuncer, 2006).

Vulpian tarafından 1874 yılında ve ardından Dr. Jean Martin Charcot'nun 1877 yılındaki yazılarında, 10 yıldan uzun süreli MS hastalarında yaptıkları çalışmalar sonrasında, kognitif etkilenmenin hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıktığını bildirmişlerdir (Yaman, 2008). Jambor (1969), Beaty ve Gagnen (1977), Peyser ve ark. (1980) yaptıkları çalışmalarda hastalık süresi ile kognitif etkilenme arasında ilişki olduğunu, kognitif etkilenmenin hastalığın geç dönem semptomlarından olduğunu yazmışlardır (Ünal, 2000). Ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda kognitif ve nöropsikiyatrik semptomların hastalığın progresyonu ve süresiyle direk ilişkili olmadığı ve hastalığın çok erken dönemlerinde ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (Rao ve ark., 1991; Feinstein ve ark., 1992; Kujala ve ark., 1996; Chiaravalloti ve Deluca, 2008). Bir çalışmada, ilk klinik başvurusu olan ve MS tanısı alan 67 olguda kognitif değişiklikler araştırılmış, %53.7 olguda etkilenme saptanmıştır. En sık sözel yetiler, dikkat, bilgi işlem süreci ve bellek etkilenmesinin olduğu görülmüştür (Achiron ve Barak, 2003). Diğer bir çalışmada, kognitif bozulmanın nörolojik özürllük ve MR görüntüleme bulguları ile korelasyon göstermediği, hastalığın erken dönemlerinde hatta ilk tanı alan hastalarda dahi ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır (Amato ve ark., 2004).

MS da homosistein düzeyini belirlemeye yönelik ve homosistein düzeyi ile kognisyon ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların çoğunda yüksek homosistein düzeylerinin MS hastalarında kognitif bozulma ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamız benzer nitelikleri taşıyan ve Türk popülasyonu üzerinde yapılmış bir çalışmadır. Farklı kognitif testlerle farklı kognitif fonksiyonları değerlendirecek

olması, eş zamanlı olarak folik asit ve B₁₂ düzeylerinin de değerlendirilmiş olması çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran özelliklerdir.

Russo ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada çok sayıda nöropsikiyatrik test kullanılarak, homosistein, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri ile kognitif fonksiyonların ilişkisi incelenmiştir. 93 MS ve 53 sağlıklı kontrol alınmış ve sonuçlarda kontrol ve MS grupları arasında B₁₂ ve folik asit düzeyleri arasında fark gözlenmezken, MS hastalarında kontrol grubuna göre homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğu ve homosisteini yüksek olanlarda kognitif performansın anlamlı ölçüde bozulduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde, MS olgularında kontrol grubuna göre homosistein düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Hem hasta hem de sağlıklı kontrol grubunda homosistein düzeyi yüksek olan bireylerde PASAT, ÇYBT skorları ve Stroop test basamaklarının tümü için test performansı bozuk olarak saptandı. Russo ve arkadaşlarının çalışmasında kognitif bozulma ve hiperhomosisteinemi ile eğitim düzeyleri, yaş, hastalık seyri ve dizabilite derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Russo ve ark., 2008). Çalışmamızda da nörokognitif testlerdeki bozulma ile yaş, hastalık süresi, EDSS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yapılan bir pilot çalışmada MS hastalarında klinik fonksiyonlar ve homosistein düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş ve sonuçta homosistein düzeyleri ve MSFC kognisyon testleri arasında negatif, EDSS ile pozitif bir korelasyon saptanmış, yani hiperhomosisteinemi ile kognitif bozulma ilişkili bulunmuştur (Teunissen ve ark., 2005).

Ravaglia ve arkadaşları ise ileri yaştaki İtalyan popülasyonda yaptıkları çalışmada hiperhomosisteineminin demans gelişim riskini 2 kat arttırdığını ve düşük folat düzeyleri ile artmış demans riskinin ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Ravaglia ve ark., 2005). Durga ve arkadaşları ile Brattstorm ve Wilcken, dikkatli bir şekilde hazırladıkları eleştirel derlemelerinde inceledikleri çalışmalarda ak madde ve homosistein arasında bir ilişki olduğunu destekleyen yeterli delil olduğunu ifade etmişlerdir (Brattstrom ve Wilcken, 2000; Durga ve ark., 2004). AD hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı küçük bir çalışmada, yüksek homosistein düzeyleri medial temporal lob atrofisi ile ilişkili bulunmuştur (Sachdev ve ark., 2004).

Araştırmacılar, homosisteinürde mevcut olan homosistein ile hastalığın kliniği arasında ilişki olup olmadığını araştırdıklarında bu hastalarda tromboembolizm, prematür ateroskleroz, mental retardasyon gibi bulguların ortaya çıktığını ve bu bulgular ile serum homosistein seviyesi arasında bir ilişki olduğunu saptamışlardır (Brattstrom ve ark., 1988). İlk kez 1969 yılında Mc Cully, plazma homosistein düzeyleri ile arterosklerotik vasküler hastalık arasındaki ilişkiye dikkat çekerek, hiperhomosisteineminin arterosklerotik hastalıklarla sonuçlandığını bildirmiştir. Bu damarlarda tipik arterosklerotik değişiklikleri, fibröz plaklar, medial fibrozis ve internal elastik laminada kesintiler gözlenmiştir (McCully, 1969).

Homosistein düzeylerinin artması, endotel yapısını bozmakta spazm ve iskemi oluşturmaktadır (Di Minno ve ark., 1993; Tsai ve ark., 1994). Bir başka çalışmada da homosisteinin bakır ve beta amiloid-peptit aracılı toksik eti ile nöronal hücre kültürlerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir (White ve ark., 2001). Aynı zamanda, MS patogenezinde en erken ve kalıcı bozukluğun kan beyin bariyerinin yapısal değişikliği ve perivenüler lenfosit birikimi olduğu da bilinmektedir (Karabudak, 2001). Homosisteinin MS'daki nörodejenratif süreçler üzerindeki rolü bu mekanizmalarla açıklanabilir.

Homosisteinin en önemli etkilerinden birinin oksidan stresi provake ederek hatta antioksidan savunmayı azaltarak gerçekleştirdiği ve beyin dokusunda serbest radikal oluşumunu hızlandırarak lipid peroksidasyonuna (LPO) neden olduğu bilinmektedir. Aynı çalışmada homosistein uygulanmış ratların beyinlerinin hipokampus bölgesinde ve frontal lob korteksinde LPO düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde yükseldiğini göstermiştir (P<0.01) (Özer, 2005). Homosisteinin erişkin sıçanlarda oksidatif yükü arttırdığı, apoptozisi hızlandırdığı, nöral plastisitede defekt oluşturduğu ve sonuçta, kognitif performansı kötüleştirdiği gösterilmiştir (Koz, 2008.) Bu durum hiperhomosisteinemide bellek ve frontal lob fonksiyonlarında meydana gelen bozulmayı açıklamaya yardımcı olabilir.

Yapılan çalışmalar hiperhomosisteineminin serebral mikroanjiopati, endotelial disfonksiyon, NO aktivitesinde bozulma, artmış oksidatif stres ile doğrudan bağlantılı olduğunu ve tüm bu faktörlerin nöronlar üzerinde eksitotoksik hasara neden olarak be-

yin yaşlanmasına katkıda bulunduğunu ve kognitif bozukluk, demans ve AD gelişimi için önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Seshadri ve ark., 2002).

Bir çalışmada 144 normal yaşlı (30-80 yaş arasında) birey çeşitli testlerle kognitif performansları açısından değerlendirilmiş ve eş zamalı homosistein, B₁₂ ve folat düzeylerine de bakılarak 6 yıl izlenmiş. Bu süre sonunda artmış homosistein konsantrasyonlarının normal yaşlı popülasyonda uzamış dönemde azalmış kognitif performans ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Teunissen ve ark., 2003).

Teunissen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada homosisteinin çeşitli durumlardaki etkisini incelemek için sağlıklı yaşlı bireyler, AD ve Parkinson olan hastalar ve diğer kognitif bozukluğu olan hastalar ve MS hastaları değerlendirilmiş. Sonuçta; normal yaşlanan popülasyonda 6 yıllık izlemde yüksek homosistein konsantrasyonunun kognitif performansta bozulma ile belirgin olarak ilişkili olduğu, Parkinson hastalarında normal popülasyona göre yüksek iken, demanslarda belirgin yükseklik olmadığı ve MS hastalarında normal popülasyondan daha yüksek homosistein düzeyleri olduğu ve bu durumun kognitif ve motor performansta bozulma ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu durum bize homosisteinin her koşulda nörotoksik etki gösterdiğini ve bu etkinin klinik olarak saptanabilecek düzeyde aşıkâr olduğunu göstermektedir (Teunissen ve ark., 2005).

Aksungar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS hastalarının kan homosistein düzeylerinin sağlıklı bireylerden belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak serum B₁₂ ve folat düzeyleri, homosistein ile korele bulunmamıştır (Aksungar ve ark., 2008). Bu çalışmaya karşın başka bir çalışmada, Vrethem ve arkadaşları, vitamin B₁₂, folat ve serum metilmalonik asit seviyelerinin MS hastalarında azalmadığını rapor etmişlerdir (Vrethem ve ark., 2003). B₁₂ ve homosistein oranında düşük korelasyon bulunan başka çalışmalar da vardır (Baig ve Qureshi, 1995). Ancak yaş ilerledikçe serumda ölçülen normal B₁₂ seviyelerine rağmen, B₁₂ vitamininin hücre içi düzeyleri azalır. Bu çalışmada da olduğu gibi, homosistein yüksekliğine rağmen B₁₂ ve folat düzeylerinin normal oluşu, MS hastalarında MTHFR geninin kodlamasındaki bir polimorfizme bağlı veya transsülfürasyon yolundaki herhangi bir enzim defektine bağlı olabilir. Transsülfürasyon yolundaki MTHFR ve diğer regülatuar enzimler metilentetrahidrofolat rejenerasyonu ve

normal homosistein metabolizması için gereklidir. Çalışmamızda da vitamin B₁₂ düzeyleri ile homosistein yüksekliği arasında bir korelasyon bulunmayışı bu tür altta yatan bir patolojiye bağlı olabilir.

Homosisteinin multisistem toksisitesi, proteinler başta olmak üzere birçok biyolojik önemli molekülle oluşturduğu spontan kimyasal reaksiyonlara bağlıdır (Krumdieck ve Prince, 2000). Bir dizi reaksiyon sonucunda protein homosisteinilasyonu; immun sistem mediatörleri, multipl enzimler, reseptörler, büyüme faktörleri ve yapısal proteinlerin hasarlanmasına veya kaybolmasına neden olur. Bu nedenle MS hastaları üzerinde hafif ancak kronik hiperhomosisteineminin bile immun sistem düzenleyicileri üzerinde negatif etkisi olur (Aksungar ve ark., 2008). Aksungar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS hastalarında homosistein yüksek olanlarda D-dimer seviyelerinin de yükseldiği, yani vasküler patolojilere zemin oluşturduğu gösterilmiştir.

Ramsaring ve arkadaşları MS'li bireylerde yaptığı çalışmada, benign ve progresif MS olanlar arasında homosistein düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Çalışmamızda MS hastalarının EDSS'leri ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bu durum homosisteinin MS hastalığında klinik progresyon üzerinde belirgin etkisinin olmadığını gösterse de, yüksek düzeyleri ve kronik maruziyet için yapılmış uzun dönemli ve geniş çaplı bir çalışma olmadığından, homosistein düzeyi ile klinik progresyon arasında bir ilişki olmadığını kesin olarak söylemek mümkün değildir (Ramsaransing ve ark., 2006).

Yapılan bir çalışmada MS hastaları 5 yıl izlenmiş ve bilgi işleme hızında, anlık ve geçikmiş görsel işlevsel hafızada erken dönem MS hastalarında bozukluklar olduğu gösterilmiş. Bu durum kognitif bozuklukların sadece MS'un kendisine, progresyon hızına ve dercesine değil, altta yatan başka nedenlere bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu tür bir çalışmada uzun dönemli bir izlem yapılarak ve eş zamanlı homosistein düzeyleri takip edilerek hiperhomosisteineminin kognitif bozulmadaki rolü daha iyi ortaya konabilir (Glanz ve ark., 2012).

Ramsaransing ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 88 MS hastası ve 57 sağlıklı kontrolün plazma homosistein düzeyleri karşılaştırılmıştır. Altta yatan mekanizmanın anlaşılabilmesi için serum B₆, B₁₂, folat, IL-12, TNF- α , lökosit NO üretimi ve oksidatif

stres ölçümünde kullanılan plazma dien konjugat seviyeleri değerlendirilmiştir. Sonuçta MS hastalarında homosistein düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte serum B₆, B₁₂, folat, IL-12, TNF- α , lökosit NO üretimi ve plazma dien konjugat seviyeleri ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Ramsaransing ve ark. 2006). Ancak çalışmada homosistein düzeyleri ile hastaların klinik durumlarının karşılaştırılmamış olması, her bir MS subgrubuna düşen hasta sayısının azlığı, homosistein düzeylerinin yüksekliğinin hafif derecede olması sonuçların bu şekilde çıkmış olmasına neden olmuş olabilir.

B₁₂ eksikliğine bağlı anemisi olan 11 kişi ve 13 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada, B₁₂ eksikliği olan bireylerde CD8 hücre sayısının önemli ölçüde azaldığı ve Nk hücre aktivitesinin baskılandığı gösterilmiştir. Bu anormallikler B₁₂ replasman tedavisi sonrasında kısmen ölçüde düzelmiştir. Bu sonuç; vitamin B₁₂ nin antitümöral etkisini, pernisiyöz anemide gastrik karsinom riskinin neden arttığını ve hatta B₁₂ eksikliğinde immun yanıtın baskılanarak nörodejeneratif hastalıklarda dahil birçok hastalığa zemin oluşturduğunu ortaya koymaktadır (Tamura ve ark., 1999).

Kocer ve arkadaşları akut atak geçiren 35 MS hastası ve 30 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada, homosistein düzeylerinin kontrol grubunda normal iken, MS grubunun %20 sinde yüksek olduğunu görmüşlerdir. VEP, posterior tibial SEP P1 ve P2 latanslarında uzama saptanan MS hastalarında normal latanslı hastalara göre daha düşük B₁₂ vitamini olduğu, MS ve B₁₂ vitamin eksikliği arasında yakın bir ilişki olduğu ve homosistein yüksekliğinin B₁₂ vitamin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıktığı ifade edilmiştir. Bu durum ile hasar mekanizmaları arasındaki bağlantıya değinilen çalışmada; vitamin B₁₂ eksikliğinin, MS'un immunolojik ve viral mekanizmalarına karşı hastaları duyarlı hale getirdiği, bunun da vitamin B₁₂, folat ve homosisteinin T ve B lenfosit cevabı, NK hücreleri, sitokinler ve adezyon molekülleri üzerine olan etkisinden kaynaklandığı belirtilmiştir. B₁₂ vitamininin miyelin oluşumuna katkısı yapılan çalışmalarla gösterilmiş olup, bu durum kronik immun reaksiyonlarda veya kronik miyelin tamiri olan durumlarda B₁₂ vitamin gereksiniminin neden arttığını, eş zamanlı serum B₁₂ düzeyleri normalken BOS B₁₂ düzeylerinin neden baskılandığını açıklayabilir (Kocer ve ark., 2009).

Çalışmamızda folik asit düzeylerinin homosistein düzeyi yüksek olan hastalarda normal olanlara göre daha düşük olduğunu belirledik. Homosistein düzeyi ile vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldığında negatif korelasyon saptanmıştır yani, B₁₂ vitamini ve folat düzeyleri düştükçe homosistein düzeyleri artmaktadır.

Kim ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada hafif folat eksikliğinin plazma homosistein konsantrasyonlarında hafif bir artışa yol açtığı ve hematolojik patolojilere, gelişme geriliğine ve NK aracılı sitotoksiste bozulmaya yol açmazken, şiddetli folat eksikliğinin büyüme-gelişme geriliği, lenfopeni, lökopeni, anemi, plazma homosistein konsantrasyonlarında belirgin artış ve NK aracılı sitotoksiste mekanizmasında bozulma ortaya çıkardığı görülmüştür. (Kim ve ark., 2002).

Yapılan bir çalışmada 219 MS hastası ve 152 kontrol grubundaki homosistein düzeyleri, hastalık progresyonu ve PASAT testi ile kognitif performansları değerlendirilmiştir. Sonuçta homosistein düzeyi yüksek olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı derecede PASAT skorları düşük bulunmuş ve subgrup analizlerinde ise homosisteini yüksek olan SPMS grubunda PASAT skorları daha düşük bulunmuştur. Bu veriler MS'de transmetilasyon yolunun kognitif fonksiyonlar üzerindeki rolünü bir kez daha göstermiştir (Teunissen ve ark., 2008). Çalışmamızda da benzer olarak homosistein düzeyi yüksek hasta ve sağlıklı bireylerde, homosistein düzeyi normal olanlara göre PASAT skorları oldukça düşük bulunmuştur. Hastalık süresi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte PASAT skorları düşük olan hastalarda korele olarak ÇYBT ve Stroop test performansları da bozuk olarak izlenmiştir.

Depresyonun kognitif fonksiyonlar üzerindeki bozucu etkisi birçok kez yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada 65 RRMS hastası ve 60 sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiş ve bunların serum homosistein, B₁₂ ve folik asit düzeyleri ölçülmüştür. Tüm bireyler Beck Depresyon (BDI) ölçeği ile depresyon varlığı açısından da değerlendirilmiştir. Plazma hematokrit düzeylerinin hastaların EDSS skorları, yaş, hastalık süresi, B₁₂ ve folik asit düzeyleri ile bir ilişkisinin olmadığı ancak, MS hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında homosistein düzeylerinin anlamlı olarak yüksek ol-

duğu ve homosistein yüksekliği olan bireylerin ise BDI skorlarının homosisteini normal olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Triantafyllou ve ark., 2008).

Çalışmamızda sadece MS grubunda değil, sağlıklı kontrol grubunda da homosisteini yüksek olan bireylerde kognitif testlerdeki performansın, homosisteini normal olanlara göre daha bozuk olduğu gösterilmiştir. MS hastalarında homosistein yüksekliği olan birey sayısının sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Homosisteinin ise apopitoza yol açarak atrofiye sebep olması da dahil tüm bunlara neden olabilecek ölçüde yüksek bir hasar mekanizmasının olduğunu göz önünde bulundurursak, kognitif fonksiyonlardaki bozulma ile korele olması beklenen bir sonuç olacaktır.

7. SONUÇ

1. MS olgularında kontrol grubuna göre homosistein düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Bu MS için altta yatan patogeneizde homosisteinin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

2. MS ve kontrol grupları karşılaştırıldıklarında her iki grup arasında B₁₂ vitamin düzeyleri ve folik asit düzeyleri için istatistiksel fark saptanmadı.

3. PASAT, ÇYB ve STROOP testlerinin değerlendirmesinde, kontrol grubundaki bireylerin MS grubuna göre istatistik açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek başarı gösterdikleri saptandı. Bu durum MS hastalarında homosistein düzeyinin sağlıklı bireylerden yüksek olması ile korele olarak homosisteinin nörodejeneratif etkisiyle açıklanabilir.

4. Hastalarda tanımlayıcı istatistik analizlerde yaş, hastalık süresi, EDSS, eğitim düzeyi ve vitamin B₁₂ seviyeleri ile serum homosistein düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmazken, folik asit düzeylerinin homosistein düzeyi yüksek olan hastalarda normal olanlara göre daha düşük olduğu saptandı. Homosistein düzeyi ile vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldığında ise negatif korelasyon saptanmıştır yani, B₁₂ vitamini ve folat düzeyleri düştükçe homosistein düzeyleri artmaktadır. Bunun yanı sıra, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum folik asit ve B₁₂ vitamininin homosistein metabolizmasında çok önemli bir yere sahip olması ve homosisteinin metiyonine dönüşümünde remetilasyon basamağında görev aldığı için eksikliğinde plazma homosistein düzeylerinin yükselmesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

5. Hem hasta, hemde sağlıklı kontrol grubunda homosistein düzeyi yüksek olan bireylerde PASAT, ÇYBT skorları ve Stroop test basamaklarının tümü için test performansı bozuk olarak saptandı. Bu durum daha önceden yapılmış çalışmaları destekleyici nitelikte, homosisteinin çok yönlü nörodejeneratif etkisine bağlı olabilir.

6. Hastaların PASAT test skorları ve ÇYBT skorları ile homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanırken, vitamin B₁₂ düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar, homosistein düzeyi yüksek olan ve vitamin B₁₂ düzeyi düşük olan bireylerde PASAT skorlarının ve ÇYBT skorlarının düşük olduğunu gösterdi.

7. Stroop test performansı düşük olan bireylerde PASAT skorlarının da düşük olduğu saptandı. Bu durum, dikkat ve çalışma belleği değerlendirmesi açısından daha

iyi durumda olan hastaların, uygunsuz cevabın inhibisyonu değerlendirmesi için gerekli işlevleri daha hızlı yaptığı ve daha az hata yaptıkları şeklinde yorumlandı. Stroop test performansı düşük olan bireylerde ÇYBT skorlarının da düşük olduğu saptandı. Bu durum, görsel ve mekânsal işlevler açısından daha iyi durumda olan hastaların uygunsuz cevabın inhibisyonu değerlendirmesi için gerekli işlevleri daha hızlı yaptığı, okuma hızının daha yüksek olduğu ve daha az hata yaptıkları şeklinde yorumlandı.

8. PASAT ve ÇYBT skorları ile yaş, hastalık süresi, EDSS ve folik asit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$)

9. STROOP test sonuçlarının yapılan analizler ışığında yorumlanmasında homosistein yüksekliği ve vitamin B₁₂ düşüklüğü olanlarda algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisinin; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğinin, odaklanmış dikkatin ve bilgi işleme hızının bozulduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, homosistein yüksekliği olan RRMS hastalarında dikkat, görsel bellek süreçleri, görsel-mekansal işlevler, konstrüksiyon yetisi, planlanma programlama ve yürütücü işlevlerde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde bozulma olduğu ve reaksiyon süresinin uzadığı saptandı.

8. KAYNAKLAR

- Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003; 74: 443-446.
- Achiron A, M Polliack, SM Rao. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76; 744-749.
- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-259.
- Aksungar FB, Topkaya AE, Yildiz Z, Sahin S, Turk U. Coagulation status and biochemical and inflammatory markers in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 393-397.
- Alonso A, Hernán MA Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol* 2008;71(2):129.
- Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V. Neocortical volume decrease in relapsing remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurol* 2004; 63: 89-93.
- Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS? *J Neurol Sci.* 2006 Jun 15;245(1-2):183-6.
- Andersson A, Brattstrom L, Israelsson B, Isaksson A, Hamfelt A, et al. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender, and menopausal status. *Eur J Clin Invest.* 1992; 22: 79-87.
- Andreotti F, Burzotta F, Manzoli A, Robinson K. Homocysteine and risk of cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9; 13-21.
- Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344(5):327.
- Bagert BA. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9(5):405.
- Baig SM, Qureshi G. Homocysteine and vitamin B₁₂ in multiple sclerosis. *Biogenic Amines* 1995; 11: 479-85.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.

- Baydaş G, Gursu M F, Yılmaz S, Canpolat S, Yasar A, et.al. Daily rhythm of glutathione peroxidase activity, peroxidation and glutathione levels in tissues of pinealectomized rats. *Neurosci Lett* 2002; 323: 195-198.
- Baydaş G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, Yaşar A, Kirichenko SV. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E. *Eur J Pharmacol.* 2003a Feb 21;462(1-3):67-71.
- Baydaş G, Reiter RJ, Nedzvetskii VS, Yasar A, Tuzcu M, et al. Melatonin protects the central nervous system of rats against toluene-containing thinner intoxication by reducing reactive gliosis. *Toxicol Lett.* 2003b Feb 3;137(3):169-74.
- Benedict R, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, et.al. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004; 61: 226-30.
- Boz C. Multipl Sklerozda klinik bulgular ve semptomlar. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics* 2009;2(2): 9-14.
- Bozkurt Ş, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak, 2006.
- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*, 5.ed., (Türkçe versiyon, çev editörü: Tan E, Özdamar SE). Veri Medikal Yayıncılık, 2008; 1590-92.
- Brattstrom L, Israelsson B, Lingarde F, Hultberg B. Higher total Plasma Homocysteine in vitamin B₁₂ Deficiency than Heterozygosity for Homocystinuria Due Cystathionine p-Synthase Deficiency. *Metabolism* 1988; 37: 175-178.
- Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994; 236: 633– 641.
- Brattstrom L, Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000;72: 315–23.
- Burke DM, Light LL. Memory and aging: The role of retrieval processes. *Psychol Bull* 1981; 90: 513-546.
- Chiaravalloti ND, Deluca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(12):1139-1151.
- Choi SW, Mason JB. Folate and Carcinogenesis: An Integrated Scheme. *J Nutr* 2000; 130: 129–132.
- Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S, Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344(5):319.

- Cooper AJL. Biochemistry of sulfur-containing Amino Acids. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 187-222.
- Demirkaya Ş. Multipl sklerozda immunosupresif tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(2): 97-105.
- Di Minno G, Davi G, Margaglione M. Abnormally High Thromboxane Biosynthesis in Homozygous Homocystinuria. *J Clin Invest* 1993; 92: 1400-1406.
- Dinavahi R, Falker B. Relationship of homocysteine with Cardiovascular Disease and Blood Pressure. *J Clin hypertens* 2004; 6(9):494-500.
- Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis* 2004;176:1–19.
- Dutta R, Trapp BD. Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* 2011 Jan;93(1):1-12.
- Engel C, Greim B, Zettl UK. Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2007; 254: II/30–II/34.
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurol* 1988; 38(12): 1822-1825.
- Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: A cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 869-876.
- Fischer JS, Jak AJ, Knicker JE, Rudick RA. Administration and Scoring Manual for the Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC). *Mult Scler* 1999, revised 2001; 5(4):244-250.
- Frick MH, Elo O, Haapa K. Helsinki Heart Study: Primary- prevention Trial with Gemfibrozil in Middle Aged Men with Dyslipidemia: Safety of Treatment, Changes in Risk Factors and Incidence of Coronary Heart Disease. *N Eng J Med* 1987; 317: 1237- 1245.
- Garg R, Malinov M, Pettinger M, Upson B. Niacin Treatment Increases Plasma Homocysteine Levels. *Am Heart J* 1999; 138: 1082- 1087.
- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Kolson DL, et al. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 470-475.
- Giral P, Bruckert E, Nelly J, Chapman M, Foglietti M, et al. Homocysteine and Lipid Lowering Agents. A Comparison Between Atorvastatin and Fenofibrate in Patients with Mixed Hyperlipidemia. *Atheroscl* 2001; 154: 421-427.

- Glanz BI, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2012; 83: 38-43.
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, et al. Fampridine MS-F203 Investigators. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009 Feb 28;373(9665):732-8.
- Gruba S, Fink L, Fanceso V. Hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Path.* 1996;106:709-722.
- Guimarães J, José Sá M, Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis, *Front Neurol.* 2012; 3: 74.
- Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2005;129(3):819.
- Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007;357(9):851.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23:56-62.
- Hernán MA, Zhang SM, Lipworth L, Olek MJ, Ascherio A. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiol* 2001;12(3):301.
- Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128(Pt 6):1461.
- Hernán MA, Alonso A, Hernández-Díaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol* 2006;67(2):212.
- Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316:894-8.
- Huijberts SCJ, Kalkers NF, Sonnevile LMJ. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurol* 2004; 63:335-339.
- Jacobsen DW. Determinants of Hyperhomocysteinemia: a matter of nature and nurture. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 641-642.
- Kang JH, Sheu JJ, Kao S, Lin HC Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study. *J Infect Dis* 2011;204(2):188.
- Karabudak R. Multipl Skleroz İmmunopatolojisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D. , Nöroimmunoloji Ünitesi, Mart 2001; Vol.7, No:3.

- Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik. *Klin Psikiyat* 1999;2:75-88.
- Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme çalışmaları. s.65-72, Dizayn Ofset, İstanbul, 2004.
- Karni A, Abramsky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurol.* 1999;53(4):883.
- Kass-Annese B. Alternative therepierfor menapose. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 162-83.
- Kennedy DO, Haskell CF. Vitamins and cognition: what is the evidence? *Drugs.* 2011 Oct 22;71(15):1957-71.
- Kıra J, Tobimatsu S, Goto I. Vitamin B₁₂ metabolism and massive dose methyl vitamin B₁₂ therapy in Japanese patients with multiple sclerosis. *Intern Med* 1994;33: 82–6.
- Kim Y, Hayek M, Mason JB, Meydani SN. Severe Folate Deficiency Impairs Natural Killer Cell–Mediated Cytotoxicity in Rats. *J Nutr* 2002;1361-1367.
- Kocer B, Engur S, Aka F, Yılmaz M. Serum vitamin B₁₂, folate, and homocysteine levels and their association with clinical and electrophysiological parameters in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2009;16: 399–403.
- Koga T, Claycombe K, Meydani M, Homocysteine increases monocyte and T-cell adhesion to human aortic endothelial cells, *Atherosclerosis* 2002; 161: 365–374.
- Koz ST. Sıçanlarda prenatal dönemde oluşturulan hiperhomosisteineminin nöral plastisite ve bilişsel fonksiyonlara etkisi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Elazığ, 2008.
- Krismann GJ, Krsshmann JD. Nutrients. *Nutrion Almanac.* Mc Graw-Hill yayınevi, 4. baskı Newyork 1996; 27-143.
- Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, et al. Homocysteine Elicits a DNA Damage Response in Neurons That Promotes Apoptosis and Hypersensitivity to Excitotoxicity, *J Neurosci*, September 15, 2000; 20(18): 6920–6926.
- Krumdieck CL, Prince CW. Mechanisms of homocysteine toxicity on connective tissues: Implications for the morbidity of aging. *J Nutr* 2000;130:365–8.
- Kujala P, Portin R, Ruutianen J. Memory deficits and early cognitive deterioration in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1996; 93: 329-335.
- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multipl sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007; 17(2):210-8.

- Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of Cobalamin Deficiency in the Framingham Elderly Population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 2-11.
- Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011 Dec 8;365(23):2188-97.
- Lussier S, Cacan S, Xhignesse M. Plasma Total Homocysteine in Healthy Subjects: Sex Specific Relation with Biological Traits. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 587-593.
- MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull* 1991; 109(2): 163-203.
- MacLeod CM. The Stroop task: The "gold standard" of attentional measures. *J Exp Psychol Gen* 1992; 121(1): 12-14.
- Mattson MP, Kruman II, Duan W. Folic acid and homocysteine in age-related disease. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 95-111. Review.
- Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003; 26: 137-146. Review.
- McCully KS. Vascular Pathology of Homocysteinemia. *Am J Pathol.* 1969; 56: 111-128.
- McDonald I, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann of Neurol.* 2001; 50(1):121-127.
- Mesulam M. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. İkinci baskı.(Çev. Ed: Gürvit H) s.128-142, Yelkovan yayıncılık, 2004.
- Moller J, Christensen L, Rasmussen K. An external quality assessment study on the analysis of methylmalonic acid and total homocysteine in plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57: 613-619.
- Moller J, Rasmussen K, Christensen L. External quality assessment of methylmalonic acid and total homocysteine. *Clin Chem* 1999;45: 1536-1542.
- Nagele P, Tallchief D, Blood J, Sharma A, Kharasch ED. Nitrous oxide anesthesia and plasma homocysteine in adolescents. *Anesth Analg* 2011 Oct;113(4):843-8.
- Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Arch Neurol* 2006;63(7):1001.
- Olek MJ, Gonzalez-Scarano F, Dashe JF. Epidemiology and clinical features of multiple sclerosis in adults, 7 Aug 2012, Wolters Kluwer Health ©2012 UpToDate, Inc.

- Özer M. Sıçanlarda oluşturulan hiperhomosisteineminin farklı beyin bölgelerindeki nöronal ve glial markırlara etkisi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Elazığ, 2005.
- Özgül M, Altınbaş A, Deneysel ateroskleroz modelinde homosistein düşürücü ve antioksidan tedavinin anti-aterosklerotik etkinliği, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Isparta, 2006.
- Pfeiffer CM, Huff DL, Smith SJ, Miller DT, Gunter EW. Comparison of plasma total homocysteine measurements in 14 laboratories: an international study. *Clin Chem* 1999; 45: 1261-1268.
- Piras M, Magnano I, Canu E, KS Paulus. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neruroradiological, and neurophysiological findings. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 878-885.
- Polman CH, Reingold SC,Edan G, et. all. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
- Polman CH, Reingold SC,Banwell B, et. all. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227-231.
- Potagas C, Giogkaraki E., Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes.*J Neurol Sci* 2008; 267: 100–106.
- Ramsaransing GS, Fokkema MR, Teelken A, Arutjunyan AV, Koch M, et al. Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Feb;77(2):189-92.
- Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St. Aubin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurol* 1989; 39,161-166.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurol* 1991; 41: 685-691.
- Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82: 636–43.
- Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymic Determination of Homocysteine n Plasma and Urine. *Clin Chem* 1985; 31: 624-628.
- Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM. Assessment of homocysteine status. *J Inherit Metab Dis* 1997 Jun;20(2):286-94.

- Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, et al. Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. *Clinical Chemistry* 2004; 50(1):3–32.
- Rimm EB, Willentz WC, Hu FB. Folate and vitamin B₆ from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998; 279: 359-364.
- Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 2007; 14(10): 919-27.
- Ropper AH, Samuels MA, Adams and Victor's Principles of Neurology, 9th ed. USA, McGraw-Hill, (Türkçe versiyon, çeviri editörü: Emre M.) Güneş Tıp Kitabevi, 2011; 1117-1122.
- Russo C, Morabito F, Luise F, Piromalli A, Battaglia L, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 64–69.
- Sachdev P, Parslow R, Salonikas C, et al. Homocysteine and the brain in midadult life: evidence for an increased risk of leukoaraiosis in men. *Arch Neurol* 2004;61: 1369–76.
- Sahin S, Aksungar FB, Topkaya AE, Yildiz Z, Boru UT, et al. Increased plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007 Aug;13(7):945-6.
- Santos JF, Montgomery JR. Stability of performance on the color-word test. *Percept Mot Skills* 1962; 15:397-398.
- Savettieri G, Messina D, Andreoli V. Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment. *J Neurol* 2004; 251:1208-1214.
- Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476(7359):214.
- Schumacher GA, Bebe G, Kubler RF. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of New York Academy of Science* 1965;122:522-568.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002 Feb 14;346(7):476-83.

- Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Apr;76(4):469-75.
- Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(10):1132.
- Sipahi E, Taşkın G, Kumbasar D, Halloran M, Yıldırımkaaya M, et al. Hyperhomocysteinemia and coronary artery disease in the Turkish population. *Acta Cardiol* 2002; 57(6): 415-420.
- Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005 Aug;11(4):425-32.
- Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008;63(3):303.
- Spren O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. New York, Oxford. 1991.
- Stadelmann C, Brück W. Interplay between mechanisms of damage and repair in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255(Suppl 1):12-8.
- Stampfer MJ, Osborn JA, Jaraki M. Adverse Vascular Effects of Homocysteine are Modulated by Endothelium-derived Relaxing Factor and Related Oxides of Nitrogen. *J Clin Invest*. 1993; 91: 308-318.
- Stuss DT, Benson DF. The neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bull*. 1984; 95(1):3-28.
- Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, et al. Immunomodulation by vitamin B₁₂: augmentation of CD8⁺ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B₁₂-deficient patients by methyl- B₁₂ treatment. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 28–32.
- Taşkın G, Yılmaz-Sipahi E, Yıldırımkaaya M, Nadirler F, Halloran M, et al. Plasma homocysteine levels in a healthy Turkish population sample. *Acta Cardiol* 2006 Feb;61(1): 35-42.
- Teunissen CE, Blom AH, Van Boxtel MP, Bosma H, de Bruijn C, et al. Homocysteine: a marker for cognitive performance? A longitudinal follow-up study. *J Nutr Health Aging* 2003;7(3):153-9.
- Teunissen CE, van Boxtel MP, Jolles J, de Vente J, Vreeling F, et al. Homocysteine in relation to cognitive performance in pathological and non-pathological conditions. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(10):1089-95.
- Teunissen CE, Killestein J, Kragt JJ, Polman CH, Dijkstra CD, et al. Serum homocysteine levels in relation to clinical progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:1349–1353.

- Tinnore M, Rovira A, Martinez M. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702-706.
- Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009; 8(3):280-91.
- Triantafyllou N, Evangelopoulos ME, Kimiskidis VK, Kararizou E, Boufidou F, et al. Increased plasma homocysteine levels in patients with multiple sclerosis and depression, *Annals of General Psychiatry* 2008; 7: 17.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Lombardi R, Lecchi A, Mannucci PM, et al. Multicenter study of homocysteine measurement-performance characteristics of different methods, influence of standards on interlaboratory agreement of results. *Thromb Haemost* 2001; 85: 291-295.
- Tsai JC, Peralla MA, Yarkizumi M. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*.1994; 91: 6369-6373.
- Tunalı G. Epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı 2004; 3(2):161-164.
- Tuncer N. Multipl Sklerozlu Olgularda Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. Türkiye Klinikleri 2006; 26: 559-64.
- Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. New York, Marcel Deckher. 1992; 183-236.
- Ueland PM, Refsum H, Stabler SP: Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764 – 79.
- Ünal A. Hastalık sürelerine göre multipl skleroz hastalarında bilişsel etkilenme. Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Uzmanlık tezi, İstanbul, 2000.
- Ünal A, Emre U. Multipl sklerozda atak tedavisi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009; 2(2): 75-80.
- Vester B, Rasmussen K. High Performance Liquid Chromatography Method for Rapid and Accurate Determination of Homocysteine in Plasma and Serum. *Eur J Clin Chem Biochem* 1991; 29: 549-554.
- Viveiros CD, Alvarenga RM. Prevalence of epilepsy in a case series of multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2010 Oct;68(5):731-6.
- Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 962-968.

- Vrethem M, Mattsson E, Hebelka H, et al. Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin B₁₂ deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by blood and cerebrospinal fluid homocysteine and methylmalonic acid. *Mult Scler* 2003; 9: 239–45.
- White AR, Huang X, Jobling MF, et al. Homocysteine potentiates copper and amyloid beta peptide-mediated toxicity in primary neuronal cultures: possible risk factors in the Alzheimer's-type neurodegenerative pathways. *J Neurochem* 2001; 76: 1509-20.
- Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005;330(7483):120.
- Winkelmann A, Engel C, Apel A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255(2):309-310.
- Yamamoto M, Hara H, Aadachi T. Effects of homocystene on the binding of extracellular superoxide dismutase to the endothelial cell surface. *FEBS Lett* 2000; 486: 159-162.
- Yaman N. Multipl Skleroz hastalarında bilişsel etkilenme varlığının ve özelliklerinin değerlendirilmesi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2008.
- Yüceyar AN. Multipl sklerozda yeni tedavi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(2): 106-14.
- Zarei M, Chandran S, Compston A, Hodges J. Cognitive presentation of multiple sclerosis: Evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003; 74: 872-877.
- Zhu Y, He ZY, Liu HN. Meta-analysis of the relationship between homocysteine, vitamin B₁₂, folate, and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2011 Jul;18(7):933-8.

9.EKLER

9.1. GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ (EDSS)

Fonksiyonel sistemler

Piramidal fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi
6. Kuadripleji
9. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde ya da ekstremitte ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri yapmada yetersizlik
9. Bilinmeyen

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede yetersizliği
4. Belirgin dizatri ya da belirgin diğer özürlülükler
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
9. Bilinmeyen

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Bir ya da iki ekstremitte vibrasyon ya da şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitte dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitte vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitte tek başına vibrasyon kusuru.
3. Bir ya da iki ekstremitte dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da üç-dört ekstremitte hafif derecede dokunma ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk.

4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı.
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
9. Bilinmeyen

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal
1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama
2. Orta derecede idrar duraklaması idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği
5. Mesane işlevlerinin kaybı
6. Barsak ve mesane işlevlerinin kaybı
9. Bilinmeyen

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında; üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/200 den az: dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözde en fazla görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
9. Bilinmeyen

Serebral (mental) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Sadece duygulanımda değişiklik(EDSS skorunu etkilemez)
2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)

5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu
9. Bilinmeyen

Diğer:

1. Yok
2. MS'e bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri
9. Bilinmeyen

Tablo 13: EDSS Ölçeği

0	Normal nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin tümü sıfır puan)
1.0	Özürlülük yok, bir fonksiyonel sistemde minimal bulgu
1.5	Özürlülük yok, birden fazla fonksiyonel sistemde minimal bulgu
2.0	Bir fonksiyonel sistemde minimal özürlülük
2.5	İki fonksiyonel sistemde minimal özürlülük
3.0	Bir fonksiyonel sistemde orta derecede özürlülük ya da üç veya dört fonksiyonel sistemde hafif özürlülük, tam ambulatuvar hasta
3.5	Tam ambulatuvar hasta, ancak bir fonksiyonel sistemde orta derecede özürlülük ve bir ya da iki fonksiyonel sistemde 2 puan veya iki fonksiyonel sistemde 3 puan veya beş fonksiyonel sistemde 2 puan (diğerleri 0 veya 1 puan)
4.0	Yardımsız tam ambulatuvar hasta, bir fonksiyonel sistemde 4 puan özürlülük olmasına karşın (diğerleri 0 ya da 1) günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde düşük puanların birleşimi, yardımsız ya da dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir
4.5	Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuvar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma gereksinim duyabilir, genellikle bir fonksiyonel sistemde 4 puanlık ağır özürlülük (diğerler 0 veya 1) ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde düşük puanların birleşimi, yardımsız veya dinlenmeden 300 metre yürüyebilir
5.0	Günlük aktivitelerini (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi) tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağır özürlülük, yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri, bir fonksiyonel sistemde tek başına 5 puan (diğerleri 0 veya 1) ya da daha düşük puanların 4. basamaktakini aşan birleşimleri

5.5	Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir, özürülük günlük aktivitelerini engelleyecek kadar ağırdır, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri bir fonksiyonel sistemde tek başına 5 puan (diğerleri 0 veya 1) ya da daha düşük puanların 4. basamaktakini aşan birleşimleri
6.0	Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri ikiden çok fonksiyonel sistemde 3 veya daha fazla puanlık bozukluğun birleşimi
6.5	Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için iki taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. Fonksiyonel sistem eşdeğerleri, ikiden çok fonksiyonel sistemde 3 veya daha fazla puanlık bozukluğun birleşimi
7.0	Yardımla bile 5 metreden fazla yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirebilir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir, günde yaklaşık 12 saat veya daha fazla süreyi tekerlekli sandalyede geçirir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri bir fonksiyonel sistemde 4 puan ya da daha fazla, çok ender olarak yalnız piramidal sistem 5 puan
7.5	Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir, tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirebilir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri 4 puan bozukluk içeren birden fazla fonksiyonel sistem
8.0	Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir, bir çok işini kendisi görebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü puanlar içerir
8.5	Günün çoğunda yatağa bağımlıdır, kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili kullanabilir, bazı işlerini kendisi görebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü puanlar içerir

9.0	Ümitsizce yatağa bağlı hasta, iletişim kurabilir, yiyebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri çoğu 4 puan ve üstü olan bileşimler
9.5	Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta, etkin iletişim kuramaz ya da yutma- yeme bozulmuştur, fonksiyonel sistem eşdeğerleri neredeyse tümü 4 puan ve üstünün bileşimleri
10.0	MS'e bağlı solunum yetmezliği, koma veya durdurulamayan epileptik nöbetler sonucu ölüm

9.2. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1. Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

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 ya da sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığını ceza olarak görüyor. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0. Yok

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. “Keşke ölmüş olsaydım” diye düşünüyor ya da benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4. Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5. Gece yarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

6. Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorun yok

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorun yok.

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 başka-

ları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).

3. Aktivitelerinde harcadığı süre ya da üretimi azalıyor.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış.

8.Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma).

0. Düşünce ve konuşması normal.

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor.

4. Tam stuporda.

9.Ajitasyon

0. Yok

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10.Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Subjektif gerilim ve irritabilite.

2. Küçük şeylere üzüleniyor.

3. Yüzünden ya da konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11.Somatik anksiyete

0. Yok

1. Hafif

2. İlimli

3. Şiddetli

4. Çok şiddetli

12.Gastrointestinal somatik semptomlar

0. Yok

1. İştahsızlık, karnının şiş olduğunu söylüyor.

2. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor yada ilaca ihtiyaç duyuyor.

13.Genel somatik semptomlar

0. Yok

1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.

2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14.Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok

1. Hafif

2. Şiddetli

3. Anlaşlamadı.

15.Hipokondriaklık

0. Yok
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda
3. Sık sık Şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriaklık delüzyonları.

16.Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)

A.Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok
1. Önceki hastalığına bağlı olası zayıflama
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B.Psikiyatı 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 olduğunun bilincinde.
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olmasına bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

9.3. STROOP TESTİ TBAG FORMU

STROOP TESTİ TBAG FORMU*

KAYIT FORMU

Adı Soyadı : Uygulayıcının
Doğum Tarihi :/...../..... Adı Soyadı :
Yaşı : Uygulama Tarihi :/...../.....
Cinsiyeti : Uygulama Yeri :
Eğitim Düzeyi :

Bölüm I: Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma				Bölüm II: Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma			
M	S	K	Y	M	S	K	Y
Y	M	S	K	Y	M	S	K
Y	K	M	S	Y	K	M	S
K	Y	S	M	K	Y	S	M
S	K	Y	M	S	K	Y	M
K	M	S	Y	K	M	S	Y

Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme				Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan Kelime Rengi Söyleme			
Y	M	S	K	Y	M	S	K
S	K	Y	M	S	K	Y	M
M	Y	S	K	M	Y	S	K
M	S	K	Y	M	S	K	Y
K	Y	M	S	K	Y	M	S
S	Y	M	K	S	Y	M	K

Bölüm V: Renk İsmi Olan Kelime Rengi Söyleme			
Y	M	S	K
S	K	Y	M
M	Y	S	K
M	S	K	Y
K	Y	M	S
S	Y	M	K

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

*BİLNOT Bataryasının araştırma ve geliştirme çalışmaları TBAG-Ü / 17-2 sayılı proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

9.4. STROOP TEST KARTLARI

1. Kart

mavi	sarı	kırmızı	yeşil
yeşil	mavi	sarı	kırmızı
yeşil	kırmızı	mavi	sarı
kırmızı	yeşil	sarı	mavi
sarı	kırmızı	yeşil	mavi
kırmızı	mavi	sarı	yeşil

2. ve 5. Kart

mavi	sarı	kırmızı	yeşil
yeşil	mavi	sarı	kırmızı
yeşil	kırmızı	mavi	sarı
kırmızı	yeşil	sarı	mavi
sarı	kırmızı	yeşil	mavi
kırmızı	mavi	sarı	yeşil

3. Kart

●	●	●	●
●	●	●	●
●	●	●	●
●	●	●	●
●	●	●	●
●	●	●	●

4. Kart

kadar	zayıf	ise	orta
orta	kadar	zayıf	ise
orta	ise	kadar	zayıf
ise	orta	zayıf	kadar
zayıf	ise	orta	kadar
ise	kadar	zayıf	orta

9.5. ÇİZGİ YÖNÜ BELİRLEME TESTİ KAYIT FORMU

ÇİZGİ YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ*

KAYIT FORMU

Adı Soyadı : Uygulayıcının
Doğum Tarihi :/...../..... Adı Soyadı :
Yaşı : Uygulama Tarihi :/...../.....
Cinsiyeti : Uygulama Yeri :
Eğitim Düzeyi :
El Tercihi : Sağ Sol Her ikisi
Devamlı Gözlük Kullanıyor mu? Evet Hayır
Bozukluğun Türü ve Derecesi :

DİKKAT ! Verilen her cevabı kaydedin ve hatalı cevapları yuvarlak içine alın.
Gözlük kullanan deneğin gözlüğünü takmasını sağlayın.

Alıştırma maddeleri

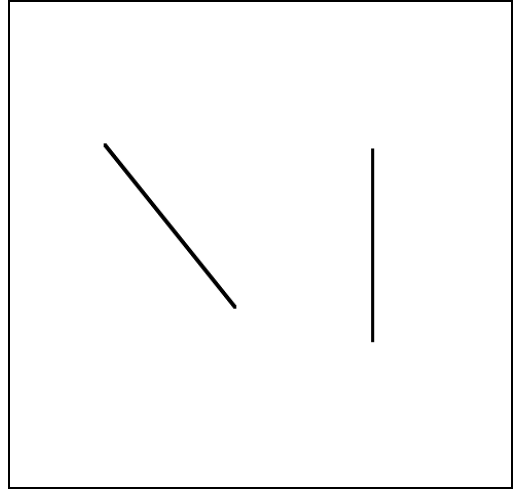
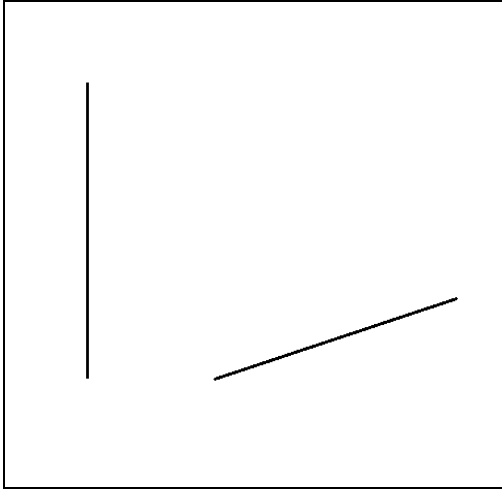
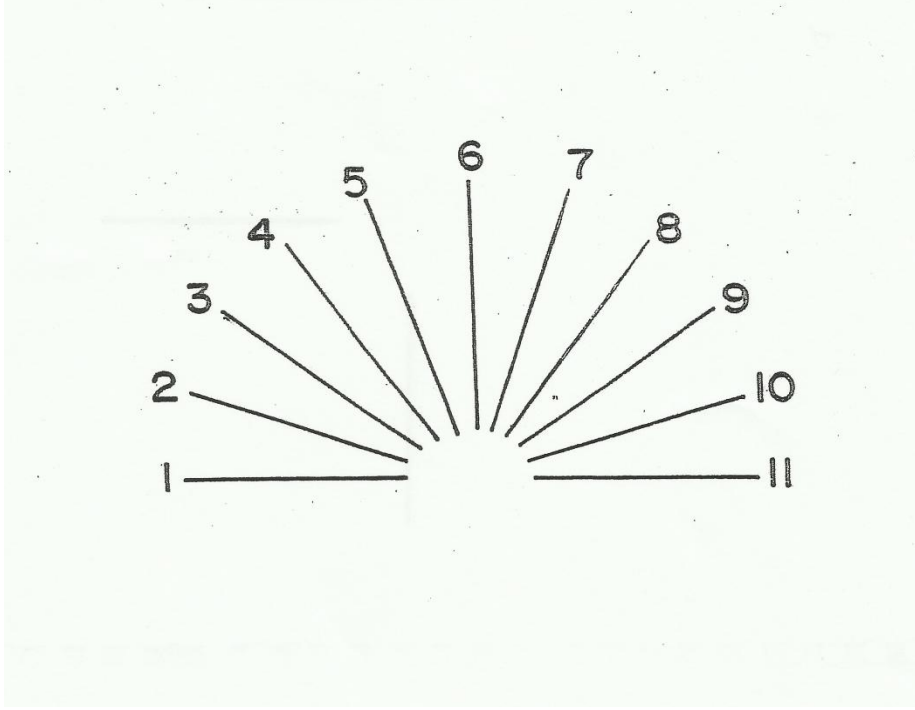
A ___ 1 - 6 B ___ 4 - 8 C ___ 4 - 10 D ___ 7 - 8 E ___ 2 - 4
A* ___ 1 ___ 6 B* ___ 4 ___ 8 C* ___ 4 ___ 10 D* ___ 7 ___ 8 E* ___ 2 ___ 4

Test maddeleri

		Puan			Puan
1	_____	5 - 10 DD	16	_____	10 - 11 OD
2	_____	5 - 6 ii	17	_____	2 - 5 Di
3	_____	6 - 7 iD	18	_____	1 - 4 OO
4	_____	1 - 2 ii	19	_____	1 - 9 ii
5	_____	2 - 11 OO	20	_____	2 - 9 ii
6	_____	1 - 7 DD	21	_____	9 - 11 DD
7	_____	1 - 10 DD	22	_____	6 - 10 ii
8	_____	1 - 7 OO	23	_____	3 - 11 ii
9	_____	7 - 9 OO	24	_____	8 - 9 ii
10	_____	1 - 3 OO	25	_____	3 - 8 DD
11	_____	5 - 11 OO	26	_____	7 - 10 ii
12	_____	4 - 5 DD	27	_____	3 - 4 iO
13	_____	7 - 8 OO	28	_____	3 - 10 Di
14	_____	2 - 6 DD	29	_____	5 - 8 DO
15	_____	3 - 5 DD	30	_____	8 - 11 DD
					Toplam Puan:

* BİLNOT Bataryasının araştırma ve geliştirme çalışmaları TBAG-Ü / 17-2 sayılı proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

9.6. ÇİZGİ YÖNÜ BELİRLEME TEST KART ÖRNEĞİ



9.7.PASAT DEĞERLENDİRME FORMU A VE B

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 = _____

PASAT - Form B

Name _____

Date _____

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

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

Total Correct (raw) = _____ Percent Correct = _____

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

Total Correct (raw) = _____ Percent Correct = _____

9.8. MULTIPL SKLEROZ TANI KRİTERLERİ (McDonald 2005 ve 2010)

Tablo 14: Multipl Skleroz Tanı Kriterleri (McDonald 2005 gözden geçirilmiş)

Klinik (Ataklar)	Nesnel lezyonlar	Tanı için ek gerekenler
2≥	2≥	Ek inceleme gerektirmez. Tablo MS ile uyumludur.
2≥	1	MRG ile SSS'de yeni lezyon gelişmesi gerekir, ya da MRG'de en az 2 MS ile uyumlu lezyon ve BOS OKB (+) ya da yeni bir klinik atak
1	2≥	Tekrarlanan MRG'lerde yeni lezyon gelişmesi ya da 2. klinik atak
1	1	Tekrarlanan MRG'lerde yeni SSS bölgelerinde lezyon gelişimi ya da MRG'de en az 2 MS ile uyumlu lezyon ve BOS OKB (+) Tekrarlanan MRG'lerde yeni lezyon gelişmesi ya da 2. klinik atak
0 (primer progresif)	1≥	Bir yıldan beri hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı 1.Pozitif beyin MRG (9 adet T ₂ lezyon ya da en az 4 T ₂ lezyon, pozitif GUP 2.Pozitif spinal kord MRG (en az 2 fokal T ₂ lezyonu) 3.Pozitif BOS

I. Pozitif MRG bulguları (aşağıdakilerin 4 ünden üçü): (Barkhoff kriterleri)

- Bir kontrast tutan beyin ya da m. spinalis lezyonu ya da kontrast tutan lezyon yoksa, 9 adet T₂ (hiperintens) beyin ya /ya da m. spinalis lezyonu,
- Bir ya da daha fazla iniradentoryal ya da m. spinalis lezyonlan,
- Bir ya da daha fazla jukstakortikal lezyon,
- Üç ya da daha fazla periventriküler lezyon,
(* her bir medulla spinalis lezyonu, beyin lezyonları ile birlikte yeterli sayıda T₂ lezyona ulaşmaya katkıda bulunur.

II. MRG bulgularının zaman içerisinde SSS'de dağılımı

- Başlangıçtaki olaydan farklı bir yerde ilk olayın başlamasından en az 3 ay sonra kontrast tutan bir lezyon saptanması, ya da
- İlk klinik olaydan en az 30 gün sonra yapılan referans MRG ile herhangi bir zamanda yapılan MRG karşılaştırıldığında yeni bir T₂ (hiperintens) lezyon görülmesi

III. Pozitif BOS

- BOS'ta oligoklonal bant bulunması, fakat eş zamanlı serumda bulunmaması, ya da
- Artmış IgG indeksi

IV. Pozitif GUP

- Gecikmiş, ama iyi korunmuş dalga

Tablo 15: Multipl Skleroz Tanı Kriterleri (McDonald 2010)

Klinik (Ataklar)	Nesnel lezyonlar	Tanı için ek gerekenler
2 \geq	2 \geq	Ek inceleme gerektirmez. Tablo MS ile uyumludur.
2 \geq	1	Mekanda yayılım: MRG ile SSS'de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kort) en az 2'sinde 1 ya da daha fazla T ₂ lezyonu ya da yeni bir klinik atak
1	2 \geq	Zamanda yayılım: Eşzamanlı yapılan MRG'de her zaman için asemptomatik kontrast tutan ya da tutmayan lezyonların varlığı ya da takip eden ve farklı zamanlarda yapılan MRG'lerde yeni bir T ₂ lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) ya da 2. klinik atak
1	1	Mekanda yayılım: MRG ile SSS'de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kort) en az 2'sinde 1 ya da daha fazla T ₂ lezyonu ya da yeni bir klinik atak Zamanda yayılım: Eşzamanlı yapılan MRG'de her zaman için asemptomatik kontrast tutan ya da tutmayan lezyonların varlığı ya da takip eden ve farklı zamanlarda yapılan MRG'lerde yeni bir T ₂ lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) ya da 2. klinik atak
0 (primer progresif)	1 \geq	Bir yıldan beri hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı 1.MRG ile SSS'de üç bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal) en az 2'sinde \geq 1 T ₂ lezyonu 2.Pozitif spinal kort MRG (en az 2 fokal T ₂ lezyonu) 3.Pozitif BOS