



T.C.  
Dumlupınar Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA  
TALAMİK VOLÜM İLE KOGNİTİF  
FONKSİYON ARASINDAKİ  
KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. SELAHATTİN AYAS  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Sibel Canbaz Kabay**

**KÜTAHYA 2016**



T.C.  
Dumlupınar Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA  
TALAMİK VOLÜM İLE KOGNİTİF  
FONKSİYON ARASINDAKİ  
KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SELAHATTİN AYAS  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Sibel Canbaz Kabay

KÜTAHYA 2016

# ÖNSÖZ

Tüm asistan hekimliğim süresince engin bilgilerinden yararlandığım, ilgi anlayış ve desteğini her zaman hissettiğim ve tezimi hazırlamamda büyük katkıları olan gülyüzlü hocam Prof. Dr. Sibel Canbaz Kabay'a

Yine engin bilgilerini benimle paylaşan, yoğun bakım ve acil servisi bana sevdiren hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa Çetiner'e

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, onur duyduğum sıcak ve samimi davranışlarını esirgemeyen nöroloji hemşireleri, elektrofizyoloji laboratuvarı çalışanları ve tıbbi sekreterlerimize

Tez hazırlama sırasında haftasonlarını feda ederek yardımına koşan ve bu süreçte en büyük katkıyı aldığım Psikolog Esmâ Kiraz'a

Sonsuz anlayışı ile bana her zaman destek veren ve bu çalışma temposunda sözleriyle beni motive eden, varlığını her zaman yanımda hissettiğim biricik eşim Ceren Elif Ayas'a

Benim ben olmamı sağlayan, sevgilerini ve desteklerini benden hiç esirgemeyen ve hayatta hep yanımda olduklarını hissettiren canım ailem; annem Vildane, babam Mehmet Salih ve çok sevdiğim kardeşim Gonca'ya

**SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM.**

**Eylül 2016**

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii-iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii-viii
ABSTRACT.....	ix-x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
2. GENEL BİLGİLER.....	2-41
2.1. TANIM.....	2
2.2. TARİHÇE.....	3-4
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	5-6
2.4. ETYOLOJİ.....	6-8
2.5. İMMÜNOPATOGENEZ.....	8-10
2.6. HİSTOPATOLOJİ.....	11-14
2.7. HASTALIĞIN SEYRİ VE KLİNİK ALT TIPLERİ.....	14-19
2.7.1. Radyolojik İzole Sendrom (RİS).....	15-16
2.7.2. Klinik İzole Sendrom (KİS).....	16-17
2.7.3. İyi Huylu (Benign) MS.....	17
2.7.4. Relapsing Remitting MS (RRMS) .....	17
2.7.5. Sekonder progresif MS (SPMS).....	18
2.7.6. Primer progresif MS (PPMS) .....	18
2.7.7. Relapsing progresif MS (RPMS) .....	19
2.8. KLİNİK BULGULAR .....	19-24
2.8.1. Motor Semptomlar .....	19-20
2.8.2. Somatosensoriyal Semptomlar .....	20
2.8.3. Beyinsapı Semptomları .....	20-22
2.8.4. Görme Yolları Semptomları .....	22
2.8.5. Serebellar Bulgular .....	22-23
2.8.6. Mesane, Barsak ve Seksüel Bozukluklar.....	22-23
2.8.7. Kognitif Etkilenme .....	23-24
2.8.8. Diğer Semptomlar .....	24
2.9. TANI.....	24-27
2.10. MULTİPL SKLEROZ ve MRG.....	28-30
2.11. KOGNİTİF FONKSİYONLAR.....	30-41
2.11.1. Dikkat.....	30-33
2.11.2. Yürütücü İşlevler .....	33-37
2.11.3. Bellek.....	37-39
2.11.4. Vizuospasyal ve konstruksiyonel işlevler.....	40-41
2.11.5. İnce Motor Hareketler.....	35-36
2.12. MULTİPL SKLEROZ ve KOGNİSYON.....	41-45
3. GEREÇ-YÖNTEM.....	45-57
4. BULGULAR.....	57-82
5. TARTIŞMA.....	83-100
6. SONUÇ.....	100
7. REFERANSLAR.....	100-114
8. EKLER.....	114

# KISALTMALAR

- ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
- ADEM: Akut Demiyelinizan Ensefalomyelit
- APC: Antijen Sunan Hücre
- BDAT: Modifiye Boston Diagnostik Afazi Testi
- BNT: Boston Naming Test
- BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
- DIR: Double Inversion Recovery
- DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks
- DRZT: Delphifor'un Reaksiyon Zamanı Testi
- DTI: Difüzyon Tensor Imaging
- EDSS: Kurtzke's Expanded Disability Status Scale
- EAE: Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit
- IFN- $\beta$ : Interferon Beta
- İNO: İnternükleer Oftalmopleji
- KBB: Kan Beyin Bariyeri
- KİS: Klinik İzole Sendrom
- MAG: Myelin-İlişkili Glikoprotein
- MBP: Myelin Basic Protein
- MLF: Medial Longitudinal Fasikül
- MMP: Matrix Metalloproteinaz
- MOG: Myelin Oligodendrosit Glikoprotein
- MPFK: Superior Medial Prefrontal Korteks
- MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
- MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi
- MS: Multipl Skleroz

MTG: Manyetizasyon Transfer Görüntüleme  
OKB: Oligoklonal İmmünglobulin (bant)  
Öktem SBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi  
PASAT:Paced Auditory Serial Additional Test  
PLP: Proteolipid Protein  
PPMS: Primer Progresif MS  
PPRF: Pontin Paramedian Retiküler Formasyon  
RİS: Radyolojik İzole Sendrom  
RPMS: Relapsing Progresif MS  
RRMS: Relapsing Remitting MS  
SÇT: Saat Çizme Testi  
SDMT: Sembol Sayı Modaliteleri Testi  
SPMS: Sekonder Progresif MS  
SSS: Santral Sinir Sistemi  
TH1: T Helper 1  
TH2: T Helper 2  
TH17: T Helper 17  
VEP: Görsel Uyarılmış Potansiyeller  
VMPFK: Ventromedian (Orbitofrontal) Prefrontal Korteks  
WMS-GB: Wechsler Memory Scale Görsel Bellek Alt Testi  
WMS-MB: Wechsler Memory Scale Mantıksal Bellek Alt Testi

# TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** McDonald 2010 mekan içinde yayılım (MİY) MRG kriterleri

**Tablo 2:** McDonald 2010 zaman içinde yayılım (ZİY) MRG kriterleri

**Tablo 3:** Revize McDonald 2010 MS Tanı kriterleri

**Tablo 4.** Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerin Dağılımı

**Tablo 5.** Çalışma Grupları Arasında Nöropsikometrik Değerlendirme Sonuçlarının Dağılımı

**Tablo 6.** Çalışma Grupları Arasında MRG’de Yapılan Ölçümlerin Dağılımı

**Tablo 7.** RRMS Hastalarından Serebral Atrofisi Olan ve Olmayanlar Arasında Nöropsikometrik Değerlendirme Sonuçlarının Dağılımı

**Tablo 8.** RRMS Hastalarının Eğitim Düzeylerine Göre Nöropsikometrik Değerlendirme Sonuçlarının Dağılımı

**Tablo 9.** Çalışma Gruplarında, Eğitim Yılı ve Serebral Atrofi Durumuna Göre Stroop-2, Stroop-3 ve Stroop-4 Test Skorlarının Dağılımı

**Tablo 10.** Kontrol Grubunda Yer Alan Sağlıklı Bireylerin Eğitim Sürelerine Göre Nöropsikometrik Değerlendirme Sonuçlarının Dağılımı

**Tablo 11.** RRMS Hastalarının Eğitim Süreleri ile MRG’de Yapılan Ölçümlerin İlişkisi

**Tablo 12.** RRMS Hastalarının Hastalık Süresi ve Şiddeti ile MRG’de Yapılan Ölçümler Arasındaki İlişki

**Tablo 13.** RRMS Hastalarının MRG Ölçüm Sonuçları ile Nöropsikometrik Değerlendirme Sonuçları Arasındaki İlişki

**Tablo 14.** Kontrol Grubunda Yer Alan Sağlıklı Bireylerin MRG Ölçüm Sonuçları ile Nöropsikometrik Değerlendirme Sonuçları Arasındaki İlişki

# ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** Talamus Alanı, 3. Ventrikül genişliği ve Korpus kallosum alanı Ölçümleri

**Şekil 2.** Çalışma Grupları Arasında Yaşın, Cinsiyetin ve Eğitim Düzeyinin Dağılımı

**Şekil 3.** Çalışma Grupları Arasında El Tercihi ve Beck Depresyon Ölçeği Skorunun Dağılımı

**Şekil 4.** RRMS Hastalarının Hastalık Süresi ve Şiddeti

**Şekil 5.** RRMS Hastalarının Hastalık Süresi ile Sol Talamus Alanı, Sağ Talamus Alanı ve 3. Ventrikül Genişliği Arasındaki İlişki

**Şekil 6.** RRMS Hastalarının Hastalık Şiddetini Belirten EDDS Skoru ile Sol ve Sağ Talamus Alanı Arasındaki İlişki

**Şekil 7.** RRMS Hastalarının Hastalık Süresi ile Dominant ve Non-Dominant 9 Delikli Çivi Testi Süreleri Arasındaki İlişki

**Şekil 8.** RRMS Hastalarının Hastalık Şiddeti ile Stroop Testi-1, İz Sürme Testi-A ve Non-Dominant El 9 Delikli Çivi Testi Süreleri Arasındaki İlişki

**Şekil 9.** RRMS Hastalarının Sol Talamus Alanı ile Öktem SBST-Anlık Bellek, Öktem SBST-Uzun Süreli Bellek Toplam, WAİS-Yargılama ve KMDT-Hesaplama Skorları ve de İz Sürme Testi-A, İz Sürme Testi-B, Dominant El 9 Delikli Çivi Testi Süreleri Arasındaki İlişki

**Şekil 10.** RRMS Hastalarının Sağ Talamus Alanı ile Öktem SBST-Uzun Süreli Bellek Toplam, PASAT, WAİS-Yargılama ve KMDT-Hesaplama Skorları ve de İz Sürme Testi-A, İz Sürme Testi-B, Dominant ve NonDominant El 9 Delikli Çivi Testi Süreleri Arasındaki İlişki

**Şekil 11.** RRMS Hastalarının Korpus Kallosum Alanı ile Dominant ve Non-Dominant El 9 Delikli Çivi Testi Süreleri Arasındaki İlişki

**Şekil 12.** RRMS Hastalarının 3. Ventrikül Genişliği ile Corsi Block Testi, Öktem SBST-Anlık Bellek, Öktem SBST-Serbest Hatırlama, Öktem SBST-Uzun Süreli Bellek Toplam ve WMS-GB-Anlık Bellek Skorları ve Stroop Testi-2, İz Sürme Testi-A, İz Sürme Testi-B, Dominant ve Non-Dominant El 9 Delikli Çivi Testi Süreleri Arasındaki İlişki



## ÖZET

Multipl Skleroz (MS) hem gri hem de ak maddenin etkilendiği santral sinir sisteminin inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp, gliozisi ile karakterize, farklı klinik gidiş ve nörolojik bulguların görüldüğü kronik inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıdır.

MS'te başlangıç yaşı hastaların 2/3 ünde 20-40 yaş arasında olup erkek/kadın oranı 2-3/1'dir. Etiyolojisi hala kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel süreçlerin tetiklediği otoimmün mekanizmaların patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir. Histopatolojisinde aksonların kısmen korunduğu demiyelinizasyon, inflamasyon, oligodendrosit kaybı ve gliozis ile giden patolojik süreç hakim olup son zamanlarda yapılan çalışmalarda normal görülen ak madde ve gri maddede de trakt spesifik patern yanı sıra inflamasyon alanındaki başlıca TH1, TH17 ve aktive mikroglialardan salınan sitokin, nitrit oksit gibi mediatörler ile birlikte aktive mikrogliaların direkt olarak yol açtığı hasar saptanmıştır. Talamus kortikal ve subkortikal alanlar arasında resiprokal iletişimde önemli bir yapı olup özellikle başta anterior ve dorsomedial nükleuslarının MS hastalarında etkilenmesi kognitif bozuklukla yakından ilişkilidir. MS hastalarında kognitif bozukluk %35-60 oranında görülmekte olup bu bozukluk özellikle dikkat, bellek ve yürütücü fonksiyon alanlarında olmaktadır. Çalışmaya Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda takipli son 3 ay içinde (Aralık 2015- Mart 2016) MRG'si yapılan, revize 2010 McDonald kriterlerine göre RRMS tanısı almış, 20-50 yaş arasında, sekonder sebeplere ve depresyona bağlı kognitif disfonksiyonu ve son 3 ay içinde akut relaps öyküsü olmayan ve/veya intravenöz yüksek doz kortikosteroid tedavisi almayan 36 hasta ile son 3 ay içinde baş ağrısı nedeniyle nöroloji polikliniğine başvuran nörolojik muayene ve MRG'si normal olan, sekonder sebeplere ve depresyona bağlı kognitif etkilenmesi olmayan 23 sağlıklı birey alındı. Hasta ve kontrol grubuna dikkat, bellek, yürütücü fonksiyonlar, dil ve viziyo-spasyal alanlara yönelik nöropsikometrik testler uygulandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama hastalık süresi 2 yıl ve ortalama EDSS'si 2 olan erken evre RRMS hastalarında literatürle uyumlu olarak dikkat, bellek ve yürütücü fonksiyonlar alanlarında belirgin etkilenme olup bu etkilenme

talamik alan ve korpus kallosum alanındaki azalma ve 3. ventrikül genişliğindeki artış ile korele olarak saptanmıştır. Kognitif rezervi düşük olan yani eğitim süresi 8 yılın altında olan MS hastalarında ise kognitif rezervi yüksek olanlara göre tüm kognitif alanlarda etkilenme saptanmıştır. Çalışmamız kognitif etkilenmenin görüntüleme yöntemleri ile erken dönemde değerlendirilebilmesi ve gelecekte derin gri madde etkilenimine yönelik önlemlerin hastalığın erken döneminden itibaren alınması yol gösterici olması amaçlamıştır.



# ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) is an chronic inflammatory and neurodegenerative disease which affects both gray and white matter, and characterized by inflammation, demyelination, axonal loss and gliosis of the central nervous system, also it presents with different clinical courses and neurologic signs.

In two third of the MS patients the age of onset is between 20-40 years. The male / female ratio is 2-3 / 1. Although it is not known with certainty about the etiology, is thought to be involved in the pathogenesis of autoimmune mechanisms triggered by genetic and environmental process. Histopathologically while the axons are partially protected, demyelination, inflammation is dominated by the pathological process leading to oligodendrocyte loss and gliosis.

In recent studies the direct damage of activated microglia were identified as well as tract-specific patterns in normal working white and gray matter and with the release of mediators such as cytokines, nitrite oxide from Th1 TH17 and activated microglia in the inflammation area,

Thalamus, is an important structure in reciprocal communication between cortical and subcortical areas. Which anterior and dorsomedial nuclei are affected in MS patients are closely related to cognitive impairment.

The rate of cognitive impairment seen in 35-60% of MS patients, and especially attention, memory and executive functions are effected.

36 patients and 23 healthy subjects were enrolled in the study in Dumlupınar University Faculty of Medicine, Evliya Celebi Education and Research Hospital Neurology Department, whom had MR imagines in the last 3 months, and had been diagnosed with RRMS according to the revised 2010 McDonald criteria, between 20-50 years of age. The patients whom had secondary causes and depression linked with cognitive dysfunction, and acute relapse history in the last 3 months and/or high dose intravenous corticosteroid therapy were excluded from the study. Control group was consisted of 23 subjects whom admitted to the neurology clinic because of headache in the last 3 months with normal neurological examination and MRI also with normal cognitive function.

Neuropsychometric test was performed to the patient and control groups, for the memory, executive functions, attention language, and visuospatial area.

The mean disease duration of MS patients were 2 years and the average EDSS'S were 2. Compared with the control group, in accordance with the literature in the early stages of RRMS patients attention, memory and executive functions were significantly affected. This impairment was correlated with the decrease of the thalamic area, and the corpus callosum area, and also correlated with the increase in width of the ventricles.

In patients whom had low cognitive reserve that means with a training period less than 8 years, all cognitive domains were affected than those with high cognitive reserve.

Our study aims to highlight the importance of evaluating the cognitive impairment by imaging methods to assess the prevention of deep gray matter in the future in the early stage of the disease.

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS) hem gri hem de ak maddenin etkilendiği santral sinir sisteminin inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp, gliozisi ile karakterize, farklı klinik gidiş ve nörolojik bulguların görüldüğü kronik inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır<sup>1</sup>.

MS'te başlangıç yaşı hastaların 2/3 ünde 20-40 yaş arasında olup erkek/kadın oranı 2-3/1'dir. Kırk yaşın altında genç erişkinlerde travmadan sonra en sık özürüllüğe ve nörolojik yeti kaybına neden olan ve yaşam kalitesini ileri derecede bozan nörolojik hastalıktır<sup>2-4</sup>.

Etyolojisi hala kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel süreçlerin tetiklediği otoimmün mekanizmaların patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir<sup>1,3</sup>. MS patolojisinde, kısmen korunmuş aksonlarla birlikte ak maddede birçok alanda immün aracılı mekanizmaların neden olduğu inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı ve gliozis mevcut olup<sup>(3,4)</sup> son dönemlerde nörolojik dizabilitenin başlıca nedeni olarak gösterilen progresif aksonal kayıp da tabloya eklenmiştir<sup>(5)</sup>.

MS tanısında SSS'deki lezyonların zamansal ve mekansal olarak yayılımı önemlidir. Klinik spektrum; relapsing-remitting, primer progresif, sekonder progresif, relapsing progresif şeklindeki formlardan oluşmaktadır. MS'te klinik bulgular etkilenen santral sinir sistemi(SSS) bölgesine göre değişmekle birlikte bu etkilenme başlıca SSS'deki plakların yerleşimi ve dağılımı ile ilişkilidir. MS'te başlıca görülen klinik bulgular, motor, duysal, vizüel, serebellar bozukluklar, sfinkter kusuru ve kognitif etkilenme şeklindedir.

MS'te kognitif bozukluk prevalansı %35 ile %60 arasında değişir<sup>6</sup>. Kognitif bozukluk; bilgiyi kodlama ve geri çağırma, öğrenme, dikkat, düşünme, anlama, psikomotor hız ve yürütücü fonksiyonlar gibi kognitif öğelerin bir veya birkaçında azalma ile karakterizedir<sup>7</sup>. Yapılan çalışmalar MS'te en fazla etkilenen kognitif parametrelerin bellek, bilgi işleme kapasitesi (bilgi işleme hızı ve çalışma belleği), görsel öğrenme ve yürütücü fonksiyonlar olduğunu göstermiştir<sup>8</sup>. Kognitif bozulma MS'in progresif formlarında ve ileri evrelerinde belirgin olmakla birlikte tüm evrelerinde ve tüm formlarında saptanmaktadır. MS'te en fazla etkilenen

parametrelerden biri olan bilginin kodlanması ve geri çağırılması anterior talamik bölge ile hipokampus arasındaki bağlantıları sağlayan ve Papez döngüsünün komponenti olan singulum demeti ve forniksteki hasara sekonder olarak meydana gelir<sup>9</sup>. Yine talamo-hipokampo-prefrontal döngü içinde anterior talamik bölge ile prefrontal korteks arasındaki iletişimi sağlayan uncinat fasikülünde MS'de etkilendiği gösterilmiştir<sup>10</sup>. Ayrıca MS'te kognitif etkilenme ak madde lezyon volümü ile ılımlı derecede ilişkili olup primer olarak kortikal ve subkortikal yapıların atrofisi ve lezyonları özellikle de talamik atrofi ile ilişkili olarak bulunmuştur. Talamus, kortikal ve subkortikal yapılar ile yaygın ve resiprokal bağlantılar kurar. Yapılan çalışmalarda talamik atrofinin kognitif bozukluk ile olan yakın ilişkisi gösterilmiştir<sup>11</sup>. Beyin volümünde azalma da kognitif bozukluk ile güçlü şekilde orantılıdır.

Multipl Skleroz hastalarında erken dönemden itibaren görülebilen kognitif etkilenme ve ilişkili gri cevher hasarının erken dönem göstergesi olan kortikal ve subkortikal gri cevher yapılarındaki atrofi hastalığın prognoz tahmininde önemlidir. Çalışmamız kognitif etkilenmenin görüntüleme yöntemleri ile erken dönemde değerlendirilebilmesi ve gelecekte derin gri madde etkilenimine yönelik önlemlerin hastalığın erken döneminden itibaren alınması için prediktif olarak görüntüleme yöntemlerinin önemini vurgulamayı amaçlamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda MS hastalarında kognitif disfonksiyon ile hastalık özürülük derecesi arasında ilişkinin tespit edilmesi yine kognitif disfonksiyon ile talamik alan ve serebral atrofi (santral atrofi- 3. ventrikül genişliği, korpus kallosum alanı) arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Tanım:**

Multipl Skleroz (MS) hem gri hem de ak maddenin etkilendiği santral sinir sisteminin inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp, gliozisi ile karakterize, farklı klinik gidiş ve nörolojik bulguların görüldüğü kronik inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır<sup>1</sup>.

## 2.2.Tarihçe:

MS ile ilişkili olabilecek ilk vaka, 14 yüzyılda Hollanda'da yaşamış başlangıçta yürüme güçlüğü ve zamanla görme kaybı gelişen bir kadındır<sup>12</sup>. Bununla birlikte Douglas Firth tarafından kaleme alınan 1794-1848 yılları arasında Britanya'da yaşamış olan ve 28 yaşında ilk atağını optik nörit olarak geçiren Augustus d'Este' nin hayatını anlatan Augustus'un günlüklerinde yine patolojik kanıtlar olmaksızın muhtemel bir MS hastalığı ile karşılaşılmaktadır. MS hastalığından ilk kez 1824 yılında parapleji nedenlerinin anlatıldığı spinal kord hastalıkları kitabı ile Fransız araştırmacı Charles Prosper Ollivier d'Angers söz etmiştir. 1838'de Carswell patolojik anatomi atlasında MS'de görülen değişiklikleri tarif eden bir MS olgusu sunmuştur. Carswell'inkine çok benzer şekilde kordda, beyin sapında ve serebellumda multipl gri lezyonları gösteren Jean Cruveilhier klinik olgu sunumları ile birlikte MS'in patolojisini kapsamlı bir şekilde tanımlayan ve patoloji atlasında yayınlayan ilk kişi olarak bilinmektedir. 1849 yılında klinik patoloji uzmanı olan Friedrich, klinik olarak MS tanısını ilk kez bir hastaya koymuştur. Frerichs, Valantiner, Turck, Rokitansky ve Rindfleisch takip eden yıllarda konuya önemli katkıda bulunmuş bilim insanlarıdır. Ancak MS ile anılan ilk isim Jean-Martin Charcot olmuştur. 1866 yılında Jean-Martin Charcot ve asistanı Edme Alfred Felix Vulpian, nistagmus, konuşma bozukluğu ve tremoru olan 34 genç hastanın otopsi serisinde spinal kordda, beyin sapında ve beyinde gri yama tarzı tutulumların olduğunu göstermişler ve Charcot bu lezyonları “*sclérose en plaque disseminée*” (plak sklerozu) şeklinde tanımlamıştır<sup>12</sup>. 1868 yılında Charcot MS'i bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleri ile tanımlayan ilk kişi olmuştur. Charcot, hastalığın klinik ve patolojik yönlerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu belirtmiş, hastalığın klinik spektrumunu ve histolojik görünümünü tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğunu vurgulamıştır. 1906 yılında Otto Marburg; optik disk solukluğu, abdominal reflekslerin yokluğu, piramidal bulguların varlığından oluşan “alanda yayılım ilkesini” ortaya atmıştır.

1900'lü yılların başında hastalığın etyolojisinde spiroket, sifiliz gibi enfeksiyöz ajanların, vasküler mekanizmaların rolü araştırılmış ve tedaviye yönelik çalışmalar yapılmıştır. 1933'te Rivers, Sprint ve Berry, MS'in hayvan modeli olan

Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit'i (Experimental Autoimmun Encephalomyelitis, EAE) tanımlayarak MS'in immunopatogenezinin anlaşılmasında büyük katkı sağlamışlardır<sup>13,14,15</sup>. 1946'da McAlpine MS'in postenfeksiyöz immün aracılı bir reaksiyon olduğunu belirtmiştir. 1948'de Evlin Kabat, SSS'deki inflamasyonunun belirteci ve günümüzde halen geçerli olan "MS, SSS'nin otoimmün bir hastalığıdır." hipotezinin en önemli göstergelerinden olan oligoklonal immünglobulinlerin (OKB) MS hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) arttığını göstermiştir. 1954 yılında Allison ve Millar, hastalığın tekrarlayan özelliği ("dissemination in time") ile birlikte birkaç bölgeye ait nörolojik bulgularla ("dissemination in space") ortaya çıkışına zayıf bir vurgu yapan; erken olgular, muhtemel (probable) olgular ve olası (probably) olgular şeklinde 3 başlıktan oluşan bir tanı şeması oluşturmuştur. 1965 yılında Brodman ve arkadaşları BOS bulgularını tanı şemasına katmıştır. MS tanı kriterleri ilk olarak 1965'te Schumacher tarafından oluşturulmuş ve burada sadece klinik kesin MS tanımlanmıştır. Daha sonra Helmut Bauer, Schumacher tanı kriterlerini modifiye ederek BOS'da OKB pozitifliğini laboratuvar destek kriterlere eklemiştir. Takiben bu kriterler Poser ve Mc Donald tarafından düzenlenmiştir. Günümüzde 2010 revize Mc Donald kriterleri kullanılmaktadır.

1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş olup 1980'li yıllarda da immünosupresif ajanlar MS hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır<sup>15</sup>. İmmunomodülatuar ajanların kullanımı 1980'li yıllarda interferon betanın (IFN- $\beta$ ) MS hastalarında etkin olduğu gösterilmesi ile başlamıştır<sup>16</sup>.Günümüzde MS hastalığının tedavisinde kullanılan birçok ajan mevcuttur.

1981'de Young, MS tanısında manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) etkin olduğunu, Grossman ise bazı plakların gadolinyum-DTPA ajanını tuttuğunu, bazılarının ise tutmadığını göstererek günümüzde MRG'nin MS tanısı, takibi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde efektif olarak kullanılmasını sağlamışlardır.

1991'de Rao ve arkadaşlarının, MS hastalarında görülen kognitif bozukluğun sıklığı, derecesi ve yaşam kalitesine olan etkilerini araştırdığı makalelerden ve 2000'li yılların başlarından itibaren MS'e özgün geliştirilen nöropsikolojik testlerden sonra MS'de kognitif bozukluk daha iyi ele alınır ve incelenir hale gelmiştir<sup>17,18</sup>.



### 2.3.Epidemiyoloji:

17-65 yaş arasındaki popülasyonda MS'den etkilenen birey sayısının yaklaşık 1.000.000 civarında olduğu<sup>19</sup> ve 2013 Uluslararası MS Federasyonu'nun verileri göz önüne alınarak dünyadaki MS hastası sayısının 2.300.000 civarında olduğu düşünülmektedir. Hastalık prevalansı ve insidansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte yaklaşık olarak 33/100.000<sup>20</sup>, insidansı ise 12/100.000'dir.

MS'te başlangıç yaşı hastaların 2/3'ünde 20-40 yaş arasında olup erkek/kadın oranı 2-3/1'dir. Kadınlarda başlangıç yaşı 5 yıl daha erkendir. 10 yaşından önce ve 50 yaşından sonra prevalans azalmak ile birlikte 60 yaşından sonra tanı alan vakalar da mevcuttur. Erken başlangıçlı MS olguları tüm MS olgularının %5'i olup 16 yaşından önce başlangıç gösteren vakalar için kullanılmaktadır. Pediatrik MS için ortalama başlangıç yaşı 10-13 arasındadır<sup>21</sup>.

Prevalans çalışmalarında, enlem MS prevalansını belirleyen bağımsız bir değişken olarak saptanmış ve prevalansın her iki yarım kürede 65° 'ye kadar enlem derecesi ile paralel bir artış gösterdiği gözlenmiştir. 65° 'den sonra ise oranlar düşmektedir<sup>4</sup>. Hastalık ekvator kuşağında hemen hemen hiç görülmemektedir. MS için başlıca yüksek riskli bölgeler; Avrupa, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) kuzeyi, Yeni Zelanda, Güney Avustralya'dır. Bu bölgelerde prevalans 30/100.000'inin üzerinde olmakla birlikte en yüksek prevalans 250/100.000 ile Orkney adalarındadır<sup>22</sup>. Orta riskli ülkeler 15-25/100.000 prevalansa sahip olan Avustralya, ABD' nin güneyi, Kuzey İskandinavya, Güneybatı Norveç, Ukrayna ve Güney Afrika'dır. Asya ve Afrika'nın geri kalan bölgeleri, Venezuela, Kolombiya, Meksika düşük riskli bölgeler olup prevalans 5/100.000' inin altındadır<sup>23</sup>.

Edirne'de yapılan bir çalışmada MS prevalansı 34/100.000 saptanmakla<sup>24</sup> birlikte hala ülkemizde hastalık prevalansı ve insidansına ilişkin ayrıntılı bir çalışmalar bulunmamaktadır.

Enlemden bağımsız olarak ırk ve etnik gruplar arasında MS prevalansı açısından farklılıklar mevcuttur. MS beyaz ırkta daha sık görülürken, siyah ırkta ve Asyalılarda daha az olarak saptanmıştır<sup>4</sup>. Yine ırkla ilişkili olarak klinik

prezentasyonda farklılıklar gösterilmiştir. Örneğin Japonlarda optik sinir ve spinal kord tutulumu daha fazla görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda 15 yaşından önce yüksek prevalansa sahip bölgeden düşük prevalansa sahip bölgeye göç edenlerde 15 yaşından sonra göç edenlere göre MS riskinin belirgin olarak düştüğü saptanmıştır. Bu durum MS etyolojisinde genetik etkenler sabit iken yaşamın erken döneminde bir takım çevresel etmenlerin veya enfeksiyöz ajanlarının da rol alabileceğini göstermiştir<sup>23</sup>.

## 2.4. Etiyoloji:

MS'in etyolojisi birçok çalışmaya rağmen hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin ve viral enfeksiyonların etkisiyle meydana gelen SSS'inin otoimmün bir hastalığı olarak kabul edilmektedir<sup>2,15,25</sup>.

Çalışmalarda MS'li olguların birinci derece akrabalarında MS gelişme riski %2-4 iken ikinci derece akrabalarında bu oran %1.5-2.5 arasındadır. Yine Monozigot ikizlerde konkordans %25-30 iken dizigot ikizlerde ise %3-5'dir. Yine MS'in kuzey Avrupalılarda aynı bölgedeki yerel topluluklara göre daha fazla görülmesi, yanısıra ailesel kümelenmenin olması MS'in genetik bir temelinde olduğunu göstergesidir.

Yabancı bir proteinin antijen olarak tanınabilmesi için antijen sunan hücreler tarafından peptitlerine ayrıldıktan sonra yüzeyinde HLA moleküllerini içeren MHC kompleksleri aracılığı ile T hücre yüzeyinde bulunan TCR moleküllerine sunulması gerekmektedir. MHC Class molekülleri 3 bölgeden oluşmakta olup bunlardan Class II bölgesi kromozom 6p21 tarafından kodlanan HLA DQ, DR, DP yapılarından oluşmaktadır. MHC Class II yüzeyindeki peptit yapısındaki antijen T lenfosit yüzeyinde bulunan  $\alpha\beta$  ve  $\gamma\delta$  yapısında TCR reseptörüne sunulmaktadır. Dolaşımda  $\alpha\beta$ T lenfositler daha fazla bulunmaktadır. Peptit yapısındaki antijenin sunulmasında görev alan bu yapılardan herhangi birini kodlayan genlerdeki mutasyonlar MS başta olmak üzere birçok otoimmün hastalığın oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Genetik çalışmalar MS ile ilişkili genlerin 6. kromozomun kısa kolunda bulunan HLA DR ve HLA DQ lokuslarına yakın bir konumda yerleştiklerini ve 6p21 kromozomundaki HLA-DRB1\*1501 ile HLA-DQB1\*0602 haplotiplerinin MS için en güçlü yatkınlık

oluşturan genler olduğunu<sup>26,27,28</sup> göstermiştir. HLA-DRB1\*1501'den sonra kromozom 5p13 üzerinde yerleşen IL7A ile IL2A lokuslarının da MS ile güçlü ilişkisi saptanmıştır<sup>29,30</sup>. HLA-A\*0201 ise MS riskini azaltmaktadır<sup>31,32,33</sup>. Türkiye'de en sık rastlanan MS ile ilişkili alleller HLA-DRB1\*1501, HLA-DQA1\*0102 ve HLA-DQB1\*0602' dir<sup>34</sup>.

HLA yatkınlık genleri dışında ırk, infeksiyonlar, D vitamini, güneş ışınları, sigara ve diyet de MS etyolojisinde rol alan önemli etkenlerdir<sup>35</sup>.

MS oluşumu ile ilgili hipotezlerden ilki genetik olarak yatkın bir bireyin prepubertal dönemde spesifik ya da nonspesifik bir ajanla karşılaşması sonucu immün yanıtın tetiklenmesi ve takiben yıllar sonra yeni bir infeksiyonun bu otoimmüniteyi aktive ederek SSS'de myelin proteinleri olan Myelin Basic Protein (MBP), Myelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG), Myelin-ilişkili Glikoprotein (MAG), Proteolipid Protein (PLP) başta olmak üzere birçok self antijeni hedef alan spesifik otoimmün demiyelinizan bir hastalığı ortaya çıkarmasıdır. Bir diğer hipotez ise persistan viral bir infeksiyonun ara ara aktive olarak SSS'de demiyelinizasyon atakları ile giden T hücre aracılı immün yanıtı neden olmasıdır. Etiyolojide bir çok viral ajan suçlanmasına rağmen (HHV6, EBV, CMV, VZV, HSV) MS'in bir tek EBV ile anlamlı bir ilişkisi saptanmıştır. Wagner ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada EBV maruziyeti ile ilişkili pozitif serolojisi olan ve sigara içen bireylerde doğulan bölge ve etnik kökenden bağımsız olarak MS gelişme riskinde artış saptanmıştır<sup>36</sup>. Çocukluk, ergen, erişkin dönemde EBV infeksiyonu geçiren bireylerde MS gelişme riski 2-3 kat fazla iken bu durum EBV infeksiyonu geçirmeyenlerde ise çok düşük bulunmuştur<sup>37</sup>. Yine yapılan bir çalışmada MS hastalarının serum ve BOS'unda Anti-EBNA, EBNA1, EBNA2 antikorlarının sağlıklı gruba göre 4 kat yüksek saptanması EBV'nin MS ile yakından ilişkisini gözler önüne sermektedir<sup>38</sup>. Anti-EBNA 1 antikorunun varlığı HLA-DRB1\*1501'den bağımsız olarak MS gelişimi için risk faktörü olmakla birlikte HLA-DRB1\*1501 pozitif kadın hastalarda Anti-EBNA 1 antikor varlığı MS gelişim riskini 9 kat artırmaktadır<sup>39</sup>.

Makrofaj, monosit, dentritik hücre, T ve B hücrelerin yüzeyinde D3 vitamini aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D3'e ait reseptörler bulunur. Güneş ışığına maruziyetin yetersiz olması, D vitamini üretiminin azalmasına neden olur ki immün sistem regülasyonu için kritik dönem olan perinatal dönemdeki D vitamin azlığı

ileriki dönemlerde başta otoimmün hastalıklar olmak üzere immün sistem ile ilişkili birçok hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Yine özellikle yaşamın erken dönemlerinde saptanan D vitamini eksikliğinin birçok otoimmün hastalık ve enfeksiyon ile ilişkisi bulunmuştur. Sonuç olarak, güneş ışığı ve diyet ile alınan Vitamin D3'ün (25 hidroksivitamin D) MS gelişimini ve ataklarını azalttığı gösterilmiştir<sup>40,41,42</sup>.

Sigara içenlerde MS gelişme riski içmeyenlere göre 1,8 kat artmış olarak saptanmıştır. Sigara içen Klinik izole sendromlu(KİS) hastalarda klinik kesin MS'e, Relapsing Remitting MS'li (RRMS) hastalarda ise Sekonder Progresif MS'e (SPMS) dönüşme riski artmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar yüksek miktarda tuz tüketimi ve obezitenin MS gelişme riskini artırdığını göstermiştir<sup>43,44</sup>.

## 2.5. İmmünopatogenez

Adaptif immünitinin elemanlarından olan T hücreleri iki alt gruba ayrılır. Bunlardan ilki olan  $\alpha\beta$  T lenfositler; yardımcı (CD4+), sitotoksik (CD8+) ve düzenleyici (genellikle CD4+, CD25+/ Treg) T hücrelerden meydana gelir. Bir diğer grup ise  $\gamma\delta$  T lenfositlerdir. CD4+ T lenfositler MHC Class II molekülleri tarafından sunulan ekzojen antijenlere karşı yanıt oluştururken, CD8+ T lenfositler ise MHC Class I molekülleri tarafından sunulan endojen antijenler tarafından aktive olurlar. MHC kompleksi trimoleküler bir yapıda olup T hücre reseptörü, MHC molekülü ve sunulan antijeni içerir. MHC aracılı etkileşimde olaya katkıda bulunan kostimulatörler olup MS de plaklarda görülen başlıca kostimulatörler CD40 ve B7-2 iken bunlar ile karşılıklı reseptör düzeyinde etkileşim gösteren T hücre yüzeyindeki reseptörler ise CD40L ve B7-1'dir<sup>45</sup>.

Naif CD4+ T hücreleri antijen sunan hücreler (APC) ile aktive olduktan sonra ortamda IL-12 varlığında T helper 1'e (TH1), IL-4 varlığında T helper 2'ye (TH2) ve IL-6 veya IL-21 ile TGF- $\beta$  varlığında T helper 17'ye (TH17) farklılaşırlar<sup>46</sup>.

TH1 hücreler proinflamatuar etkiye sahip olan IL-1, IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  gibi sitokinlerin salınımına neden olurken, TH2 hücreleri ise, IL-3, IL-4, IL-5, IL 10, IL-13, IL-16 ve TGF- $\beta$  gibi antiinflamatuar sitokinlerin salınımına neden olur. Hücre dışı bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı koruyucu

görevi olan TH17 lenfositler ise IL-17 A, IL-21, IL-22, IL-2, IL-6, IL-9, TNF- $\alpha$ , GM-CSF ve granzim üretirler.

Ortamda IFN- $\gamma$  varlığında TH1 yanıtı artarken TH2 yanıtı baskılanır ve denge proinflatuvar tarafa doğru kayar, IL-4, IL-10 varlığında ise TH2 yanıtı artarken, TH1 yanıtı baskılanır ve denge antiinflatuvar tarafa doğru kayar. Ortamda IFN- $\gamma$  ve IL-4'ün birlikte varlığında ise CD4+ T lenfositlerin diferansiasyonu ve klonal ekspansiyonu inhibe olur.

CD4+ T hücreler humoral ve hücrel immün yanıtın gelişiminden, CD8+ T hücreler enfekte hücrelerin ve tümörlerin öldürülmesinden, Treg hücreler ise diğer T hücre yanıtlarının düzenlenerek self toleransın sürdürülmesinden sorumludurlar.

MS; periferik lenf nodlarında MBP, MOG, MAG, PLP gibi bir SSS otoantijenine ait spesifik reseptör içeren naif CD4+ T lenfositlerinin, APC tarafından sunulan ve otoantijene moleküler olarak benzeyen virusa ait bir antijen, enfeksiyöz ajan veya çevresel uyarıcıların etkisi ile veya SSS antijenlerinin direne olduğu servikal lenf nodları vasıtasıyla direkt olarak myelinin kendisi ile maruziyeti sonucu aktive olup SSS'e girebilen TH1 hücrelerine dönüşerek yol açtığı otoimmün demiyelinizan bir hastalıktır. MS patofizyolojisinde TH1 hücrelerin yanı sıra TH17 başta olmak üzere diğer T lenfosit alt grupları da rol oynar<sup>47,48</sup>.

Aktive olan T hücreleri salgıladıkları mediatörlerin etkisi ile kan beyin bariyerinde (KBB) yer alan SSS endotel hücresinde ICAM-1, ICAM-2, VCAM, E-, L-,P-selektin,  $\alpha$ 4 integrin (VLA-4) gibi adhezyon moleküllerin belirmesine neden olur. Bu adhezyon molekülleri T hücrelerin yüzeyindeki integrinler ile etkileşir ve KBB'de yer alan endoteli geçen başta TH1 ve TH17 olmak üzere aktive T lenfositler, KBB komponenti olan ve endotel altında yer alan bazal membranı geçmek için matrix metalloproteinazları (MMP-3 ve MMP-9) salgırlar. Böylece KBB bozulur ve bu da periferden SSS'e aktive T lenfositlerin akışını kolaylaştırır. KBB harabiyeti yanı sıra MMP'lar proinflatuvar sitokin artışı, ekstraselüler matriks proteinlerinin harabiyeti ve direkt miyelin hasarından da sorumludurlar. MS tedavisinde kullanılan beta interferonlar MMP-9'u inhibe ederek T lenfositlerin SSS'ye akışını ve sitokin salınımını azaltırlar<sup>49</sup>.

SSS'e geçen aktive TH1 hücreleri SSS'de perivasküler alanda bulunan monosit, mikrogliya, makrofaj, parankimal lenfositler, astrositler gibi APC'ler ile

etkileşirler<sup>50</sup>. TH1 hücreleri salgıladıkları proinflamatuvar mediatörler vasıtası ile makrofaj ve mikroglia aktivasyonundan (hücrel immünite), TH2 hücreleri B hücre aktivasyonu (humoral immünite), antikor üretimi ve antikor aracılı hücrel sitotoksiteden sorumludur. TH17'nin salgıladığı IL-9 yine TH17'den IL-17 salınımını artırmanın yanı sıra astrositlerden CCL20 kemokinini salgılanmasını da artırarak TH17'nin SSS'ne göçünü kolaylaştırır. IL-17 makrofaj ve mikroglia aktivasyonundan sorumludur. Yine aktive dentritik hücrelerden eksprese edilen IL-23 ve IL-1, TH17'den GM-CSF salınımına bu da yüzeyinde GM-CSF reseptörü olan astrosit ve mikrogliaların inflamasyon alanına göçüne neden olur. TH17'den salınan sitokinler, nitrik oksit ve granzim KBB'ni bozarlar.

Spesifik miyelin antijenlerine reaktif CD8+ T lenfositler, MHC Class I eksprese eden oligodendrositler üzerinde sitotoksik etkiye sahip olmakla birlikte bu lenfositlerin MS patogenezindeki rolleri net değildir<sup>51</sup>. Yapılan çalışmalarda erken dönem aktif plaklarda CD8+ T lenfosit miktarının aksonal hasar ile korele olduğu gösterilmiştir<sup>52</sup>.

Aktive mikroglia ve makrofajlar ise hücrel sitotoksiteden sorumludurlar ve oligodendrosit hasarına yol açarlar.

TH2'ler aracılığı ile periferik lenf nodlarında meydana gelen B hücre yanıtının ürünleri olan antikorlar SSS'de opsonin görevi görerek Fc reseptör aracılı fagositoz, sitotoksite ve demiyelinizasyona neden olurlar. Aktif humoral immünitinin en büyük kanıtı intratekal immünglobulin sentezinin olması (IgG indeksi>0,7) ve BOS'ta oligoklonal immünglobulinlerin varlığıdır. Bu immünglobulinler periferde bulunmazlar.

MS hastalığının aktivasyon dönemlerinde IL6, TGF- $\beta$  ile birlikte TH17 düzeyinde artışa neden olurken self toleransın sürdürülmesinde önemli fonksiyonları olan Treg düzeyinde azalmaya sonuç olarak dengenin otoimmün hastalık yönüne kaymasına neden olur<sup>53</sup>. Treg'ler özellikle hastalığın remisyon dönemlerinde artmış olarak saptanmaktadır. NK'ler, Treg'ler gibi MS'de regülatör rol oynarlar.

## 2.6. Histopatoloji:

MS aksonların göreceli olarak korunduğu belli bir bölgede inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon, reaktif astrogliazis ile giden bir hastalıktır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özürüllüğe yol açan akson hasarı hastalığın başlangıcındaki inflamatuvar demiyelinizasyon aşamasında dahi saptanmıştır<sup>54</sup>. MS'in primer patolojik yansıması olan oligodendrosit yıkımına bağlı veya direkt olarak oluşan miyelin hasarı, internodal alandaki izolasyonu kaldırarak buradaki 4-aminopiridine duyarlı hızlı potasyum kanallarının açığa çıkmasına ve hiperpolarizasyona sekonder akson boyunca ilerleyen saltatory akımı kesintiye uğratan ileti bloklarına yol açar. Bir veya iki internodal yoldan oluşan kısa segmenter demiyelinizasyon, iletim için yüksek faktörünün olması nedeni ile kritik değildir ancak daha uzun segmenter demiyelinizasyon akımı kesintiye uğratar. Refraktör periyodu uzayan demiyelinize akson, ileti bloğuna katkıda bulunur. Bu da demiyelinizasyon alanının ortaya çıktığı bölge ile ilişkili olarak hastada değişik klinik bulgulara yol açar. Parsiyel demiyelinizasyon durumlarında ise egzersiz, metabolik değişiklikler veya vücut sıcaklığındaki 0.5°C 'lik artış gibi fizyolojik değişiklikler nedeni ile güvenlik sınırının düşmesi sonucu kısa süreli (24 saati aşmayan) bulanık görme (Uhthoff fenomeni), ekstremitelerde pareteziler ve güç kayıpları gibi MS'in negatif semptomları meydana gelebilir. Yine spinal kordda yer alan bir plağın mekanik olarak uyarılması sonucu ortaya çıkan Lhermitte bulgusu (sırtta elektrik çarpar tarzda ağrı) da MS'in paroksizmal bulgularından olup demiyelinizasyonun bir göstergesidir. Erken dönemde iletinin düzelmesi plak çevresinde sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerinin neden olduğu ödemin çözülmesi, pH değişikliklerinin düzelmesi veya selüler agregatların azalmasına bağlı iken bu durum yapısalda öte fonksiyonel bir ileti bloğunun göstergesidir. İnternodal Na iyon kanallarının artışı veya alternatif nöronal yolların kullanımı daha geç düzelmeyi, remiyelinizasyon ise geç iyileşmeyi temsil eder<sup>55</sup>.

Aktif inflamatuvar dönemde özellikle makrofajlardan ve mikroglialardan salınan proteolitik enzimler, sitokinler, nitrik oksit, serbest oksijen radikalleri hastalık progresyonunda primer role sahip olan aksonal hasara neden olurlar. Hastalığın inaktif döneminde ise lezyonlarda var olan aksonal transeksiyon normal

görünümlü ak maddede wallerian dejenerasyon ile aksonal hasara ve hastalığın progresyonuna neden olur. İrreversibl kötüleşme ile prezente olan aksonal hasar sadece lezyon sahasında olmayıp aynı zamanda normal görünümlü ak madde de saptanmıştır<sup>56</sup>.

MS'e özgü olan plakların en sık görüldüğü yerler; periventriküler alanlar, optik sinir, dördüncü ventrikül tabanı, beyin sapı, serebellum, derin ak madde ve spinal korddur.

MS'de beynin makroskopik incelemesinde değişik derecelerde atrofi gözlenirken, aktif lezyonlar beyazımsı sarı veya pembe, kronik plaklar ise translüsen veya mavi-gri renkte görülmektedir.

Aktif plaklarda perivasküler alanda T lenfositler, monositler mevcut iken MHC Class II eksprese eden miyelin fagosite eden lipid yüklü makrofajlar lezyon alanında diffüz olarak saptanmaktadır. Miyelin kaybı, parankimal ödem, değişen oranlarda oligodendrosit kaybı, aksonal hasarlanma ve gliozisten sorumlu hipertrofik astrositler aktif plaklarda görülmekle birlikte yoğun gliosis aktif plaklarda görülmez.

Lucchinetti ve ark. (2000) aktif lezyonları 4 alt gruba ayırmışlardır.

**Patern 1:** Olguların %15'inde görülen bu paternde, sınırları keskin olan lezyonun merkezinde küçük ven veya venül mevcuttur. T hücrelerin ve makrofajların rol aldığı bu paternde oligodendrosit hasarı olmaksızın tüm miyelin proteinleri aktive makrofajların toksik ürünlerine bağlı olarak yıkılır. Makrofaj ilişkili bu demiyelinizasyonda immünglobulin veya kompleman depolanması olmayıp hızlı ve tama yakın bir remiyelinizasyon sağlanır. Remiyelinizasyonun göstergesi olan gölge (Shadow) plaklar bu paternde sıkça gözlenir. RRMS olgularının çoğu bu paterne sahiptir.

**Patern 2:** Olguların %58 inde görülür. Patern 1 den farklı olarak lezyon içinde plazma hücreleri ve buna bağlı immünglobulin birikimi ve kompleman aktivasyonu gözlenir. Miyelin üzerinde antikor ve kompleman birikimi olayın antikor/kompleman aracılı demiyelinizasyon olduğunun göstergesidir. Aksonal hasarlanma görece azdır. Astrositler üzerindeki aquaporin-4 kanallarına yönelik antikorların sebep olduğu antikor aracılı demiyelinizasyon olan Nöromiyelitis Optica bu paterne iyi bir örnek



olmakla birlikte bazı RRMS'li olgularda görülen bu patern için spesifik bir antijen saptanamamıştır.

**Patern 3:** Lezyon sınırlarının silik, perivenöz olmayan bu tipte T lenfosit, makrofaj ve aktive mikrogliaların neden olduğu bir inflamasyon ve oligodendrosit apoptozisi mevcuttur. Olguların %26'sında görülmektedir. MAG periaksonal miyelinin en iç katmanında olup oluşan metabolik stress nedeniyle oligodendrosit en distal parçalarını destekleyemez. Bu nedenle distal dying-back oligodentrogliopatiye sekonder MAG başta olmak üzere PLP ve MBP gibi spesifik miyelin proteinlerinin kaybı görülür. İmmünglobulin ve kompleman depolanması yoktur. Tromboze venüllerin eşlik ettiği bu paternde hipoksi ile indüklenen faktörün (HIF-1alfa) ekspresyonu artmıştır ve bu durum olayı ağırlaştırır. Hem aksonal hasar hem de demiyelinizasyon mevcuttur. Remiyelinizasyon inaktif plak merkezinde oligodendrositlerin yokluğu nedeniyle gözlenmez.

**Patern 4:** Makrofaj, aktive mikroglia ve T lenfositler inflamasyon alanında yoğun olarak bulunur. İmmünglobulin ve kompleman birikimi gözlenmez. Primer oligodendrosit dejenerasyonunun olduğu bu paternde hem aktif hem de inaktif alanda tama yakın oligodendrosit kaybı vardır. Bununla paralel olarak periplak ak maddede demiyelinizasyon mevcuttur. Remiyelinizasyon ağır oligodendrosit hasarına bağlı görülmez. PPMS olgularının çoğu bu paterne sahip olmakla birlikte tüm MS olgularının %1'inde bu patern saptanır.

Kronik plaklar yoğun miyelin, nöron kaybı ve gliozise bağlı hiposelüler yapıda olup translüsen veya mavi-gri renkte görülmektedir. Lezyonun en dışında makrofaj, mikroglia ve reaktif astrositlerin neden olduğu inflamasyon ve bu bölgede belirgin tüm lezyonda da olabilen remiyelinizasyonun görüldüğü tipe kronik aktif plaklar denir. İnflamasyon ve total oligodendrosit kaybına bağlı remiyelinizasyonun olmadığı plaklar ise kronik inaktif plaklar olarak değerlendirilir. Kronik plaklarda gliozis belirgindir.

Lezyon dışındaki normal görünümlü ak maddede de inflamasyon ve gliozis saptanmıştır. Kortikal lezyonların yaygınlığı ile bu durum korelasyon göstermektedir. Bu durum PPMS olgularında daha belirgindir.

Her ne kadar MS ak madde tutulumu ile giden bir hastalık olarak bilinse de hastalığın erken dönemlerinde talamus, nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, hipokampus başta olmak üzere kortikal ve subkortikal gri maddede tutulum saptanmıştır ve bu tutulum kognitif yıkım ve fiziksel özürlülük ile korelasyon göstermektedir<sup>57</sup>.

Peterson ve arkadaşları gri madde lezyonlarını sırası ile lökokortikal, intrakortikal, subpial intrakortikal, tüm korteksi tutan lezyonlar olarak sınıflandırmıştır. Bu lezyonlar ak madde lezyonlarına benzer şekilde oligodendrosit kaybı, miyelin ve akson hasarını içermektedir. Bu lezyonlardaki hücre profili ak madde lezyonlarındakine benzemekte ancak inflamasyon ve gliosis ak madde lezyonlarına göre daha az, remiyelinizasyon ise daha fazla olmaktadır.

## **2.7. Hastalığın Seyri ve Klinik Alt Tipleri:**

Vücut ısısının normal olduğu durumlarda yeni ortaya çıkan, 24 saatten uzun süren, 1 ay içinde kısmen ve/veya tamamen düzelen motor, duysal, vizüel, serebellar, sfinkter kusuru gibi nörolojik bulgular ile karakterize tabloya MS atağı denir. 2 atak arasında en az 1 ay olmalıdır. MRG'de ise MS ile uyumlu daha önceki MRG'lerde olmayan T2 lezyonlarının olması veya T1'de kontrast tutan plakların olması yeni bir atağı tarif eder. MS'li olguların %80-85'i relaps ve remisyonlar ile seyretmekte olup tek atağı olan bazı olgularda MS tanısı koymak güç olabilir. Bu olgularda MS tanısı koyabilmek için MRG'de zamanda ve mekanda yayılım kriterlerine bakmak gerekir.

Swanton'un mekanda ve zamanda yayılım kriterleri şunlardır:

Mekanda yayılım kriterleri: periventriküler, jukstakortikal, infratentorial ve spinal kord bölgelerinin en az 2'sinde 1 veya daha fazla MS ile ilişkili plaklar olmalıdır. (Beyin sapı ve spinal kord sendromlarındaki semptomatik bölge lezyonları dışlanmalıdır.)

Zamanda yayılım kriterleri: İlk MRG'de eş zamanlı kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada varlığı veya takip MRG'lerde yeni T2 lezyon varlığıdır.

Hastalığın klinik gidişinin takibinde piramidal, serebellar, sensoriyal, beyin sapı, vizüel, serebral veya mental, barsak ve üriner sistem fonksiyonların değerlendirildiği EDSS (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale) kullanılmaktadır. Ancak bu skalada kognitif fonksiyonlar yeterince iyi değerlendirilememektedir. EDSS'de 0 normal nörolojik fonksiyonları, 10 MS'e bağlı ölümü belirtmekle birlikte skordaki 1,0 puan veya daha fazla artışın en az altı aydan uzun sürmesi fonksiyonlardaki kötüleşmenin kalıcı ve irreversibl olduğunun göstergesidir.

### ***2.7.1.) Radyolojik İzole Sendrom(RİS):***

Hastalık semptom ve bulgusu olmaksızın baş ağrısı gibi sebeplerle çekilen kranyal MRG'lerde mekanda yayılım özellikleri gösteren, korpus kallosum tutulumu olan veya olmayan, ovoid, iyi sınırlı, 3 mm'den büyük, T2 görüntülemeye hiperintens, homojen MS'i telkin eden beyaz cevher lezyonları olan hastalardaki durum RİS olarak adlandırılır. Yapılan bir çalışmada RİS tanısı alan olgulara 5 yıl sonra MS tanısı konma oranı %34 olarak saptanmakla birlikte bu olguların %9.6'sı da primer progresif MS (PPMS) tanısı almıştır<sup>58</sup>. RİS'den klinik izole sendroma (KİS) dönüş için geçen süre ise ortalama 2,3 yıldır. RİS'li olgularda servikal spinal lezyonların varlığı, infratentoryal lezyonların varlığı, lezyon sayısının fazla olması, patolojik görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), genç yaş, bazı çalışmalarda erkek cinsiyet, oligoklonal bant pozitifliği ve/veya patolojik IgG indeksi (ilk MRG incelemesinde >9 T2 lezyon ile birlikte), ilk MRG'de gadolinium tutan (Gd +) lezyon varlığı MS'e dönüş riskini artırmaktadır<sup>58</sup>. Özellikle bu parametreler arasından asemptomatik spinal kord lezyonlarının varlığı KİS veya progresif MS'e dönüşüm açısından yüksek sensitivite, spesifite ve pozitif prediktif değere sahiptir<sup>59</sup>. Yapılan bir çalışmada MS'e dönüşen RİS olgularında BOS IL8 düzeyi daha yüksek bulunmuş olup IL8 düzeyi yüksek olan RİS olgularının MS'e dönüşüm süresi daha kısa olarak saptanmıştır<sup>60</sup>. Sağlıklı bireylere kıyasla RİS'li olgularda talamik volümde azalma ve kortikal incelme belirgin olarak saptanmıştır<sup>61</sup>. RİS olgularının %40'ında kortikal lezyon mevcut olup özellikle oligoklonal bant pozitifliği ve servikal spinal lezyonu olanlarda ise bu oran daha fazla saptanmıştır<sup>62</sup>. Yine kortikal lezyonlar özellikle frontotemporal bölgede fazla olarak bulunmuştur. RİS olgularında

sağlıklı bireylere göre hafif-orta derecede dikkat eksikliği, yürütücü fonksiyonlarda bozulma ve kognitif testlerde bozulma saptanmakla birlikte özellikle kortikal volümü daha düşük olan olgularda belirgin kognitif bozukluk görülmüştür<sup>62</sup>.

### **2.7.2.) Klinik İzole Sendrom (KİS):**

Zamanda ve/veya mekanda yayılım kriterlerini karşılamayan santral sinir sisteminin bir veya birden fazla bölgesinde inflamasyon ve demiyelinizasyon sonucu ortaya çıkan, 24 saatten uzun süreli nörolojik defisit ile karakterize tek bir atak öyküsü bulunan hastalar KİS olarak tanımlanmıştır. Bu ilk klinik atak monosemptomatik olabileceği gibi polisemptomatik de olabilir. Özellikle monofazik polisemptomatik olgular Akut Demiyelinizan Ensefalomyelit (ADEM) ile karışabilir. MS olgularının %85'i KİS ile başvurmakla birlikte bu olguların %50-80'inde kranial MRG patolojik olarak saptanmıştır. KİS olgularının en sık başvuru sebepleri arasında optik nörit, beyin sapı ve/veya serebellum tutulumu ve spinal kordun parsiyel etkilenmesi yer alır. MS için tipik izole optik nörit atağında unilateral vizüel kayıp, ağrı, rölatif afferent pupil defekti, hafif disk ödemi gibi bulgular saptanır iken görme kaybı 2 haftadan uzun sürmekle birlikte progresyon göstermez. Yine tipik izole beyin sapı ve serebellum tutulumunda internükleer oftalmopleji, altıncı kranial sinir paralizisi, trigeminal duysal tutulum, vertigo, işitme kaybı gibi bulgular görülebilir. İzole spinal kord sendromunda ise subakut seyirli parsiyel miyelit, Brown-squard sendromu, ekstremitelerde izole duysal belirtiler, Lhermitte belirtisi saptanabilir.

KİS olguları kendi içinde 5 alt tipte incelenebilir:

**Tip 1:** Klinik monofokal, en az 1 asemptomatik MRG lezyonu mevcut.

**Tip 2:** Klinik multifokal, en az 1 asemptomatik MRG lezyonu mevcut.

**Tip 3:** Klinik monofokal, MRG normal olabilir.

**Tip 4:** Klinik multifokal, MRG normal olabilir.

**Tip 5:** Demiyelinizan hastalık düşündürecek klinik yok, MRG düşündürebilir.

Özellikle Tip 1 ve 2'nin MS'e dönüşme riski yüksek olup MRG negatif olan veya mekanda yayılım kriterlerini karşılamayan bireylerde ileri dönemde MS gelişim riskini daha iyi değerlendirmek için BOS'da OKB'ye bakılabilir. KİS'li olguların BOS'larında %60-70 oranında OKB pozitifdir. Eğer BOS ve MRG negatif ise 5 yıl içinde MS gelişim riski %30 iken, bu parametrelerden birinin pozitif olması durumunda bu oran %50'ye ikisinin de pozitif olmasında ise %80'e çıkmaktadır<sup>63</sup>. İzole optik nörit ile başvuran olguların MS'e dönüşme riski daha az olmakla birlikte servikal spinal yükü fazla olanlarda ise bu risk daha fazladır. KİS'li olgular üzerinde yapılan çalışmalarda bu olguların ikinci atağı geçirme süresinin ortalama 2 yıl olduğu saptanmıştır.

MS'in klinik seyri değişkendir. Hastaların birçoğu tamamen iyileşebilen veya sekel kalabilen atak ve iyileşme dönemleri ile giderken bazıları da ciddi nörolojik defisitler ile prezente ataksız progresyon gösterebilir. Bu bağlamda MS'i birkaç klinik tipe ayırmak mümkündür.

### **2.7.3.) İyi Huylu (Benign) MS:**

Relapsing Remitting MS'in bir alt grubu olarak değerlendirmekle birlikte hastaların %10-15'i bu klinik gidişe sahiptir. Genellikle hafif duysal, motor belirtiler veya optik nörit ile başlangıç gösterir. Bu hastaların 10-15 yıllık takiplerinde tamamen iyileşen veya minimal nörolojik defisit bırakabilen az sayıda atak olup ataklar arasındaki süre oldukça uzundur. Bu hastaların EDSS'i (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale) 10.yıl sonunda dahi 3 ve altındadır. Progresyonun görülmediği bu formda 10. yılın sonunda dahi hastalarda MS'e bağlı belirgin bir kısıtlılık olmayıp tam iş gücü mevcuttur. Nadiren bazı benign MS'li olgular ileriki dönemlerde Relapsing Remitting MS'e dönüşebilir.

### **2.7.4.) Relapsing Remitting MS (RRMS):**

MS'in en sık görülen klinik formu olup başlangıçta hastaların %80-85'inde rastlanır. Relaps ve remisyonlarla prezente ataklar başlangıçta özellikle ilk altı yılda tamamen veya hafif rezidü defisitler şeklinde iyileşme gösterir. Ataklar arasında progresyon gözlenmez. Ataklar sonrası oluşan rezidü nörolojik defisitlerin kümülatif birikimi sonucu özürlülük artabilir. Atak sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte

yıllık atak oranı bazı çalışmalarda 0.1-0.85 arasında değişmektedir<sup>64</sup>. Ataklar genellikle subakut seyirli başlangıç gösterirken iyileşme süresi birkaç haftadan birkaç aya kadar uzayabilir. Ataklar 24 saatten uzun olmalı ve iki atak arasında en az 1 ay olmalıdır<sup>65,66,67</sup>. İnflamasyonun hakim olduğu bu dönemde MRG'de gadolinium tutan plakların görülmesi bunun en iyi göstergesidir. Bu dönemde az da olsa beyin atrofisi ve akson kaybı mevcuttur. RRMS olgularının %50'si 10 yıl içinde, %90'ı 25 yıl içinde sekonder progresif faza geçerler.

#### **2.7.5.)Sekonder Progresif MS (SPMS):**

RRMS olgularının yarısından fazlası 25 yıllık takiplerde ara ara relapsların ve minör remisyonların eşlik ettiği veya etmediği ataksız progresyon ile prezente bu klinik forma dönüşürler. SPMS başlangıç yaşı 30-40 arasında olup kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Ataklardan bağımsız olarak özürülükte artış olup EDSS'nin 6'ya çıkma süresi bu klinik formun başlangıcından itibaren ortalama 5-5,5 yıldır. İnflamasyonun geri planda olmasına bağlı MRG'de kontrastlanma az ancak plak yükü oldukça fazladır. Yıllık lezyon yükü artışı 0.80 cm<sup>3</sup>/y'den düşük olan RRMS olgularında ileriki dönemde yine relapsing- remitting seyir gözlenirken 2.89 cm<sup>3</sup>/y'den büyük olanlarda ise SPMS'e geçiş gözlenmektedir<sup>68,69</sup>.Beyin volümü nörodejenerasyona sekonder oldukça azalır.

#### **2.7.6.)Primer Progresif MS (PPMS):**

Olguların%10-15'inde görülen bu formda başlangıçtan itibaren atak olmaksızın klinikte 1 yıl içinde progresif bir kötüleşme mevcuttur. Progresyon hızı değişkenlik göstermekle birlikte ara sıra platolar ve geçici minör düzelmeler hastalığın seyri boyunca görülebilir. EDSS 6'ya ulaşma hızı ortalama 4,5 yıldır. 40 yaş üzerinde başlamakla birlikte kadın ve erkekte eşit oranda görülür. Kliniğe hakim tablo olguların %83'ünde görülen progresif miyelopatiye bağlı spastik paraparezidir. Yine progresif serebellar bozukluk ve progresif kognitif bozukluk bu tabloda sık görülür. MRG'de fokal lezyonlar az görülür. Bu form diğer MS tiplerinde farklı bir patogeneze sahip olup bilinen mevcut tedavilere dirençlidir<sup>70,71</sup>.

### **2.7.7.)Relapsing Progresif MS (RPMS):**

MS olgularının %5'ini oluşturan bu tabloda başlangıçtan itibaren Primer Progresif MS'e (PPMS) benzer şekilde progresif fonksiyonel bir kötüleşme mevcuttur. Bu sebeple ilk atağa kadar PPMS'den ayırt edilemez. PPMS'den farklı olarak erken başlangıç gösterir ancak izole optik nörit, beyin sapı tutulumu ve uzun trakt tutulumu şeklindeki başlangıç semptomları ve progresyon hızı ise PPMS'ye benzerdir. Ataklar olguların %50'sinde ilk 10 yıl içinde başlangıç göstermekle birlikte ataklar sık aralıklarla meydana gelmez ve ataklar arasında progresyon mevcuttur<sup>16,72</sup>. Ataklar tam iyileşme göstermez. EDSS 6'ya ulaşma süresi kısa olup ortalama 8-10 yıldır ve mortalitenin en yüksek olduğu klinik tiptir<sup>65</sup>.

## **2.8. Klinik bulgular:**

### **2.8.1.)Motor Semptomlar:**

Kortikospinal ve kortikobulber traktusların tutulumuna bağlı olarak meydana gelen motor semptomlar ilk atakta %32-41 oranında görülür iken kronik dönemde ise bu oran %62'ye ulaşmaktadır. Motor belirtiler akut olarak gelişebileceği gibi hastalığın progresyon safhasında yavaş bir şekilde de meydana gelebilir. Piramidal yol tutulumu monoparezi, paraparezi, hemiparezi, kuadriparezi şeklinde kendini göstermekle birlikte en sık asimetric monoparezi görülür. Alt ekstremiteler üst ekstremitelere göre daha fazla tutulur. Alt ekstremitelerdeki tutulumla ilgili olarak derin tendon reflekslerinde artış, babinski delili, aşil klonusu gibi bulgular ortaya çıkabilir. Spinal kordda refleks arkını kesintiye uğratan plakların varlığında ise derin tendon reflekslerinde azalma görülebilir. Özellikle hastalığın progresyon evresinde spastik paraparezi gelişebilir ve bu durum hastaların hareket yeteneğini bozmanın yanı sıra sfinkter ve cinsel işlev bozukluklarına yol açabilir. Spastisiteye sekonder kontraktürler ve ekstremitelerin uzun süreli kullanılmamasına bağlı olarak kas atrofileri meydana gelebilir. Spastisite sürekli olabileceği gibi fleksör ve ekstensör spazmlar şeklinde epizodik karakterde de olabilir. Tablonun akut formu olan transvers miyelitte ise kord tutulumu sıklıkla inkomplet ve asimetric olmakla beraber saatler içinde ortaya çıkan paraparezi, babinski delili, sfinkter kusuru ve seviye veren duyu kusuru ile prezentedir. Üst ekstremitelerdeki tutulum ise sıklıkla distal kaslarda sınırlıdır ve hoffman delili görülebilir. Derin hemisferik ak madde, internal kapsül

arka bacağı, serebral pedinküller, bazis pontis, piramid ve en sık da spinal kordun lateral bölgeleri gibi seviyelerde kortikospinal traktus tutulumu görülebilir<sup>71</sup>.

### **2.8.2.)Somatosensoriyal Semptomlar:**

Duyusal semptomlar, MS'e bağlı en sık görülen semptomlar olup hastalığın başlangıç döneminde %21-55 oranında ilerleyen dönemlerinde ise %52-70 oranında saptanmaktadır<sup>73</sup>. Dizestezi, allodini gibi pozitif, hipoestezi gibi negatif duyu semptomları hastalığın seyri boyunca görülmekle beraber hastalar uyuşma, karıncalanma, yanma, batma gibi parestezilerden sıklıkla yakınır. Duyusal semptomlar bir veya iki ekstremitede, yüzde veya gövdede olabilir<sup>13,71,74</sup>.Değişik derecelerde vibrasyon veya eklem pozisyon hissinde bozukluk MS hastalarında sık görülmekte olup bu tablo spinal kordun posterior kolonunun veya arka kök giriş bölgesinin tutulumuna bağlı gelişebilir. Ekstremitelerde veya ekstremiteler ve gövdede yamalı alanlar tarzında dokunma, ağrı ve ısı duyu kayıpları ise lateral ve anterior spinal traktusun tutulumuna sekonder gelişir. Servikal spinal kordun posterior kolonundaki demiyelinize aksonların mekanik stimülasyonu aksonda de novo aksiyon potansiyellerine ve buna bağlı olarak başın öne doğru fleksiyonu ile ekstremitelere ve sırtta yayılan elektriklenme hissi durumu olarak tanımlanan Lhermitte belirtisine yol açabilir. Bilateral duyu seviye daha sık olmak üzere Brown Sequard tarzı duyu kusuru da MS'de görülebilir. Oppenheim'in duyu kullanışsız el sendromu spinal kordun ilgili arka kök girişindeki veya posterior kolondaki demiyelinizan plağına bağlı olarak gelişen üst ekstremitelerde motor, serebellar veya dokunma duyu bozukluğu olmaksızın proprioseptif duyu kaybı ile prezente bir tablo olup MS için patognomik bir bulgudur<sup>2</sup>. Yine MS'te yanıcı batıcı vasıflı nöropatik ağrılar ve spastisiteye bağlı alt ekstremitelerde kramp ve ağrılar görülebilir.

### **2.8.3.)Beyinsapı Semptomları**

Oküler motor bozukluklar MS'de en sık görülen beyin sapı bulgularıdır.

MS'te nistagmus %40-70 arasında görülmektedir. Vestibulooküler bağlantıların hasarına bağlı gelişen, bakış ile uyarılan horizontal jerk nistagmusu MS'de en sık görülen nistagmus tipidir. Yine vertikal ve rotatuar nistagmuslar da



görülebilmektedir. Belirgin görme keskinliği kaybına sekonder gelişen, her yöne eşit hız ve amplitüddeki horizontal ossilasyonlardan oluşan, bazen sadece görme kaybı olan gözde monooküler olarak görülebilen, sıklıkla konverjans ile kaybolan edinsel pendular nistagmus MS için karakteristik bir bulgudur.

Oküler motilitenin kontrolünden sorumlu kranial sinirlerin izole tutulumu nadirdir. Bununla birlikte sırasıyla en fazla tutulan kranial sinirler 6,3 ve 4. kranial sinirlerdir ve tablo diplopi ile sonuçlanır<sup>2</sup>. Medial longitudinal fasikül(MLF) hasarına sekonder gelişen internükleer oftalmopleji (İNO) hasarın olduğu tarafta addüksiyon kısıtlılığı karşı tarafta ise abdükte olmuş gözde horizontal nistagmus ile prezente olup tek taraflı veya bilateral olarak görülebilmektedir. Özellikle gençlerde bilateral İNO varlığı MS'yi düşündürür. Medial pontin bir hasar etkilenen pons yarımındaki pontin paramedian retiküler formasyon(PPRF) ve medial longitudinal fasikülün tutulumu ile prezente birbuçuk sendromuna neden olabilir. Bu durum PPRF hasarına sekonder lezyonun olduğu tarafa doğru bakış felcine, MLF hasarına bağlı ise aynı tarafta İNO'ya neden olur. İNO, birbuçuk sendromu ve okulomotor sinir tutulumuna bağlı gelişen skew deviasyon MS'te görülebilecek oküler motor bozukluklardır.

5. kranial sinir hasarına bağlı ipsilateral yüz yarısında duyu kusuru görülebilmektedir. Özellikle gençlerde trigeminal nevralji varlığı MS'yi akla getirmekle birlikte bilateral varlığı ise MS için patognomiktir<sup>75</sup>.Demyelinize aksondan çıkan spontan aksiyon potansiyellerine bağlı olarak meydana gelir.

MS'de fasiyal paralizi genelde santral tipte olmakla birlikte fasiyal sinirin beyin sapı içindeki seyri sırasında meydana gelebilecek demiyelinizan bir hasar ise periferik tip fasiyal paralizi ile sonuçlanır. MS'de görülebilen unilateral fasiyal paralizinin en önemli özelliği tat duyusunun etkilenmemesidir. Yine fasiyal miyokimi ve hemifasiyal spazmlar da görülebilmektedir.

İşitme bozukluğu nadir görülmekle birlikte hastaların %30-50'sinde vertigo vardır.

9 ve 10. kranial sinirlerin etkilenmesine bağlı dizartrik konuşma ve disfaji gelişebilir. Atak dönemlerinde görülebileceği gibi hastalığın progresyon safhasında da meydana gelebilir.

Kortikospinal traktusların beyin sapında bilateral tutulumu spontan gülme, ağlama atakları, disfaji ve dizarti ile prezente psödobulber paraliziye neden olur.

Periaquaduktal bölgedeki yeni plaklara bağlı olarak akut baş ağrısı da görülebilir.

#### **2.8.4.)Görme yolları semptomları:**

MS hastalarının %50'sinde hastalığın seyri boyunca, %13-24'ünde ise başlangıç bulgusu olarak görülen optik nörit, genellikle akut veya subakut başlayan, tek taraflı, göz hareketleri ile göz çevresinde oluşan ağrı, fotofobi, görme keskinliği ve renkli görmeye azalma, santral veya parasantral skotom ile prezentedir. Total görme kaybı nadirdir. Fundoskopik muayenede, akut dönemde göz dibi sıklıkla retrobulber tutulumla sekonder normal olmakla birlikte olguların %10'unda demiyelinize aksonun optik sinir başına yakın yerleşimine bağlı papillada şişme, retinal hemoraji ve eksudalarla prezente papillit tablosu gelişebilir. Kronik olgularda makülopapuler demetin demiyelinizasyonuna bağlı göz dibinde temporal solukluk ve optik atrofi ortaya çıkabilir. Sallanan fener testinde ışık kaynağı normal gözden etkilenen göze geldiğinde, etkilenen gözde midriazis saptanır. Bu durum etkilenen tarafta zayıf direkt ışık refleksi varlığının yani o gözde retrobulber bir hasarın göstergesidir. Buna rölatif afferent pupil defekti (Marcus Gunn pupillası) denir. Görsel uyarılmış potansiyellerde P 100 latansı uzar. Olguların %90'nında genellikle haftalar bazen de aylar içinde optik nörit tablosu tamamen düzelir. Bilateral eş zamanlı optik nörit atağı MS'de çok nadir görülür.

MS'de görülen Uhthoff fenomeni, egzersiz, sıcak banyo, ateş yükselmesi gibi vücut ısısının arttığı durumlarda parsiyel demiyelinizasyona uğramış optik sinirde ısının artmasıyla iletimin bloğa uğraması sonucu oluşan bulanık görme durumudur.

Optik radyasyonun tutulduğu olgularda homonim görme alanı defektleri izlenebilir.

#### **2.8.5.)Serebellar bulgular:**

En sık görülen serebellar semptomlar gövde ataksisi ve tremor olup olguların %50'sinde ve daha çok kronik dönemde görülmektedir. Ataksik yürüme olguların %10'nunda başlangıç semptomu olmakla birlikte erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir<sup>76</sup>. Bunların dışında dizartri, dismetri, disdiadokinezi,

nistagmus, titubasyon diğer görülen serebellar bulgulardır. Serebellar bulgular genellikle kalıcı olup bazı olgularda yaşam kalitesini oldukça etkiler.

#### **2.8.6.)Mesane, Barsak ve Seksüel bozukluklar:**

Miksiyon bozuklukları hastalık seyri boyunca %78 oranında görülür iken olguların %5'inde başlangıç bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. En sık görülen miksiyon bozukluğu idrara sıkışma hissi olup suprasegmental lezyonlara bağlı inhibe olmamış detrüör kontraksiyonuna ikincildir. Detrüör hiperrefleksisi urge inkontinansa neden olur. Yine medulla spinalisin sakral segmentlerini etkileyen lezyonların varlığında mesane hipoaktivitesine bağlı idrar akımında azalma, damlama, taşma inkontinansı şeklinde miksiyon sorunları ile birlikte sakral dermatomlarda hipoestezi meydana gelir. Detrüör-eksternal sfinkter dissinerjisi ise idrar yapamama, sık ve az idrar yapma ve postvoidal üriner retansiyonuna neden olur. Rezidü idrar infeksiyon riskini artırır, veziköüreteral reflü, hidronefroza ve kronik böbrek yetmezliğine neden olur.

Konstipasyon olguların yaklaşık yarısında görülen bir semptom olup otonomik disfonksiyona bağlı barsak peristaltizminde azalma yanısıra MS'e bağlı hareket kabiliyetinde azalma ve üriner inkontinanstaki kaçınmak için az sıvı tüketimine bağlıdır. Gaita inkontinansı daha az görülen bir durumdur.

Cinsel işlev bozukluğu hastaların %50'sinde görülmektedir. Erkeklerde libido kaybı ve erektil disfonksiyon sık görülür iken, ejakülasyon kusuru nadirdir. Kadınlarda ise libido kaybı ve vaginal lubrikasyonda azalma sıklıktır<sup>77</sup>. Cinsel işlev bozuklukları nörolojik sebeplere sekonder görülebileceği gibi psikiyatrik problemlere bağlı olarak da meydana gelebilir.

#### **2.8.7.)Kognitif Etkilenme:**

Hastalığın başlangıcından itibaren görülebilen kognitif yıkım, MS hasta populasyonunda %35-60 oranında saptanmakta ve korpus kallosumda incelleme, ventriküler sistemde genişleme, gri madde atrofisi gibi göstergeleri olan sürekli devam eden nöron ve akson kaybına sekonder oluşmaktadır. Subkortikal yapılar ile korteks arasındaki bağlantıyı kesintiye uğratan demiyelinizan plakların da az da olsa kognitif bozuklukta etkili olduğu gösterilmiştir. En sık görsel ve işitsel dikkat

eksikliği, bilgiyi işleme hızında gecikme, yakın hafıza ve soyutlama problemleri ile karşılaşmaktadır<sup>78</sup>. Kognitif bozukluk yaş ve hastalık süresinden bağımsız olarak klinik izole sendrom safhasında da görülebileceği gibi daha sık olarak hastalığın progresif safhalarında izlenmektedir<sup>79</sup>. Yine hastalık özürülük düzeyi ile kognitif disfonksiyon arasında korelasyonun olmadığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir<sup>80</sup>. Demans tablosu MS’de sık rastlanan bir durum değildir.

### **2.8.8.)Diğer Semptomlar:**

Depresyon (%50) ve bipolar bozukluk sık görülmekle birlikte az da olsa psikotik tablolar karşımıza çıkmaktadır. İntihar girişimi diğer kronik hastalığı olanlardan ve normal popülasyondan fazladır.

Ataklar sırasında daha belirgin olan yorgunluk, ataksız periodlarda da karşılaşılma ile birlikte MS olgularının %78’inde görülmektedir. Özellikle yorgunluk; egzersiz, sıcak banyo, güneşte uzun süre kalma, ateşli infeksiyon tablolarında vücut ısısındaki artışın demiyelinize aksonda ileti bloğuna neden olmasına bağlı olarak artar.

MS’de kortikal ve subkortikal lezyonlar epilepsi gelişimine neden olabilir ve epilepsi MS hastalarında %5-8 oranında görülür. En sık tonik nöbetler görülmektedir<sup>81</sup>.

Ağrılı tonik spazmlar, trigeminal nevralji, hemifasiyal spazmlar, epizodik ataksi, epizodik dizartri, distonik postür başlıca paroksizmal belirtilerdir.

## **2.9. Tanı**

MS tanısı primer olarak klinik bulgulara dayanmak ile birlikte özellikle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) olmak üzere bazı paraklinik testler tanının konulmasında yardımcı olur. Diğer paraklinik testler içinde görsel uyarılmış potansiyellerde (VEP) optik sinirin demiyelinizan hasarı ile uyumlu P100 latansının uzaması ile BOS’da oligoklonal bant varlığı ve IgG indeksinin (IgG indeksi=(BOS İgG/Serum İgG) / (BOS albumin/serum albumin)) 0,7’ nin üzerinde olması MS lehine değerlendirilir.

MS tanısı için klinik bulguların zaman ve mekan içinde yayılımının olması gerekmektedir. Mekan içinde yayılım multifokal tutulumu gösterir iken zaman içinde yayılım ise atakları ve progresyonu gösterir.

MS için ilk tanı kriterleri 1965 yılında Schumacher tarafından oluşturulmuş olup temeli klinik bulgulara dayanmaktadır. 1983 yılında Poser ve arkadaşları BOS, VEP ve MRG'den oluşan paraklinik kanıtları da tanı kriterlerine ekleyerek zaman ve mekanda yayılımı daha objektif olarak göstermişlerdir.

Son olarak McDonald ve arkadaşları 2001 yılında MS için yeni tanı kriterleri oluşturmuş ve bu tanı kriterleri 2005 ve 2010'da revize edilmiştir. MRG'nin MS için en sensitif paraklinik test olarak kabul edilmesi sonrası 2010 yılında revize edilen tanı kriterleri klinik ve MRG bulgularına dayandırılmıştır.

**Tablo1: McDonald 2010 mekan içinde yayılım (MİY) MRG kriterleri**

Aşağıdaki SSS alanlarından en az 2 sinde  $\geq$ T2 lezyon varlığı

- ✓ Periventriküler
- ✓ Jukstakortikal
- ✓ İnfratentoriyal
- ✓ Spinal kord

**Not:***Hastanın beyinsapı veya spinal sendromu var ise, bu duruma sebep olan semptomatik lezyonlar lezyon sayısına eklenmez. Lezyonların gadolinyum tutulumu gerekli değildir.*

**Tablo2: McDonald 2010 zaman içinde yayılım (ZİY) MRG kriterleri**

1. Takiplerde zamandan bağımsız olarak bazal MRG ile karşılaştırıldığında yeni T2 ve gadolinyum tutan lezyon veya lezyonların varlığı
2. Herhangi bir zamanda çekilen MRG'de gadolinyum tutan ve tutmayan lezyonların eş zamanlı varlığı

<b>Tablo3: Revize McDonald 2010 MS Tanı kriterleri</b>	
<b>Klinik prezentasyon</b>	<b>MS tanısı için gerekli ek veriler</b>
$\geq 2$ atak; 2 lezyonun objektif klinik bulgusu	Yok
$\geq 2$ atak; 1 lezyonun objektif klinik bulgusu	Mekanda yayılımın gösterilmesi için; <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ MS için tipik 4 SSS bölgesinin en az 2'sinde <math>\geq 1</math> T2 lezyon varlığı ya da (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal, spinal kord)</li> <li>✓ Farklı bir SSS bölgesini lokalize eden bir atağın daha olmasını beklemek</li> </ul>
1 atak; 2 lezyonun objektif klinik bulgusu	Zamanda yayılımı göstermek için; <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Herhangi bir zamanda çekilen MRG'de gadolinium tutan ve tutmayan lezyonların eş zamanlı varlığı ya da</li> <li>✓ Referans alınan bazal MRG'nin zamanından bağımsız olarak çekilen takip MRG'de yeni T2 veya gadolinium tutan lezyonun(ların) varlığı ya da</li> <li>✓ İkinci bir klinik atağı beklemek</li> </ul>
1 atak; 1 lezyonun objektif klinik bulgusu (KİS)	Zamanda ve mekanda yayılımın gösterilmesi için; <p>MİY için;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ MS için tipik 4 SSS bölgesinin en az 2'sinde <math>\geq 1</math> T2 lezyon varlığı ya da (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal, spinal kord)</li> <li>✓ Farklı bir SSS bölgesini lokalize eden bir atağın daha olmasını beklemek</li> </ul> <p>ZİY için;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Herhangi bir zamanda çekilen MRG'de gadolinium tutan ve tutmayan lezyonların eş zamanlı varlığı ya da</li> <li>✓ Referans alınan bazal MRG'nin zamanından bağımsız olarak çekilen takip MRG'de yeni T2 veya gadolinium tutan lezyonun(ların) varlığı ya da</li> <li>✓ İkinci bir klinik atağı beklemek</li> </ul>
PPMS için tanı kriterleri	$\geq 1$ yıl progresyon ve aşağıdakilerden en az 2'sinin varlığı <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Beyinde MİY bulguları: Periventriküler, Jukstrakortikal ve infratentoriyal alanlarda <math>\geq 1</math> T2 lezyon varlığı</li> <li>✓ Spinal kordda MİY bulguları: spinal kordda <math>\geq 2</math> T2 lezyon varlığı</li> <li>✓ Pozitif BOS (OKB ve/veya artmış IgG indeksi varlığı)</li> </ul>
<p><b>Not:</b>Ateş veya enfeksiyon olmadan SSS'nin akut inflamatuvar demiyelinizan hastalığını düşündüren hastanın belirttiği veya objektif olarak gözlenen, SSS'de o anda veya geçmişe ait en az 24 saat süren olaya atak denir.</p> <p>MİY için; Hastanın beyinsapı veya spinal sendromu var ise, bu duruma sebep olan semptomatik lezyonlar lezyon sayısına eklenmez ve lezyonların gadolinium tutulumu gerekli değildir.</p>	

## 2.10. Multipl Skleroz ve MRG:

MS olgularının %90'ında patolojik olarak saptanan MRG; MS tanısı, MS lezyonlarının yerleştiği lokalizasyonları tespit ederek alanda yayılımı gösterme, klinik olarak stabil olgularda dahi takip görüntülemelerde eski ve yeni lezyonları saptayarak zamanda yayılımı gösterme yanı sıra tedaviye alınan yanıtın izlenmesi için kullanılan en önemli paraklinik testtir<sup>82,83</sup>.

Kraniyal MRG'de en sık periventriküler, sagittal kesitlerde korpus kallosuma dik, ovoid yapıda, çapı 3 mm'den büyük beyaz cevher lezyonları saptanmaktadır. İkinci sıklıkta korpus kallosum yerleşimli görülen lezyonlar infratentorial ve jukstakortikal alandada tespit edilebilir. Bu lezyonlar kontrast tutabilir. Bu lezyonlar ilerlemiş olgularda ventrikül çevresinde birleşme eğilimi gösterir.

Spinal Kord MRG'sinde ise genellikle servikal ve torakal medulla spinalis segmentlerinde yerleşimli ve daha çok kordun lateral ve posterior kolonunu tutan, 2 vertebra boyundan küçük, belirgin ödem etkisi olmayan simetrik yada yama tarzında lezyonlar dikkati çekmektedir.

BOS sinyalini baskılayan FLAIR görüntüler periventriküler ve jukstakortikal lezyonları ayırt etmede, T2 ve proton dansite görüntüleri ise arka fossa lezyonlarını göstermede daha üstündür. FLAIR ve T2 görüntülerde MS'e ait lezyonlar hiperintens görülürken bu lezyonların %10-20'si T1'de hipointens saptanmaktadır. T1 hipointens lezyonların bazıları hastalığın ilerleyen döneminde kalıcı hale gelip irreversibl aksonal kaybı ve/veya kalıcı myelin hasarını yansıtan kara delikleri oluşturur<sup>84</sup>. Progresif MS hastalarında ve supratentoriyal beyaz cevherde daha sık saptanan bu kara delikler kötü prognoz ile ilişkili olup belirgin nörolojik hasarı ve progresyonu ifade eder<sup>2</sup>.

T1 ağırlıklı görüntülerde KBB'nin hasar gördüğü alanlarda bir paramanyetik ajan olan gadolinium, yüksek sinyal intensitesine neden olur<sup>85</sup>. Gadolinium tutan lezyonlar akut inflamasyonun ve proinflamatuvar T hücre infiltrasyonuna izin veren bozulmuş KBB'nin patolojik kanıtıdır. KBB ortalama 8 haftada iyileşme gösterir<sup>86</sup>. KBB'nin bozulmasına sekonder gelişen vazojenik ödem takip eden 4-8 hastada çözülür. Buna bağlı olarak kontrast tutumu 6-12 hafta kadar sürebilir.

EDSS ve T2 lezyon volümü kognitif yıkımın zayıf öngörücüleridir. İlk çalışmalar ak madde total lezyon yükü ile kognitif performans arası



nda ılımlı bir korelasyon olduğunu göstermesine rağmen daha sonraki çalışmalar kognitif disfonksiyonun atrofi varlığı ve üçüncü ventrikül genişliği gibi gri madde patolojileri ile daha güçlü korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir<sup>87,88,89</sup>.

MS'de MRG'de ak madde lezyonlarının yanı sıra gri madde patolojilerine yönelik tüm beyin volümü, kortikal volüm, talamik volüm, 3. ventrikül genişliği gibi birçok ölçüm yapılabilmektedir.

Kortikal lezyonlar ve kortikal atrofi MS'de kognitif disfonksiyonun bağımsız öngörücüleri olarak düşünülmektedir ve MS'de derin gri madde atrofisi kognitif gerileme ile ilişkilidir<sup>89,90</sup>.

Özellikle kognitif tutulumu olan MS hastalarında tüm beyin volümü yanı sıra gri ve ak madde volümü de azalmış olarak bulunmuştur<sup>91,92</sup>. Yakın zamandaki çalışmalar kortikal volümün kognitif tutulum açısından büyük bir öneme sahip olduğunu göstermiştir. Postmortem çalışmalarda zihinsel işlev bozukluğu olan MS hastalarında görülen kortikal ve derin gri madde plakları yanısıra geri dönüşümsüz nörolojik hasarla birebir ilişkilendirilen akson ve nöron kaybı saptanmıştır<sup>93</sup>. Özellikle DIR (double inversion recovery) sekansı ak madde ve BOS sinyallerini baskılayarak kortikal gri madde lezyonları göstermekte büyük öneme sahiptir<sup>94</sup>.

Amato ve arkadaşları 41 MS hastasını tanı sonrası 10 yıl takip etmişler ve MS hastalarında kontrol grubuna göre, yine kognitif bozukluğu olan hastalarda kognitif açıdan normal olan MS hastalarına göre neokortikal volümün azaldığını göstermişlerdir<sup>95</sup>. Bununla birlikte hastalığın erken döneminde beyin atrofisinin gelişmesi daha sonraki 5 yıl içinde kognitif bozukluğun gelişeceğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir<sup>96</sup>.

Bazı çalışmalarda 3. ventrikül genişliği tüm beyin atrofisinin bir ölçüsü olarak kullanılmakla birlikte yine 3.ventrikül lateral duvarını oluşturan talamusun selektif atrofisini temsil edebilir. 3. ventrikül genişliği özellikle de talamik atrofisinin kognitif defisit ile korelasyonu gösterilmiştir<sup>97</sup>.

Tüm beyin atrofisi veya santral atrofi (korpus kallosum alanı ve 3. ventrikül genişliği) gibi MRG atrofi ölçümleri kognitif disfonksiyon ile güçlü bir korelasyon göstermiş olup bu ölçümlerin MS patolojisinin en destrüktif yüzünün belirteci olabileceği düşünülmektedir<sup>98</sup>.

Talamik atrofi yanı sıra hipokampal atrofide MS’de sık görülen bir bulgu olup tüm MS tiplerinde saptanmıştır. Bununla birlikte hipokampal atrofi RRMS hastalarında CA1 bölgesine lokalize iken SPMS hastalarında ise daha geniş bir tutulum mevcuttur<sup>99</sup>.

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) ‘de akut ve kronik MS lezyonları yanı sıra normal görünümlü ak maddede de akson kaybına bağlı NAA pikinde azalma saptanmıştır. Ek olarak akut MS plağında kolin ve laktat artışı da mevcuttur<sup>100</sup>.

DTI (Difüzyon Tensor Imaging) normal görünen dokuda mikrostriktural değişiklikleri göstermede duyarlı olup DTI taktografisi MS’de hasarlanan talamik-hipokampal-prefrontal döngü gibi kognitif ağların araştırılması için uygun bir yöntemdir<sup>11</sup>.

Manyetizasyon Transfer Görüntüleme (MTG), Difüzyon MRG ve Fonksiyonel MRG ile ödem, membran hasarı, demiyelinizasyon, gliozis, hücrel infiltrasyon ve aksonal kayıp gibi MS’de görülen temel patolojik değişiklikler daha iyi tespit edilebilmektedir<sup>101,102</sup>.

## **2.11. Kognitif fonksiyonlar**

Kognitif fonksiyonlar bilginin işlenmesinde görev alan ve beynin her iki hemisferinde temsil edilen 5 şebekeden oluşur. Yürütücü işlevler, bellek, dil, mekan oryantasyonu ve konstrüksiyon, yüz ve nesne tanımadada görev alan karmaşık görsel algı bu beş şebekeyi oluşturmaktadır.

### **2.11.1.)Dikkat**

Bilincin tamamen açık olduğu durumda düşünce, algılama, kavrama gibi bilişsel işlevleri başka uyaranları inhibe ederek belli bir uyaran üzerinde yoğunlaştırma yetisi olan dikkat, tek bir bilişsel işlev olmayıp yoğunluk ve seçicilik gibi birçok süreçle ilişkilidir.

Dikkat yoğunluğu veya odaklanma; uyanıklık düzeyi, elverişsiz ortamlarda ve zorlu koşullarda dikkati uzun süre devam ettirebilme ve dışarıdan gelen taleplere hızlı yanıt verebilme yeteneklerinden meydana gelmektedir.

Dikkatte seçicilik ise ilgili uyaranlara cevap verme, ilgili olmayan ve dikkati dağıtan uyaranları ihmal edebilme yeteneği olan seçici dikkat (dikkati sürdürülebilir)

ile mevcut mental kapasiteyi farklı enformasyon kaynaklarına dağıtabilme yetisi olan bölünmüş dikkatten oluşur<sup>103</sup>.

Dikkati bellek ve algı ile birlikte ele almak gerekir ki bellek ve seçici dikkat olmaksızın duyuların algılanması pek mümkün olmamaktadır.

Genel dikkatlilik ve vijilanstan sorumlu olan Retiküler Aktive Edici Sistemin (RAS) üst kısmını talamusun intralaminar çekirdeği oluşturur. İntralaminar çekirdek retikülerformasyon ve mezensefalik RAS'tan uyarı alır ve buradan kalkan projeksiyon lifleri geniş olarak neokortekse yayılım gösterir ki bu yol spesifik projeksiyon yolunu oluşturur. Spesifik yola ait talamokortikal projeksiyonlar primer olarak sağ dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat gyrus ve sağ parietookspitotemporal alana yönelirler. Nonspesifik yol ise bazal ön beyin yolu ile kortekse yaygın bir şekilde dağılan norepinefrin sisteminden (locus ceruleus) oluşur.

Vijilans dikkat için olmazsa olmaz olup bunun zemininde algısal ve yürütücü dikkat gerçekleşir.

Dikkatin endojen veya eksojen oryantasyonu yani dikkatin cezbedici, etkin bir uyarana kaydırılması işlevi dikkatin algısal komponenti olup bu fonksiyondan sorumlu şebeke, sağ posterior parietal alan, frontal göz alanları, superior kollikuluslar, pulvinar ve retiküler talamik nükleuslardan oluşan posterior dikkat sistemidir. Posterior dikkat sisteminin ana nörotransmitteri ise asetilkolindir.

Primer vizüel fonksiyonların sağlam olması; vizüel uyarıların algılanması ve bu uyarılara yönelik oryantasyondan sorumlu dikkatin organizasyonu işlevi için oldukça önemlidir. Bununla ilişkili olarak inferior parietal lobül, angüler ve supramarjinal gyrustan oluşan sağ posterior parietal heteromodal assosiasyon alanı hareket ve mekan analizinde yani dikkatin mekana yönlendirilmesinde görev alır. Nondominant hemisfer (genellikle sağ) dikkatin hem sağ hem de sol uzay yarısında varlığını sağlar iken dominant hemisfer sadece kontrateral uzay yarısını dikkat eder. Bu nedenle sağ parietal lezyonu olan hastalar sol uzay yarısını ihmal ederler. Bununla birlikte nesne ve yüz tanıma için gerekli olan görsel dikkatten inferior temporal korteks, işitsel dikkatten ise süperior temporal korteks sorumludur.

Dikkatin iradeli bir şekilde bir amaca veya isteğimize uygun olarak yönlendirilmesi ise yürütücü bir fonksiyondur. Bu yürütücü fonksiyonun komponentlerini karmaşık dikkat başlığı altında toplayabiliriz.

Karmaşık dikkat; odaklanma, çeldirici uyarınları dikkat alanı dışında tutabilme görevi olan seçici dikkat (dikkati sürdürebilme), farklı görevleri eş zamanlı yürütebilme ve görevler arasında set değiştirme fonksiyonu olan bölünmüş dikkat komponentlerinden oluşup daha çok dorsolateral prefrontal korteksin sorumluluğundadır. Karmaşık dikkat, yürütücü fonksiyonlarla özellikle de çalışma belleği ile ilişkilidir ve anterior dikkat sistemi tarafından yönetilir. Anterior dikkat sistemi prefrontal korteks, anterior singulat gyrus, suplementer motor alan, anterior talamik nükleus ve bazal ganglionlardan oluşur.

Dikkatin sürdürülmesinde prefrontal korteksin yanı sıra anterior singulat gyrus da görev almaktadır. Sağ frontal etkinlik arttıķa anterior singulat etkinlik azalır bu da dikkatin sürdürülmesine olanak sağlar. Anterior singulat dikkatin sürdürülmesi etkinliği sırasında algılanan süreçteki hataları veya çelişkileri saptar.

Anterior dikkat sisteminin temel nörotransmitteri ise katekolaminlerdir.

Basit dikkati değerlendirmek için kullanılan sayı dizileri testlerinden Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) sözel, CorsiBlock Test ise görsel dikkati değerlendirir. Bu testler basit dikkatin yanı sıra dikkati sürdürebilme ve anlık belleği de değerlendirir. Sayı menzili testi dikkat kapasitesi ve çalışma belleğini değerlendirmekte olup bu testte ileri sayı menzili ile geri sayı menzili arasındaki farkın ileri sayı menzili lehine ikiden fazla olması durumunda prefrontal karmaşık dikkat işlevlerinde özellikle çalışma belleğinde sorun olduğu düşünülür<sup>104</sup>.

Karmaşık dikkat işlevlerinden dikkati odaklama ve sürdürebilmeyi değerlendirebilmek için akıcılık testleri ve geri sayım testleri kullanılmaktadır. Verbal ve leksikal akıcılık testleri karmaşık dikkat yanı sıra dil işlevlerini de değerlendirir ve bu testler özellikle frontal lob hasarında bozulur. Geri sayım testleri ise çalışma belleğini ve karmaşık dikkati değerlendirir.

Karmaşık dikkati oluşturan işlevlerden bölünmüş dikkat yani dikkati bir uyarandan başka uyarana çevirebilme yeteneğini değerlendirebilmek için Luria'nın alternan çizim sekansları testi, İz sürme testi B formu kullanılabilir. İz sürme testinin B formu karmaşık dikkat yanı sıra kognitif esneklik, planlama ve problem çözme gibi yürütücü işlevleri de değerlendirir.

Karmaşık dikkatin seçici dikkat komponentini yani ilgili uyarınlara cevap verme ve dikkati dağıtın eldirici uyarınları ihmal edebilme yeteneğini

değerlendirebilmek için ise kullanılan başlıca testler Stroop ve Wisconsin kart eşleme testidir. Stroop; frontal lobun aktivitesi olan, kişinin algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda değiştirebilme kolaylığı, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme durumunu ölçer. Stroop testi; seçici dikkat ve bilgi işleme hızı yanı sıra uygunsuz uyaran inhibisyonundan sorumlu orbitofrontal korteksi en seçici olarak değerlendiren testtir<sup>105,106</sup>.

Karmaşık dikkat fonksiyonlarının tümünün değerlendirilebildiği bir diğer test olan PASAT (Paced Auditory Serial Additional Test) ayrıca bilgi işleme hızı, çalışma belleği, kognitif esneklik ve hesap yatma yeteneği gibi birçok yürütücü fonksiyon ile dil fonksiyonlarını da değerlendirir.

Dikkatin mekana yönlendirilmesi fonksiyonunun bozukluğuna bağlı ihmal fenomenini değerlendirmek için çizgi bölme testi sık kullanılan bir testtir ve sol yarısını ihmal eden hastalar çizgileri ortadan bölmek yerine sağa yakın bir yerden bölecektir. Bu test sağ posterior hemisfer disfonksiyonunda bozulur.

### **2.11.2.) Yürütücü İşlevler**

Yürütücü işlevlerden sorumlu olan ve genel olarak dorsomedial talamik çekirdekten projeksiyonlar alan korteks alanı olarak ifade edilen prefrontal korteks ve sorumlu olduğu yürütücü işlevler şebekesinin başlıca görevleri arasında karmaşık dikkat, soyutta düşünme, akıl yürütme, problem çözme, planlama ve organizasyon, öngörü, sosyal uygunluğu gözetme ve uygunsuz yanıtların inhibisyonu, karar verme, verdiği kararı uygulayabilme, empati, içgörü ve çalışma belleği yer alır.

Başta somatosensoriyal korteks olmak üzere tüm unimodal, heteromodal alanlardan ve limbik sistemden gelen uyarıları entegre eden prefrontal korteks diğer tüm kognitif işlevleri yöneterek davranışlarımızı içsel durumumuz ve isteklerimiz doğrultusunda yönlendirir<sup>107</sup>.

Prefrontal korteks ventromedian, dorsolateral, superior medial prefrontal korteks olmak üzere 3 ana bölümden oluşur.

Dorsolateral Prefrontal Korteks(DLPFK): Ana afferentlerini posterior parietal ve superior temporal alandan alır. Oksipital korteksten başlayıp posterior parietal kortekse yönelen nereden de yolu DLPFK'de sonlanır iken ne yolu olarak ifade edilen

okspital korteksten başlayıp inferior temporal kortekse yönelen ventral yol ise ventrolateral prefrontal kortekste sonlanır<sup>107</sup>.

Duysal korteks yanısıra motor korteksle de sıkı bağlantıları olan DLPFK istemli göz hareketleri ile karar verme ve istemsiz göz hareketlerini bastırarak okülomotor kontrolde de söz sahibidir.

Talamus, bazal ganglionlar ve hipotalamus ile yakın ilişki içerisindedir.

Prefrontal korteksin yürütücü işlevlerinden primer sorumlu alan olan DLPFK, kendiliğinden amaca yönelik yapılan eylemin planlaması, yürütülmesi ve gözlemlenmesi işlevini üstlenir. Hedefe yönelik davranışın oluşabilmesi veya zor görevlerle başa çıkabilmek için gerekli olan bilginin kısa süreli bellekte çevrim içi tutulup manipule edilerek düzenlenmesini ve kullanılıp atılmasını sağlayan çalışma belleği DLPFK'nin en önemli görevlerinden biridir. Çalışma belleği hem kısa hem de uzun süreli belleğe ait özellikler taşır. Fonksiyonel MRG çalışmalarında DLPFK yanı sıra prefrontal korteksin ventrolateral alanlarında çalışma belleğine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bilgiyi zihinde tutma ve manipule etme yetisi olan çalışma belleği ile bilgiyle işlem yapma hızı olan bilgiyi işleme hızının toplamı bilgiyi işleme fonksiyonunu meydana getirir. Herhangi bir modalitedeki belirli bir bilginin işlenmesi için geçen süre veya belirli bir sürede işlenen bilgi miktarı olan bilgi işleme hızı, çalışma belleği ile birlikte tüm kognitif fonksiyonların temelinde yer alıp bu fonksiyonların sürdürülebilmesi için gereklidir ve nörolojik hastalıklarda hasarlanmaya çok duyarlıdır<sup>108</sup>.

Çalışma belleği dışında amaca yönelik davranışın oluşmasında geçmiş deneyimlerden yararlanma, soyut düşünme, karmaşık dikkat, kognitif esneklik ve problem çözme yeteneklerini de yerine getiren DLPFK'nin ayrıca davranışın sözel olarak düzenlenmesi, karar verme görevleri de vardır.

Ventromedian (Orbitofrontal) Prefrontal korteks (VMPFK): Ana afferentlerini ventral tegmental alan, amigdala, olfaktör sistem, temporal lob ve dorsomedial talamik çekirdekten alan bu alan limbik sistemin neokortikal temsili gibi olup uygun davranış için gereken emosyonel ve limbik bilginin entegre edilmesi, alışkanlıklarımızın oluşturulması ve düzenlenmesinde rol alır<sup>107</sup>.

Superior medial prefrontal korteks (MPFK): Dorsomedial talamik çekirdek ve superior temporal gyrus ile zengin bağlantıları olan bu alan anterior singulat alanı da

içine alır. Afferentlerini hipokampus, amigdala ve paralimbik korteksten alan anterior singulat korteksin ventral parçası emosyonel işlevlerde, afferentlerini prefrontal ve parietal korteksten alan dorsal parçası yürütücü işlevlerde fonksiyon görür. MPFK ödül beklentisi, karar verme, impuls kontrolü, empati kurma görevlerinin yanı sıra default mode da görev alır. Anterior singulat alan ise içgörü, dikkatin sürdürülmesi, hata düzeltme için önemli olup motivasyonel fonksiyonlarda görev alır.

Frontal kortekse ait işlevler olan motor aktivite, göz hareketleri ve davranıştan sorumlu olan ilgili frontal kortikal alanlar subkortikal frontal devreler aracılığı ile talamus ve bazal ganglionlar ile ilişki içindedir. Frontal lob şebekelerine ait 5 subkortikal devre mevcut olup bunların 3'ü prefrontal korteksten kaynaklanır. Her bir devre ilk önce striatum, globus pallidus üzerinden talamusun özel çekirdeklerine yönelir ve takibinde talamustan ilgili prefrontal korteks alanına projekte olur. Kognitif fonksiyonla ilgili olan prefrontal korteks ve subkortikal devrelerin hasarında etkilenen şebekeye ait bulgular ortaya çıkabilmektedir. Belli bir şebekeye ait prefrontal korteks bölgesinin etkilenmesinde oluşacak klinik spektrum genellikle o şebekeye özgü fonksiyonlarla ilgili iken subkortikal devreleri etkileyen bir lezyon ise subkortikal devrelerin birbirine yakın seyretmesi nedeniyle birden fazla şebekeye ait bulgular ile seyredebilir.

Dorsolateral prefrontal devre başlıca yürütücü fonksiyonlarda görev alır ve lezyonlarında özellikle odaklanma ve dikkati devam ettirme yanısıra sözel akıcılık, şekil akıcılığı, öğrenmede ve görevleri kopyalamada bellek kayıtlarını kullanma zorluğu ile hedef seçimi, planlama, sıralama, cevap seti oluşturma, set değiştirme, sözel ve mekansal çalışma belleği, içgörü, öngörü ve kendinin farkındalığı gibi bilişsel işlevlerde bozulma olur<sup>109</sup>.

İradeli bir davranışın oluşabilmesi için gerekli olan motivasyondan sorumlu anterior singulat devrenin bilateral hasarında akinetik mutizm, tek taraflı hasarlarında ise abuli veya apati meydana gelir.

Kişinin amigdala kaynaklı visseral dürtülerinin düzenlenmesi yanı sıra uygun sosyal davranış için emosyonel ve limbik bilginin integrasyonunda görev alan orbitofrontal devre hasarında ise hafif uygunsuz sosyal davranıştan maniye kadar değişebilen disinhibisyon tablosu yanı sıra emosyonel labilite, içgörüde ve

yargılamada zayıflama ve çelinebilirlik meydana gelir. Yine küçük ama olabilirliği yüksek ödülleri ile büyük ama olabilirliği düşük ödülleri arasındaki seçimde bozukluk meydana gelir.

Erken yanıtların engellenmesinde görev alan ventral prefrontal korteksin hasarında ise dürtüsellik meydana gelir.

Prefrontal korteks bu subkortikal yapılarla olan bağlantıları sayesinde özellikle sol prefrontal korteks vasıtası ile bilginin kodlanması, sağ prefrontal korteks vasıtası ile de bilginin geri getirilmesinde rol oynar. Bu nedenle prefrontal korteks hasarında ilk olarak kısa süreli bellek yanı sıra geri çağırma defisitleri prezente uzun süreli bellek sorunları meydana gelir.

Bilgi işleme hızını değerlendirirken Stroop, İz sürme testi, PASAT kullanılır.

Çalışma belleğini değerlendiren başlıca testler Wisconsin kart eşleme testi, İz sürme testi ve PASAT'tır.

Yürütücü işlevlerden planlamayı değerlendirmek için kullanılan saat çizme testi ek olarak görsel uzamsal bilişsel işlevler ile yürütücü işlevlerden bir diğeri olan soyutta düşünmeyi de değerlendirir. Bu testte saatin rakamlarının düzgün bir şekilde yerleştirilmesi planlama/organizasyonu değerlendirmemize yardımcı olurken saatin akrep ve yelkovanının 11.10 geçeyi doğru bir şekilde göstermesi ise soyutta düşünme fonksiyonunu test eder. Yine Londra Kulesi testi ve İz sürme testi planlama, sıralama ve problem çözme yetilerini değerlendirir.

İz sürme testi başlıca görsel tarama hızı, dikkat ve motor fonksiyonları ölçerken özellikle B bölümü karmaşık dikkat, karmaşık görsel tarama, çalışma belleği, planlama, sıralama, kognitif esneklik, set değiştirme, uygunsuz yanıtın baskılanması, problem çözme gibi yürütücü fonksiyonları da değerlendirir<sup>110</sup>.

Soyutta düşünmeyi değerlendirmek için WAIS benzerlikler testi veya atasözünü yorumlatma uygulanabilir ve soyutta düşünme yetisi bozulmuş hastalarda somut düşünmeye bağlı ideomotor apraksiye rastlanabilir.

Kişinin hedefe yönelik yeni aktiviteleri yapabilmesi yani alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini değerlendirmek için Stroop testi kullanılır.

Soyutta düşünme testleri, Stroop testi ve Sözel akıcılık testleri yürütücü işlevlerden olan iradeli davranış oluşturabilme kapasitemizi ölçer.



Uygunsuz yanıtların inhibisyonundan sorumlu orbitofrontal korteksi değerlendirmek için kullanılan başlıca testler Stroop, Luria'nın alternan çizim sekansları testi, go-no go testi, sözel akıcılık testleri ve Iowa kumar testidir. Orbitofrontal alan hasarına bağlı gelişen küçük ama olabirirliği yüksek ödüller ile büyük ama olabirirliği düşük ödüller arasındaki seçimde bozukluğu değerlendiren primer testlerden birisi Iowa kumar testidir. Iowa kumar testinde karar verme yetisi de değerlendirilmektedir.

### **2.11.3.) Bellek**

Organizmanın kendisi ve içinde yaşadığı çevre ile ilgili bilgileri akılda tutması olarak ifade edilebilen bellek, bilinçlilik zemininde dikkat, algı, oryantasyon ve anlama sayesinde meydana gelir.

Bellek; bilginin bilinçli olarak bilinip hatırlandığı bellek olan açık bellek/deklaratif bellek ile nondeklaratif bellekten oluşur. Açık bellek; bir kişinin geçmiş yaşantısını içeren kronolojik ve mekansal komponenti olan olayın depolandığı ve hatırlandığı öyküsel/epizodik/otobiyografik bellek ile genel dünya bilgilerinin kaydedildiği, kronolojik ve mekansal komponenti olmayan semantik/anlamsal bellekten oluşur. Nondeklaratif bellek ise öğrenilmiş motor kalıplardan oluşan işlemsel bellek ve ileriki dönemdeki davranışlarımızı farkında olmadan etkileyen ve bilinçli olarak öğrenilmeyen örtük bellekten oluşur.

Süresine bakılacak olursa açık bellek, kısa süreli ve uzun süreli bellek olmak üzere ikiye ayrılır. Yine uzun süreli belleğe kısa süre önce kaydedilenler yakın belleği, daha önceden kaydedilenler uzak belleği oluşturur.

Bellek organizasyonunun ilk işlemi olan bilginin belleğe alınması işlevini uyanıklıktan sorumlu olan RAS üstlenir ve belleğe duyularımız vasıtası ile sürekli bilgi akışına izin verir. Bu bilgiler kodlanıp, sadeleştirildikten sonra kısa süreli bellekte bir süre tutulur. Kısa süreli belleği oluşturan yapılar, karmaşık dikkatle ilişkisi nedeniyle prefrontal korteks ve sol angüler gyrusu da içeren parietal kortektir.

Bellek organizasyonunun ikinci işlemi ise bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe alınması yani depolanma işlemidir. Eğer bilgi tekrarlanarak pekiştirilirse uzun süreli belleğe kodlanır ve bu kodlama sırasında protein sentezi

meydana gelir ki bu tablo bellek süreçlerinde rol oynayan sinapslarda artış ve hücre zarlarında kalınlaşma şeklinde kendini ifade eder. Kısa süreli bellekteki bilgilerin uzun süreli belleğe kaydedilmesinde rol alan yapılar başta hipokampus, amigdala, entorinal korteks, parahipokampalisten oluşan meziyal temporal yapılar ile gyrus paraterminalis, gyrus subcallosum, gyrus cinguli, gyrus parahipokampalis, gyrus dentatus ve hipokampustan oluşan limbik lob ve bu lob ile anterior talamik nükleus, bazal ganglionlar, epitalamus, hipotalamusun oluşturduğu limbik sistemdir. Gyruş cinguli frontal ve parietal lobun bir parçası olarak düşünöldüğünde bu yapılarla bağlantıları sayesinde bilgiyi sırayla parahipokampalgyrus, hipokampus, forniks, mamiller cisim ve anterior talamik nükleusa iletir. Bu döngüye Papez döngüsü denir. Anterior talamik nükleus ve hipokampus Papez döngüsünün komponenti olarak singular demet ve forniks vasıtası ile çift yönlü etkileşim halindedir ki bu iletişim bilgiyi kodlama ve geri çağırma için kritik öneme sahiptir<sup>9</sup>.

Anterior talamik nükleus bu döngüde kısa süreli bellekten seçilen materyalin ilk depolandığı yer olup hasarında hipokampus hasarına benzer şekilde bilginin kodlanması ve kayıt işlemi yapılamaz. Hipokampus depolanan bilginin sağlamlaştırılmasından sorumlu olup hasarında kısa süreli bellekteki bilgilerin uzun süreli belleğe aktarılamaması durumu yani anterograd amnezi ile yaklaşık iki yıllık bir bilginin yitirildiği retrograd amnezi tablosu meydana gelir.

Görsel bilgilerin kodlanmasından primer sorumlu olan yapı sağ hipokampus iken, verbal bilgilerin kodlanmasından ise daha çok sol hipokampus sorumludur.

Öyküsel belleğe ait anılar hemisferin arka kısımlarındaki unimodal ve heteromodal assosiasyon alanlarında depolanırken, semantik belleğe ait bilgiler ise anterior temporal bölgelerde depolanır. Yine nondeklaratif bellek süreçlerinden işlemsel bellek serebellum ve bazal ganglionlarda, örtük bellek ise vizuel assosiasyon alanları ile parietotemporal heteromodal assosiasyon alanlarında lokalizedir.

Verbal materyal belleği sol hemisferde, non-verbal (vizüospasyal) bellek ise sağ hemisferde lokalizedir.

Bilgi depolanmadan önce ne kadar etkin işlenmiş, kodlanma ve pekiştirme işi ne kadar iyi yapılmışsa uzun süreli bellekteki bilginin hatırlanması o kadar kolay olur. Bununla birlikte uzun süreli bellekteki bilginin hatırlanması için bilginin

depolanma gücü yanı sıra depoda o bilginin etkin bir şekilde taranması da gereklidir ki bundan sorumlu primer yapı prefrontal kortektir.

Bilginin hatırlanması kendiliğinden (recall) olabileceği gibi, o bilgiyi tanıyarak (recognition) da olabilir. Her iki işleminde yapılabilmesi için dikkati odaklamayı sağlayan prefrontal korteksin sağlam olması gerekir ki bu bölgenin hasarında hem kısa süreli bellek problemleri hem de bilginin uzun süreli bellekten geri getirilmesinde problemler meydana gelir.

Kısa süreli bellek ve uzun süreli belleği değerlendirmek için kullandığımız başlıca testler Öktem Sözel bellek süreçleri testi, Wechsler Memory Scale Görsel bellek alt testidir.

#### ***2.11.4.)Vizuospasyal ve konstruksiyonel işlevler***

Vizüospasyal ve konstruksiyonel işlevler birbiri ile yakından ilişkili olmasına rağmen beynin farklı bölgeleri tarafından temsil edilen; nesnelere algılanmasını sağlayan oksipitotemporal yol (ventral yol/ne yolu) ile nesnelere uzaysal ve diğer nesnelere göre konumunu ifade eden oksipitoparietal yoldan (dorsal yol/nerede yolu) gelen bilginin integrasyonu ile meydana gelir.

Nesnelere tanınması için bilateral primer vizüel kortekse gelen girdiler ara bellek adı verilen Brodmann'ın 17 ve 18. alanlarında, uzun süreli çağrışımlı bellekte (Brodmann 19. alanı ve angular gyrus/özellikle sağ hemisfer) depolanan bilgilerin katkısıyla imgelenir. İmgeler ise frontal lob vasıtası ile inferior temporal kortekse yönlendirilir. Bu süreç içinde imgelere sol hemisferin katkısı ile semantik yükleme yapılır. En son olarak imgeler anterior inferior temporal bölgede kompleks nesne görünümüne kavuşur. Nesne tanıma yanısıra kelime ve yüz tanıma süreçleri de benzer yol izler. Kelime tanıma ayrıştırıcı, yüz tanıma bütünleştirici, nesne tanıma ise hem ayrıştırıcı hem de bütünleştirici bir süreç olup nesne tanımasını kaybetmiş olgular kelime ve yüzleri de tanıyamazlar. Yüz tanıma işlemi fusiform gyrusta gerçekleşir.

Oksipitotemporo-neostriatal yolak çalışma belleği, öğrenme, ödüllendiren eylemi seçme gibi fonksiyonları sayesinde alışkanlıkların oluşmasında etkili iken, oksipitotemporo-striatal yolak ise uyarının önemini belirlemesi ve motivasyondan sorumludur. Yine oksipitotemporo-amigdaloid yolak görsel uyarana karşı

dürtüsel/emosyonel cevabın oluşmasında etkili iken oksipitotemporo-medial temporal yolak ise uzun süreli görsel bellek oluşumunda görev alır.

Nesnelerin lokalizasyonu ve uzaysal konumunu belirlemek için bilateral primer vizüel kortekse gelen girdiler takiben buradan parietooksipital sulkusun önündeki V6 alanına gelir. Buradan orijin alan medial yolağa ait lifler V6a bimodal alanı, ventral intraparietal alan ve medial intraparietal alanda sonlanırken, lateral yolağa ait lifler ise lateral intraparietal alan, medial superior temporal alan ile orta temporal alanda sonlanarak medial ve lateral oksipitoparietal devreyi oluştururlar.

Görsel tarama için gerekli olan göz hareketlerinin başlatılması ve kontrolünden sorumlu olan parieto-prefrontal yolak lateral oksipitoparietal devre ile ventral intraparietal alandan başlayıp frontal göz merkezinde sonlanır. Bu yol ayrıca uzaysal çalışma belleği içinde gereklidir.

Sürekli değişen görsel koordinatlar doğrultusunda vücudun ve çevrenin koordinatlarını belirleyerek görme aracılı hareketlerde görev alan parietopremotor yolak ise V6a ve medial intraparietal alandan dorsal premotor alana, ventral intraparietal alan ve anterior inferior parietal lobtan ventral premotor alan uzanır.

Çevrenin uzaysal yapısının algılanması ve öğrenilmesi (navigasyon), nesne lokalizasyonunun yapılmasından primer sorumlu yapılar, yer hücrelerini ihtiva eden hipokampus ve parahipokampal formasyodur. Bununla ilişkili olan parieto-medial temporal yolak kaudal inferior parietal lobtan orijin alır. Direkt yolak CA1/prosubikulum, hipokampal formasyonun pre ve parasubikulumu ile parahipokampal formasyoda sonlanır. İndirekt yolak ise posterior singulat korteks ve retrosplenial korteks üzerinden yine aynı yapılarda sonlanım gösterir.

Başlıca vizüospasyal işlevler arasında çizgi yönünü belirleme, yüzleri tanıma, geometrik şekil kopyalama, alışılmadık perspektiften obje bütünü tamamlanması olup bunları değerlendirmek için kullanılan başlıca nöropsikometrik testler ise Benton yüz tanıma testi, Çizgi yönünü belirleme testi, Küp çizim testi, Raven Standart Progresif Matrisleri testi ve Rey Osterrieth kompleks figür testidir.

#### ***2.11.5.) İnce Motor Hareketler***

El, ayak, parmaklar, yüz kasları, dil gibi küçük kas gruplarının sergilediği bazı hareketlere ince motor hareketler denir ve bu hareketlerin oluşmasında motor

aktivitenin yanı sıra birçok bilişsel süreç de rol oynar. Motor sistem, öğrenilmiş hareketlerin nasıl yapılacağı hakkında kortikospinal ve ekstrapriamid sistemini düzenleyen pratik programlar ile hareketin ne zaman yapılacağını düzenleyen intansiyonel programlar altında işlevini yürütür. Praksiden başta frontal, parietal korteksler, bazal ganglionlar olmak üzere pek çok beyin bölgesinin katıldığı bir şebeke sorumlu olup bu ince motor hareketleri değerlendirmek için klinikte genellikle el ve parmak hareketlerine yönelik testler kullanılır. Özellikle ince motor hareketlerin başlama zamanı, hareketin programlanması ve hareketin gözlem sonrası yeniden yapılanma sürecinde bilişsel bileşenin fonksiyon gördüğü ve motor defisit olmaksızın bilişsel komponenti zayıf olan olgularda ince motor hareketlerde yavaşlamanın olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda klinikte kullanılan başlıca testler 9 delikli çivi testi ve grafik tablet üzerine spiral çizme testidir. Longstaff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MS hastalarının kontrollere göre grafik tablet üzerine spirali daha yavaş çizdikleri, kaleme daha az basınç uyguladıkları ve ideal çizimden daha fazla saptıkları görülmüştür<sup>111</sup>.

Buradan da anlaşılacağı gibi kognitif fonksiyonlar başlığı altında yer alan beş şebekenin de talamus ile birçok bağlantısı mevcuttur. Bu nedenle talamus kognitif işlevlerde önemli bir yer tutmaktadır.

## **2.12. Multipl Skleroz ve Kognisyon**

Multipl skleroz olgularında, kognitif disfonksiyon Fransız nörolog Dr. Jean Martin Charcot tarafından (1825-1893) 1877 yılında tanımlanmıştır<sup>112</sup>.

Kognitif disfonksiyon MS hastalarının %35-60'ında görülmekle birlikte hastalığın progresyonu ile güçlü, hastalığın yol açtığı fiziksel özürülük ve hastalık süresi ile zayıf koreledir ve bu durum MS hastaların mesleki durum ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir<sup>6,113</sup>. Özellikle bu hastalarda özgüven kaybı, sosyal aktivitelere katılımda azalma ve boşanma oranlarında artma saptanmıştır<sup>114</sup>.

Kognitif disfonksiyon pediatrik olgular da dahil olmak üzere tüm MS popülasyonunda tespit edilmiştir<sup>115</sup>. Kognitif bozukluk zaman içinde progresif olarak artmakta olup bununla korele olarak özellikle kronik progresif MS olgularında daha

sık şiddetli boyutlarda bildirilmiştir. Buna rağmen RRMS, KİS, hatta RİS olgularında dahi saptanmıştır<sup>116</sup>.

Amato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama hastalık süresi 1,5 yıl olan 45 MS hastasından oluşan bir grup 10 yıl süre ile takip edilmiş ve başlangıçta olguların %74'ü kognitif olarak normal iken 4. yılda bu oran %51'e, 10. yılda ise %44'e düşmüştür<sup>95</sup>.

MS lezyonlarında görülen KBB, serebral metabolizma ve kan akımındaki değişiklikler, oksidatif stress, demiyelinizasyon, kronik inflamasyon, nöronal/aksonal kayıp ile birlikte kortikokortikal, kortikosubkortikal bağlantılardaki değişiklikleri de içeren farklı patolojik süreçler kognitif disfonksiyona neden olmaktadır<sup>117</sup>.

MS her ne kadar SSS'de fokal inflamatuvar lezyonlar ile karakterize otoimmün bir hastalık olarak bilinse de görüntüleme yöntemleri ve patoloji çalışmaları ile hem gri hem de ak madde de saptanan diffüz değişikliklerin kognitif disfonksiyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir<sup>118</sup>.

İlk çalışmalar MS'e bağlı kognitif disfonksiyonun özellikle lateral ventrikül çevresi ve frontal alanlarda yoğun olarak bulunan demiyelinize plakların kortikal ile subkortikal yapılar arasında yol açtığı diskonneksiyona bağlı olduğunu düşündürmüş olup buna rağmen T2 lezyon volümü ile kognitif disfonksiyon arasında ılımlı bir korelasyon saptanmıştır<sup>119</sup>. Rossi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kognitif disfonksiyonu olan MS'li hastalarda beyindeki T2 lezyon lezyon yükü daha fazla saptanmış olup korpus kallosumdaki lezyon yükü 2 kat daha fazla bulunmuştur<sup>120</sup>.

Son çalışmalar ise MS'de kognitif disfonksiyonun MRG'de ventriküler genişlik, korpus kallosum atrofisi, total beyin volumünde ve bölgesel gri madde özellikle talamus volumünde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu kortikal/subkortikal atrofi ve lezyonlar ile karakterize gri madde değişiklikleri histolojik olarak da saptanmıştır<sup>87, 121, 122</sup>.

Nöropatolojik veriler hastalığın hem erken hem de ileri safhalarında belirgin kortikal demiyelinizasyon, nöroaksonal ve sinaptik kayıp olduğunu göstermekle birlikte buna ek olarak Lucchinetti ve arkadaşları erken MS olgularının biyopsi örneklerinde belirgin kortikal gri madde inflamasyonunu göstermişlerdir<sup>123,124</sup>.

Şu anki yöntemler ile kortikal lezyonlar tespit edilebilmekte olup Calabres ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kognitif yıkımı olan MS hastalarında olmayanlara göre kortikal lezyon yükü daha fazla, kortikal volüm ise daha az olarak saptanmıştır<sup>89</sup>. Beyin atrofisinin kortikal T2 lezyon yüküne oranla klinik dizabilite ile daha korele olduğu bulunmuştur.

Kassubek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise beyin yüzey volümünün beyin parankimal doku volümüne oranı olan beyin parankim fraksiyonunun MS hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve ak madde atrofisinden ziyade gri madde atrofisinin beyin total volümündeki düşüklükten primer sorumlu olduğu tespit edilmiştir<sup>125</sup>. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ak madde lezyon yükünden bağımsız olarak hastalığın progresyonu ile artan kortikal atrofünün kognitif disfonksiyon ile belirgin korelasyon gösterdiğini saptamışlardır<sup>126</sup>.

Amato ve arkadaşları 10 yıl boyunca takip ettikleri 41 MS hastasında kontrol gruba göre, yine kognitif bozukluğu olan MS hastalarında kognitif açıdan normal olan MS hastalarına göre neokortikal volümün azaldığını göstermişlerdir<sup>95</sup>.

MS hastalarında erken dönemde talamusun etkilendiği ve bu durumun kognitif bozulma ile ilişkili olup hastalık progresyonunun öngörücüsü olduğu düşünülmüştür. Talamik volüm kaybı tüm MS tiplerinde hatta pediatrik MS'li hastalarda dahi gösterilmiştir<sup>127</sup>. Vercellino ve arkadaşları tarafından RRMS ve SPMS hastalarından oluşan 14 kişilik bir MS popülasyonunda yapılan otopsi çalışmalarında özellikle prefrontal korteks ve limbik sistem ile yakın ilişkide olan dorsomedial talamik nükleus ve anterior talamik nükleusu içeren talamusun periventriküler alanlarında lezyonlar saptanmıştır<sup>128</sup>. Periventriküler talamik nükleusların daha fazla etkilenmesinin sebebi ise BOS içindeki patojenik faktörlerin yüksek olmasıdır<sup>129</sup>. Talamik lezyonların büyük bölümü subkortikal gri madde de lokalizedir.

Nöronal kayıp ve aksonal hasar MS'te talamik patolojinin komponenti olup lezyonal alanların dışında hem normal görünen ak maddede hem de normal görünen gri maddede de saptanmıştır<sup>130</sup>. Nöronal kayıp talamusa projekte olan liflerin ak maddede aksonal kesintiye uğramasına bağlı distaldeki nöronun transsinaptik deafferantasyonuna sekonder gelişen anterograd dejenerasyonu ile talamustan projekte olan liflerin kesintiye uğramasına sekonder bu talamik liflerin retrograd yani

wallerien dejenerasyonu sonucu meydana gelmektedir. Bu tabloya trakt spesifik patern denmektedir. Trakt spesifik paterne ek olarak fokal inflamatuvar patolojinin yayılması sonucu ortaya çıkan serbest radikaller ve oksidatif stres mikrogliyal aktivasyonu tetikleyerek oligodentrosit ve nöron hasarının artmasına neden olur ki bu diffüz mikrogliyal aktivasyon hem normal görünen ak maddede hem de normal görünen gri maddede de belirlenmiştir<sup>131</sup>.

3. ventrikül genişliği lineer belirteçler içinde kesitsel çalışmalarda beyin parankimal fraksiyonu ile en iyi korelasyon gösteren belirteç olup tüm beyin atrofisi veya santral atrofiyi değerlendirmekte kullanılmaktadır<sup>98</sup>. Buna paralel olarak 3. ventrikül genişliği neokortikal volüm ile ilişkili olup kognisyon için önemli bir belirteçtir<sup>132</sup>. Yine 3. ventrikül genişliği lateral duvarlarını yapan dorsomedial talamik nükleus başta olmak üzere talamusun selektif atrofisini temsil edebilir ve umulanın aksine birçok nöropsikolojik test ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. 3. ventrikül genişliğinin zamanla giderek artış gösterdiği, RRMS ve SPMS hastaları arasında belirgin fark olduğu ve kognitif defisit ile korele olduğu saptanmıştır<sup>133</sup>. Santral atrofiyi gösteren parametrelerden biri de korpus kallosum atrofisidir.

MS hastalarında görülen kognitif disfonksiyon Alzheimer hastalığında görülen afazi, apraksi ve agnozi ile karakterize kortikal demans tablosundan çok, daha önce Huntington ve Parkinson hastalarında tanımlanan bilgi işleme hızı, bellek, yürütücü işlevlerin etkilendiği subkortikal demans tablosuna benzemektedir. MS'in erken döneminde bellek ve dikkat defisitleri kendini gösterirken hastalığın genelinde ise kognitif disfonksiyon sıklıkla bilgi işleme hızı, çalışma belleği, epizodik bellek, anlık ve uzun süreli bellek (özellikle geri çağırma bozulma ile prezente), dikkat, verbal akıcılık ve yürütücü işlevler alanında olmaktadır<sup>134</sup>.

MS'de kontrollerle karşılaştırıldığında saptanan düşük talamik volüm bilgi işleme hızı, verbal akıcılık, verbal ve vizuospsyal öğrenme ve yürütücü fonksiyonlardaki bozulma ile korele bulunmuş olmakla birlikte özellikle dorsomedial talamik nükleus ve anterior talamik nükleusun prefrontal korteks ve limbik sistemle bağlantıları nedeniyle bilgi işleme hızı, bellek ve yürütücü fonksiyonlarda meydana gelen bu defisitlere katkısı büyüktür<sup>121</sup>.

İz sürme testi başlıca görsel tarama hızı, bilgi işleme hızı, dikkat ve motor fonksiyonları ölçerken özellikle B bölümü karmaşık dikkat, karmaşık görsel tarama,



çalışma belleği, planlama, sıralama, kognitif esneklik, set değiştirme, uygunsuz yanıtın baskılanması, problem çözme gibi yürütücü fonksiyonları da değerlendirmektedir<sup>110</sup>. Yine psikomotor hız ve reaksiyon zamanı bilgi işleme hızının önemli komponentleri olup PASAT, sembol sayı modaliteleri testi vasıtası ile ölçülür<sup>135</sup>.

Papathanasiou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RRMS'li olgular ile kontrol grubu arasında İz Sürme Testi A bölümü, reaksiyon hızı ve 3. ventrikül genişliği açısından büyük, İz Sürme Testi B bölümü, total bellek, psikomotor hız, korpus kallosum ve talamus alanı ile orta düzeyde, leksikal akıcılık testinde ise hafif düzeyde farklılıklar tespit edilmiştir. Bu çalışmada tüm atrofi ölçümleri ile (korpus kallosum alanı, talamik alan ile 3. ventrikül genişliği) tüm kognitif göstergeler arasında güçlü pozitif bir korelasyon olup total lezyon volümü ile kognitif testler arasında ise zayıf veya ılımlı bir korelasyon saptanmıştır<sup>136</sup>.

Sonuç olarak MS hastalarındaki talamik atrofi bozulmuş bellek, psikomotor hız ve yürütücü fonksiyonların en iyi öngörücüsü olup 3. ventrikül genişliği ile güçlü, ak madde total lezyon yükü ile ılımlı koreledir<sup>137</sup>.

MS hastalarında talamik atrofi dışında Alzheimer'a benzer şekilde hipokampusün CA1 ve subikulum bölgesinden başlayan atrofi tespit edilmiş olup Koenig ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre total hipokampal volümün kontrollere göre %6-7 daha az olduğu saptanmıştır. Bu atrofi verbal öğrenme, sözel bellek ve bilgi işleme hızında belirgin bozulmaya neden olmaktadır<sup>138</sup>.

### **3. GEREÇ - YÖNTEM:**

#### **Katılımcılar:**

Çalışmaya Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi(DPÜTF) Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi(EÇEAH) Nöroloji Anabilim Dalı'nda takipli son 3 ay içinde (Aralık 2015- Mart 2016) Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) yapılan, revize 2010 McDonald kriterlerine göre Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) tanısı almış 20-50 yaş arasında 36 hasta dahil edildi. Primer ve Sekonder Progresif Multipl Skleroz tanısı olan yanı sıra RRMS tanısı olup son 3 ay içinde akut relaps öyküsü olan ve/veya intravenöz yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan

hastalar çalışmaya alınmadı. Yine kognisyonu etkileyebilecek serebrovasküler hastalık, beyin tümörü gibi ek nörolojik hastalığı, metabolik bozukluğu (tiroid fonksiyon bozukluğu, ciddi vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği), antipsikotik kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli depresyonu (Beck Depresyon Ölçeği skoru 21 ve üzerinde olmak) olan hastalar ile öğrenme güçlüğü, ileri vizüel defektleri ve üst ekstremitte motor fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara çalışma ile bilgi verildikten sonra çalışmayı kabul eden hastaların yazılı aydınlatılmış onamı alındı. Hastalık şiddeti Expanded Disability Status Scale (EDSS) ile değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak son 3 ay içinde baş ağrısı nedeniyle nöroloji polikliniğine başvuran, klinik değerlendirmeyi ve bilişsel testleri etkileyebilecek nörolojik hastalık, major psikiyatrik bozukluk, şiddetli depresyonu (Beck Depresyon Ölçeği skoru 21 ve üzeri olmak), antipsikotik ve kronik alkol kullanım öyküsü olmayan ve son 3 ay içine çekilmiş MRG'leri ve nörolojik muayeneleri normal saptanan sağlıklı, yazılı aydınlatılmış onamı alınan 23 birey çalışmaya dahil edildi.

Her bir itemin 0 ile 3 arasında puanlandığı ve 21 itemden oluşan Beck depresyon testi katılımcılara uygulandı. En düşük puan 0 iken en yüksek puan 63 idi. 0-4 puan aralığı depresyon yok, 5-13 puan aralığı hafif depresyon, 14-20 puan aralığı orta derece depresyon, 21 puan üstü ise şiddetli depresyon olarak değerlendirildi<sup>139</sup>. Biz de şiddetli depresyonu olan (21 puan ve üstü) olguları çalışmamıza almadık.

Katılımcıların demografik özellikleri, yaş, cinsiyet, eğitim yılı üzerinden değerlendirildi. Tüm katılımcılara dikkat, bellek, dil işlevleri, frontal yürütücü işlevler, vizyospasyal algılama ve konstrüksiyon fonksiyonlarının değerlendirildiği nöropsikomterik batarya uygulandı.

### **Nöropsikolojik Değerlendirme:**

Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin el tercihi Edinburg el tercihi testi ile belirlendi. Yer, zaman, kişi yönelimleri değerlendirilen katılımcıların genel kognitif taraması için standartize minimal test uygulandı. Reaksiyon zamanını değerlendirmek için Delphifor'un reaksiyon zamanı testi, primer sözel dikkat ve dikkatin sürdürülebilmesi yanı sıra anlık belleğin değerlendirilebilmesi için sayı

menzili testi (Digit Span Test), görsel dikkati değerlendirmek için Corsi Block Test yapıldı. Kısa ve uzun süreli verbal ile nonverbal belleği değerlendirmek için Öktem sözel bellek süreçleri testi, Wechsler memory scale görsel ve mantıksal bellek alt testi uygulandı. Çalışma belleği, hesap yapma yeteneği, bölünmüş ve karmaşık dikkati değerlendirmek için ise PASAT yapıldı. Vizospasyal algılama ve konstrüksiyon işlevi Benton yüz tanıma testi, çizgi yönünü belirleme testi, küp çizme testi ile değerlendirildi. Dil işlevlerini ölçmek için modifiye edilmiş biçimiyle Boston diagnostik afazi testi (BDAT), Boston adlandırma testi uygulandı. Frontal (Yönetici) işlevler için saat çizme testi, Stroop testi, iz sürme testi (Trail A-B test), animal ve leksikal verbal akıcılık testleri yapıldı. Motor fonksiyonlar 9 delikli çivi testi, yüksek kortikal fonksiyonlardan soyut düşünme WAIS soyut düşünme alt testi, muhakeme etme yeteneği WAIS yargılama alt testi, hesaplama ise kısa mental durum testinin (KMDT) hesaplama alt testi ile değerlendirildi.

#### ***El Tercih:***

*Edinburgh El Tercih Testi (Edinburgh Handedness Inventory):* Günlük aktiviteler sırasında 10 ayrı el aktivitesinin gerçekleştirilmesinde kullanılan eli sorgulayarak kişinin solak, sağlak veya her iki elini kullandığı saptanır. Bu test dominant hemisferi belirlemek için kullanılır.

#### ***Yönelim:***

Standartize minimal (MMSE) testin yer, kişi ve zaman yönelimine ilişkin sorularına verilen cevapların puanlanması ile değerlendirilir.

#### ***Genel Kognitif Tarama:***

MMSE yer ve zaman yönelimi, dikkat, kayıt hafızası, hatırlama, hesaplama, dil işlevleri, vizyospasyal işlev gibi pek çok kognitif alt testten oluşur. Toplam maksimum 30 puan üzerinden değerlendirilir.

#### ***Reaksiyon Zamanı :***

*Delphiforfun Reaksiyon Zamanı Testi (DRZT):* Basit reaksiyon süresi testi için bilgisayar programı (<http://www.delphiforfun.org/Programs/>) aracılığıyla 1-6

saniye aralıklarla toplam 10'ar görsel ve işitsel uyaran katılımcılara verilir ve katılımcıların uyaran sonrası mümkün olan en kısa sürede boşluk (space) çubuğuna basması söylenir.

***Dikkat :***

*Sayı Menzili Testi (Digit Span Test):* Primer sözel dikkat ve dikkati sürdürübilmenin yanı sıra kısa süreli bellek ve çalışma belleğinin değerlendirilmesinde kullanılır. WAIS-R bataryasında alt testlerden biridir. Katılımcılara birer saniye aralarla rastgele seçilmiş rakamlar söylenir ve katılımcılardan bu rakamların aynı sıra ile tekrarlanması istenir. Katılımcılar tekrarlamaları doğru yaptıkça tekrarlanması istenen sayı dizisi içindeki rakam miktarı artırılır. Testin ikinci aşamasında katılımcıların giderek artan sayı dizisi içindeki rakamları tersten aynı sıra ile tekrar etmesi istenir. Her iki aşama içinde eğer katılımcılar aynı miktarda rakam içeren iki sayı dizisini tekrarlayamaz ise test sonlandırılır. Son olarak tekrarlanabilen ileri ve geri sayı dizisi içindeki rakam sayısı toplamı test puanı olarak değerlendirilir. Testin ilk aşaması yani sayı dizisi içindeki rakamların aynı sıra ile tekrarlanması basit dikkat ve kısa süreli belleği değerlendirmemizi sağlar iken ikinci aşaması ise dikkati odaklama ve sürdürübilme yani karmaşık dikkat ile kısa süreli bellek, çalışma belleğini değerlendirir<sup>104</sup>. Normalde alt sınır altı ileri, beş geri sayım olup geriye doğru tekrarlanan basamak sayısı ile ileri doğru tekrarlanan basamak sayısı arasındaki fark ikiden fazla olmamalıdır. İleri ve geri sayı menzili arasındaki farkın ikiden fazla olması prefrontal karmaşık dikkat işlevlerinde özellikle çalışma belleğinde sorun olduğu düşündürür<sup>104</sup>. Bu test özellikle sol hemisfer hasarına daha duyarlıdır<sup>140</sup>.

*Corsi Block Test:* Görsel dikkati değerlendirmek için kullanılır. Kağıt üzerine düzensiz olarak yerleştirilmiş, aynı renkteki karelerden oluşan test formunda katılımcılara her denemede artan sayıda blok işaret edilerek gösterilir ve sonrasında katılımcıların aynı sıra ile blokları işaret etmesi istenir. Sayı menzili testinde olduğu gibi katılımcıların aynı işlemi tersten yapması da istenir. Yine ileri ve geri menzil puanlarının toplamı test puanı olarak değerlendirilir. Bu test aynı zamanda görsel kısa süreli belleği, çalışma belleğini de değerlendirir.

### **Bellek:**

*Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem SBST):* Test kısa süreli belleği, öğrenme ya da bilginin edinilmesini, bilginin hatırdaki tutulmasını ve kendiliğinden veya tanıyarak geri çağrılmasını değerlendirir. Testte birbiriyle ilişkisiz on beş kelime birer saniye aralıklarla katılımcılara okunur ve takibinde katılımcıların bu kelimeleri tekrarlaması istenir. Bu işlem on kez tekrarlanır ve her bir denemede katılımcının hatırlayabildiği kelime sayısı toplamı ile kategori dışından söylediği kelimeler not edilir. 40 dakika sonra katılımcıdan bu kelimeleri tekrar hatırlaması istenir. 40. dakika sonunda kendiliğinden hatırlanan kelimelerin toplamı uzun süreli bellek recall puanını oluşturur. Katılımcıların hatırlayamadığı kelimeler için o kelimenin de içinde bulunduğu hem semantik hem de fonolojik yönden benzer toplam üç kelimedenden oluşan bir grup katılımcıya söylenir ve katılımcıdan doğru olan kelimenin hatırlanması istenilir. Her bir doğru yanıt tanıyarak hatırlama yani uzun süreli bellek recognition puanını oluşturur. Recall ve recognition puanlarının toplamı ise toplam uzun süreli bellek puanını oluşturur. Bu test sol hemisfer hasarlarına duyarlıdır.

*Wechsler Memory Scale Görsel Bellek Alt Testi(WMS-GB):* Görsel kısa süreli ve uzun süreli bellek yanı sıra görsel dikkati değerlendirmek için kullanılır. Katılımcılara 10 saniye aralıklarla üzerinde geometrik şekiller bulunan kartlar gösterilir. Kartlar kapatıldıktan sonra katılımcıdan aklında kaldığı kadarıyla karttaki geometrik şekli çizmesi istenir. Katılımcının bu testten alabileceği en yüksek puan 14'tür. 40 dakika sonra katılımcıdan yine aynı şekilleri çizmesi istenir. Eğer katılımcı şekli hatırlayamazsa birbirine benzer 5 şekilden hangisinin gösterilen şekil olduğunun katılımcı tarafından hatırlanması istenir ki bu durum tanıyarak hatırlama puanını oluşturur. Kendiliğinden hatırlama (recall) ile tanıyarak hatırlama (recognition) puanı toplamı görsel uzun süreli bellek toplam puanını oluşturur. Bu test aynı zamanda vizyospasyal algılama ve konstrüksiyon işlevini de değerlendirir ve özellikle sağ hemisfer bu fonksiyonlarla ilişkilidir.

*Wechsler Memory Scale Mantıksal Bellek Alt Testi(WMS-MB):* Bu teste katılımcılara bir paragraf okunur ve katılımcılardan bu paragraftaki kelimelerin/cümlelerin çok fazla değiştirilmeden akılda kaldığı kadarıyla söylenmesi istenir. Bu sırada ise not tutulur. 40 dk sonra katılımcıdan aynı paragrafı hatırlaması

istenir. Paragraf içinde belirlenen toplam 24 itemden hatırlanan item sayısı kısa süreli ve uzun süreli mantıksal bellek puanı olarak kaydedilir.

### ***Çalışma Hafızası:***

*Pacet Auditory Serial Addition Test (Pasat)* : Katılımcılara 3 saniye aralıklarla söylenen her yeni rakamı bir önceki rakama ekleyip toplamaları istenir. 60 soru üzerinden doğru yanıtların toplanması ile hesaplanır. Bir PET çalışmasında PASAT'ın superior temporal gyrus, bifrontal ve biparietal bölgeler, anterior singulat ve bilateral serebellar alanlarda komşu olmayan yapıları aktive ettiği ve bu bölgelerin işitsel algılama ve işleme, konuşmanın oluşması, dikkat, çalışma belleği ve bilgi işleme hızı ve yürütücü kontrol ile ilişkili kognitif alanlar olduğu tespit edilmiştir<sup>141</sup>.

### ***Vizospasyal Algılama ve Konstrüksiyon :***

*Benton Yüz Tanıma Testi:* Sağ posterior hemisfer lezyonlarında ortaya çıkan yüz tanıma bozukluğunu değerlendirir. Bellek katkısı olmadan daha önce tanınmamış insan yüzlerini değerlendirmeyi ölçer. İlk aşamada sayfanın üst kısmındaki insan yüzünün sayfanın alt tarafında yer alan 6 insan yüzünden hangisi olduğu tespit edilir. İkinci aşamada ise sayfanın üst tarafındaki insan yüzünün, farklı açılardan ve/veya farklı ışıklandırma ile çekilmiş sayfanın alt tarafındaki 6 insan yüzünden hangi 3'ü olduğu tespit edilir. Bilgi işleme hızını, görsel-uzaysal çalışma belleğini ve dikkati değerlendirir. Test yüz resimleri bulunan 22 sayfadan oluşan kitap ve cevapların kaydedildiği bir formdan oluşur. Testin kısa formundan alınacak maksimum puan 27, uzun formundan alınacak maksimum puan ise 54'tür. Çalışmamızda uzun form kullanılmıştır.

*Çizgi Yönünü Belirleme Testi;* Uzamsal algı ve yönelim bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılır. Test kitapçığının üst sayfasında farklı yön, konum ve doğrultuda bulunan 2 çizginin, alt sayfadaki 180 derecelik yatay düzlemde 18'er derecelik eşit açı aralığında sıralanmış toplam 11 çizgiden hangisine benzediğinin söylenmesi istenir. Özellikle çizgilerin alttan ve üstten kısaltılması algının güçleşmesini sağlar. 30 sayfadan oluşan testte her sayfadaki iki çizginin yönünün doğru olarak bilinmesi 1 puan üzerinden değerlendirilir. Testin maksimum toplam

puanı 30'dur. Sağ hemisfer özellikle sağ parietal lob etkilenmelerinde bu test bozulur.

*Küp Çizim Testi:* Küp şeklinin hasta tarafından kopyalanması biçiminde uygulanır. Perspektif ve algılama kusurlarının olup olmadığına bakılır. Maksimum 5 puan üzerinden değerlendirilen bu test vizyospasyal algılama ve konstrüksiyon işlevini değerlendirmek için kullanılır.

### ***Dil İşlevleri:***

*Modifiye Boston Diagnostik Afazi Testi (BDAT):* Bu test ile katılımcıların spontan konuşma, anlama, isimlendirme, tekrarlama, okuma ve yazma yeteneklerine bakılır.

*Boston Naming Test (BNT):* İsimlendirme yeteneğinin değerlendirilmesi kullanılan bu testte 30 adet obje resimlerinden oluşan kitapçıktaki resimler katılımcıya gösterilerek doğru isimlendirip isimlendirmediğine bakılır.

### ***Frontal (Yönetici) İşlevler:***

*Saat Çizim Testi:* Frontal etkilenmeyi gösterir. Uygulamada katılımcılardan büyük çaplı bir daire şekli çizmesi, daha sonra saatin rakamlarını yerleştirilmesi ve son olarak bu saatin 11.10 geçeyi göstermesi için akrep ve yelkovanın işaretlenmesi istenir. İşitsel kavrama, planlama, görsel-uzaysal beceriler, motor planlama, sayısal bilgi, soyutta düşünme, konsantrasyonu değerlendirir. Bu testte saatin rakamlarının düzgün bir şekilde yerleştirilmesi planlama/organizasyonu değerlendirmemize yardımcı olurken saatin akrep ve yelkovanının 11.10 geçeyi doğru bir şekilde göstermesi ise soyutta düşünme fonksiyonunu test eder.

*Stroop Testi:* Frontal aktiviteyi değerlendirmek için kullanılır. Odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını ölçer. Bir rengi ifade eden kelimenin yazılması için kullanılmış olan rengin söylenmesi esasına dayanır. İlk olarak katılımcıdan renk isimlerinin bulunduğu karttaki yazıların olabildiğince hızlı ve doğru okuması istenir. İkinci bölümde farklı renklerde 30 daireyi içeren kağıttaki dairelerin renginin söylenmesi istenir. Üçüncü aşamada farklı renklerde yazılmış 30 kelimenin yazıldığı rengin söylenmesi istenir ve son bölümde ise katılımcıdan rengi ifade eden kelimeyi okuma eğilimini inhibe ederek hangi renkte yazıldığının söylenmesi istenir. Eğer

renge ifade eden kelime ile bu kelimenin yazılması için kullanılan renk farklı ise renge ifade eden kelime ve yazıldığı rengin aynı olduğu duruma göre renk söyleme zamanı uzamaktadır. Test sonunda her bir kategorinin bitirme süresi, her bir kategoride yapılan hata ve düzeltme sayısı kaydedilir. Stroop; frontal lobun aktivitesi olan, kişinin algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda değiştirebilme kolaylığı, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme durumunu ölçer. Uygun olmayan uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir ve sol frontal lob, özellikle de orbitofrontal korteks hasarına duyarlıdır<sup>105,106</sup>.

*İz Sürme Testi (Trail A-B Test):* Bölüm A'da katılımcıların, test formu üzerinde dağınık olarak serpiştirilmiş ve içinde rakamlar bulunan daireleri, ardışık olarak ve doğru sıra ile (1-2-3-4-.....) aralarında çizgi çizerek birleştirmeleri istenir. Bölüm B'de ise, katılımcıların test formu üzerinde dağınık olarak serpiştirilmiş ve içinde rakam ve harfler bulunan daireleri, bir rakam bir harf sırasına uygun olarak ardışık ve doğru sıra ile (1-A,2-B,3-C-.....) aralarında çizgi çizerek birleştirmeleri istenir. A ve B bölümlerini tamamlamak için geçen süre, bu süre esnasında yapılan hata sayısı ve düzeltme sayısı kaydedilir<sup>142</sup>. İz sürme testi başlıca görsel tarama hızı, dikkat ve motor fonksiyonları ölçerken özellikle B bölümü karmaşık dikkat, karmaşık görsel tarama, çalışma belleği, planlama, sıralama, kognitif esneklik, set değiştirme, uygun olmayan yanıtın baskılanması, problem çözme gibi frontal lob yürütücü fonksiyonlarını da değerlendirir<sup>110</sup>.

*Verbal Akıcılık Testi (hayvan):* Karmaşık dikkat ve dil işlevlerinin değerlendirildiği bu testte katılımcıdan 60 saniye boyunca kategorik olarak bağlantılı kelimeler ile (semantik, örneğin hayvan isimleri gibi) bir kelime listesi oluşturması istenir. Oluşturulan kelime listesindeki kelime sayısı, persevere edilen kelimeler ve kategori dışı kelimeler değerlendirilir. Test frontal lob lezyonunun varlığını göstermek için de kullanılır.

*Leksikal Akıcılık Testi (K - A - S) (COWAT test):* Karmaşık dikkat ve dil işlevlerini değerlendiren bu testte katılımcıdan 60 sn boyunca belirli bir harf ile başlayan kelimeler (fonolojik, K-A-S harfleri ile başlayan kelimeler gibi) ile bir kelime listesi oluşturması istenir. Oluşturulan kelime listesindeki kelime sayısı,



persevere edilen kelimeler ve kategori dışı kelimeler değerlendirilir. Test frontal lob lezyonunun varlığını göstermek için de kullanılır.

### ***Motor Fonksiyonlar:***

*9 hole peg test (9-Delikli Çivi Testi (9hpt):* El parmaklarının motor koordinasyonunu değerlendiren bu testte 9 adet tahta çivi önce tahtadaki deliklere yerleştirilir, ardından tek tek hepsi geri çıkarılır. İşlem süresi bir kronometre ile kaydedilir ve test her iki el için 2 defa yapılarak her birinin ortalaması hesaplanarak işlem süresi elde edilir. 9 delikli çivi testi motor aktivite yanısıra pratik ve intansiyonel süreçler gibi bilişsel işlevlerin de rol aldığı ince motor hareketleri değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Motor defisit olmaksızın bu işlemin yapılması için geçen sürenin uzun olması hareketi planlanma, programlama için gerekli olan frontal, parietal korteksler ile bazal ganglionların rol aldığı bilişsel süreçlerde sorun olduğunu gösterir.

### ***Yüksek Kortikal Fonksiyonlar:***

*WAIS Soyut Düşünme Alt Testi:* “Portakal - Muz”, “Pantolon -Gömlek”, “Balta - Testere” gibi itemler arasındaki benzerliklerin sorgulanması esasına dayanan test soyut düşünme yeteneği değerlendirir. Maksimum alınabilecek puan 26’dır.

*WAIS Yargılama Alt Testi:*“Eğer bir sokakta üzeri pullu, adresi yazılmış ve ağzı kapatılmış bir zarf bulsanız ne yapmanız gerekir?” “Kötü arkadaştan niçin sakınmalıyız?” Bir sinemada duman ve ateş çıktığını görseniz ne yapmanız gerekir?” gibi sorular üzerinden katılımcıların muhakeme yeteneği değerlendirilir. Maksimum alınabilecek puan 26’dır.

*KMDT Hesaplama Alt Testi:* Kısa mental durum testinde yer alan 5x13, 65-7, 58/2, 29+11 işlemlerini katılımcıların zihinden yapması esasına dayanan test hesaplama yeteneğini değerlendirir. Maksimum alınabilecek puan 8’dir.

### ***Manyetik Rezonans Görüntüleme:***

Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların DPÜTF EÇEAH’de Aralık 2015-Mart 2016 tarihleri arasında çekilen MRG’leri değerlendirildi. Olguların beyin manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) 1.5 T GE Excite (GE Healthcare

Technologies, Waukesha, WI, USA) MRG cihazı ile elde olunmuş, standart 8 kanallı kafa koil kullanılmıştır. Sekans özellikleri şu şekildedir; aksial planda T1 ağırlıklı (TR/TE 600/14), T2 ağırlıklı (TR/TE 5400/99) ve FLAIR imajlar (TR/TE/TI 9000/110/2100), sagittal-koronal planda T2 ağırlıklı imajlar. Matrix 256×256, FOV 22 veya 24 cm, kesit kalınlığı 5 mm, kesit aralığı 1 mm.

Ölçümler manüel olarak hastane otomasyon sistemi (Siso Viewer - V2.9) üzerinden ve nöroradyoloji uzmanı ile birlikte yapıldı.

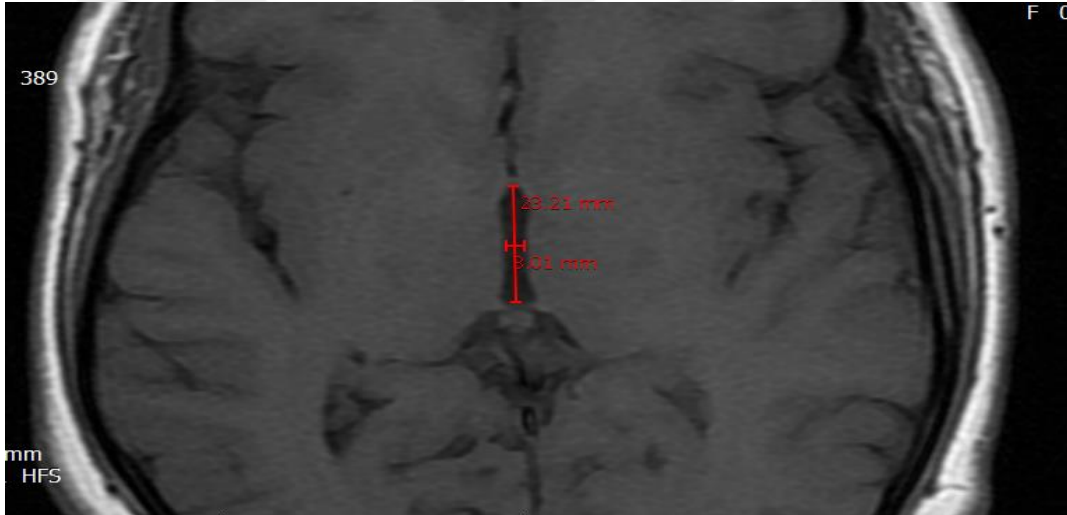
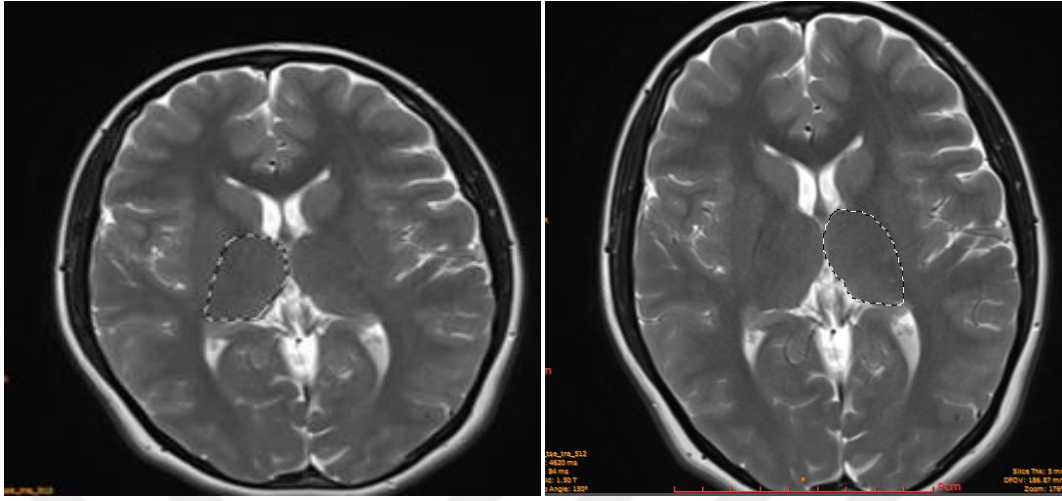
3. ventrikül genişliği lineer belirteçler içinde kesitsel çalışmalarda beyin parankimal fraksiyonu ile en iyi korelasyon gösteren belirteç olup tüm beyin atrofisi (serebral atrofi) veya santral atrofiyi değerlendirmekte kullanılmaktadır<sup>98</sup>. Buna paralel olarak 3. ventrikül genişliği neokortikal volüm ile ilişkili olup kognisyon için önemli bir belirteçtir<sup>132</sup>. Yine 3. ventrikül genişliği lateral duvarlarını yapan dorsomedial talamik nükleus başta olmak üzere talamusun selektif atrofisini temsil edebilir ve umulanın aksine birçok nöropsikolojik test ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. Biz de çalışmamızda serebral atrofiyi değerlendirmek için 3. ventrikül genişliğini kullandık. 3. ventrikülün en iyi görüldüğü T1 ağırlıklı aksiyel kesitte 3. ventrikülün uzun aksı boyunca interhemisferik fissüre paralel çizilen çizginin orta hattına dik çizilen 2. bir hattın uzunluğunun ölçülmesi ile 3. ventrikül genişliği hesaplandı. Martin Müller ve arkadaşlarının 70 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile 54 RRMS'li olgudan oluşan grubunu karşılaştırdığı bir çalışmada kontrol grubunda 3. ventrikülün normal genişliğinin üst sınırı ortalama değere 2 SD eklenmesi ile 5,06 mm olarak belirlenmiştir ve bu değer çalışmada kesme değeri olarak kullanılmıştır<sup>143</sup>. Türkiye'den ise Pınar Karakaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kadınlarda 3. ventrikül genişliği  $3,79\pm 0,85$  mm iken erkeklerde ise  $4,12\pm 0,94$  mm olarak belirlenmiştir. Yani ortalama değere 2 SD eklendiğinde üst sınır kadınlar için 4,64 mm erkekler için ise 5,06 mm olarak tespit edilmiştir<sup>144</sup>. Biz de çalışmamızda 3. ventrikül genişliğinin 0,5 cm üzerinde olması durumunu serebral atrofi ile uyumlu olarak değerlendirdik.

T1 veya T2 ağırlıklı görüntüler üzerinden mid-sagittal görüntülenen korpus kallosumun alanı manuel olarak çevresinin çizilmesini takiben elde edildi.

Talamik atrofiyi değerlendirmek için gerekli ölçümler, T2 aksiyel ağırlıklı görüntüler üzerinden foramen monro seviyesinden talamusun çevresinin manuel olarak çizilmesini takiben alanı elde edildi.



**Şekil 1: Talamus Alanı, 3. Ventrikül genişliği ve Korpus kallosum alanı Ölçümleri**



### **İstatistiksel analiz:**

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için ise, iki bağımsız grup arasında Student’s T Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## **4.BULGULAR:**

Araştırma kapsamında toplam 59 birey incelendi. İncelenen bireylerin yaş ortalaması  $34,31\pm 7,80$  (min:20-maks:50) yıl olup %78,0’ı kadın, %22,0’ı erkekti.

İncelenen 59 bireyden 36’sı (%61,0) DPÜTF, EÇEAH, Nöroloji Anabilim Dalı’nda takipli son 3 ay içinde MRG yapılan revize 2010 McDonald kriterlerine göre RRMS tanısı alan hastalardan oluşuyordu ve “hasta grubu” olarak adlandırıldı. Geriye kalan 23’ü (%39,0) ise son 3 ay içinde baş ağrısı nedeniyle nöroloji polikliniğine başvuran, klinik değerlendirmeyi ve bilişsel testleri etkileyebilecek nörolojik hastalık, major psikiyatrik bozukluk, şiddetli depresyon, antipsikotik ve kronik alkol kullanım öyküsü olmayan ve son 3 ay içine çekilmiş MRG’leri ve nörolojik muayeneleri normal saptanan sağlıklı ve gönüllü bireylerden oluşuyordu ve “kontrol grubu” olarak adlandırıldı. Hasta ve kontrol grupları çalışma grupları olarak kabul edildi.

Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 4’te sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının yaşları, cinsiyetleri ve eğitim süreleri ile Beck Depresyon Skorları ve el tercihleri benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4, Şekil 2,3).

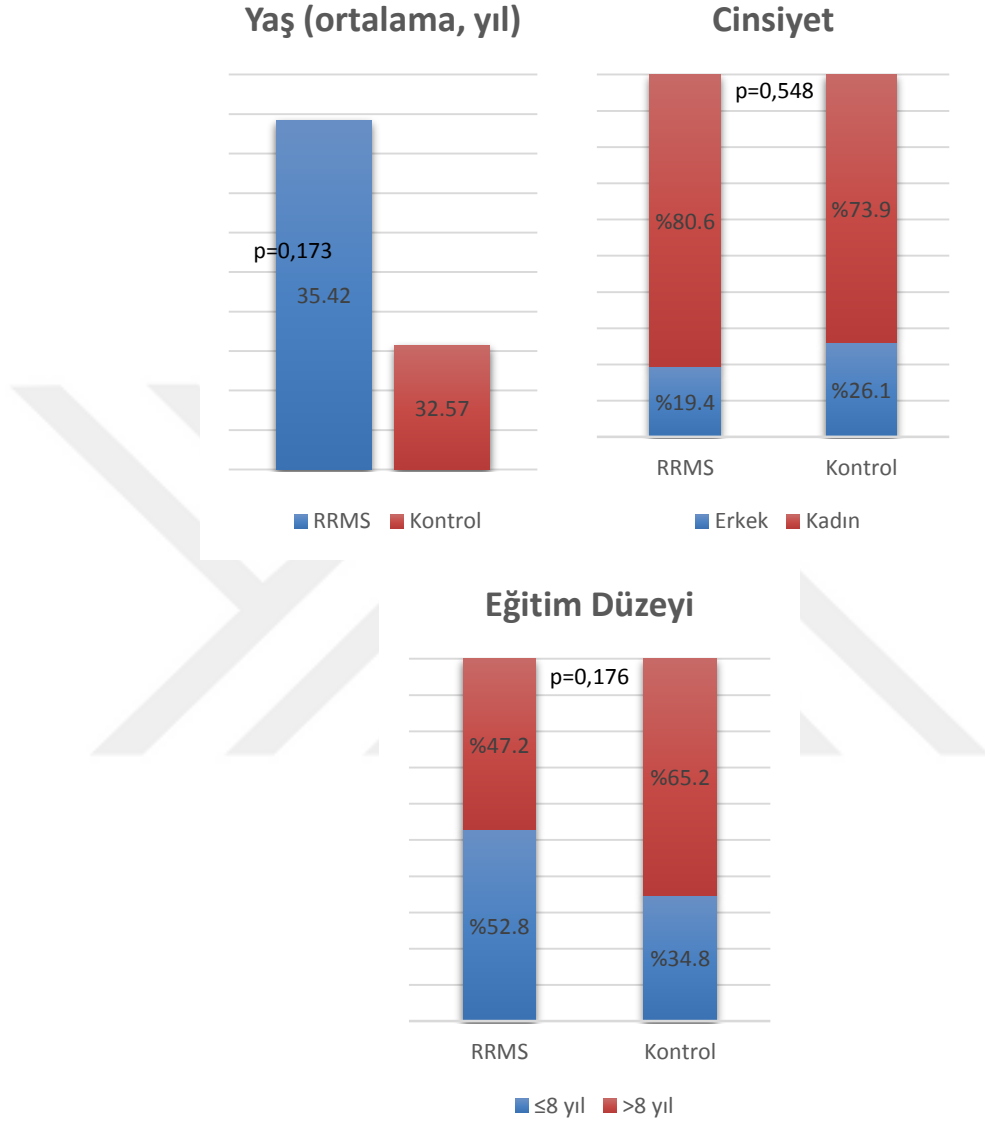
Ayrıca hasta grubunda yer alanlar ortanca 2 (0,5-16) yıldır RRMS hastasıyken hastalık şiddetini değerlendiren Expanded Disability Status Scale (EDSS) skoru medyan değeri 2 (0-8)'ydi (Tablo 4, Şekil 4).

**Tablo 4.** Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerin Dağılımı

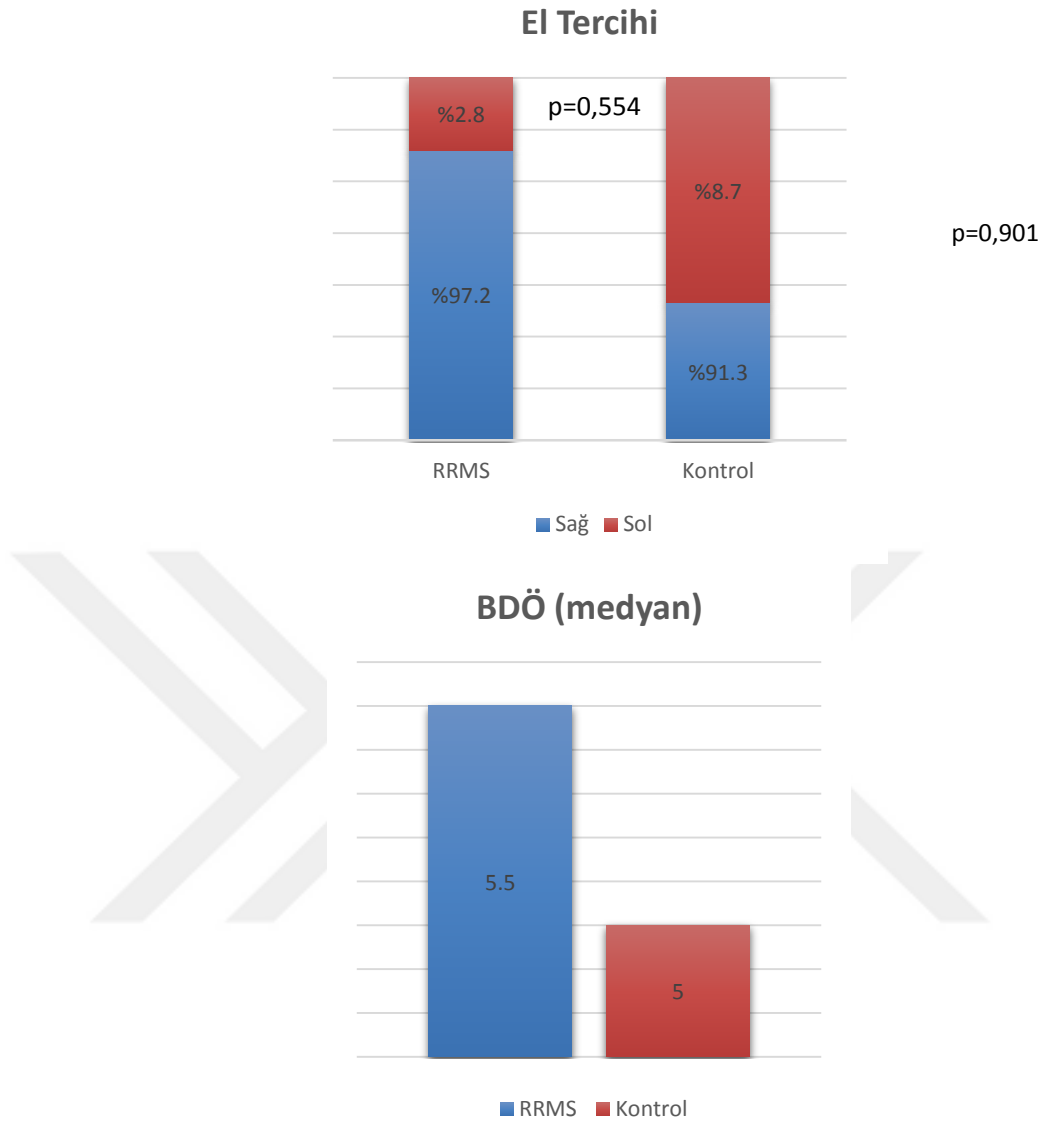
	Hasta (n=36)	Kontrol (n=23)	p
<b>Yaş (yıl), <math>\bar{X}\pm S</math></b>	35,42±7,91	32,57±7,45	0,173 <sup>a</sup>
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Kadın	29 (80,6)	17 (73,9)	0,548
Erkek	7 (19,4)	6 (26,1)	
<b>Eğitim Yılı, n (%)</b>			
≤8 yıl	19 (52,8)	8 (34,8)	0,176
>8 yıl	17 (47,2)	15 (65,2)	
<b>Hastalık Süresi (yıl), medyan (min-maks)</b>	2 (0,5-16)	-----	-----
<b>Hastalık Şiddeti (EDSS), medyan (min-maks)</b>	2 (0-8)	-----	-----
<b>Beck Depresyon Ölçeği, medyan (min-maks)</b>	5,5 (0-17)	5 (0-19)	0,901 <sup>b</sup>
<b>El Tercihi</b>			
Sağ	35 (97,2)	21 (91,3)	0,554 <sup>c</sup>
Sol	1 (2,8)	2 (8,7)	

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standard sapma; %: Sütun yüzdesi;

aStudent's T Testi, bMann-Whitney U Testi; cFisher'in Kesin Testi

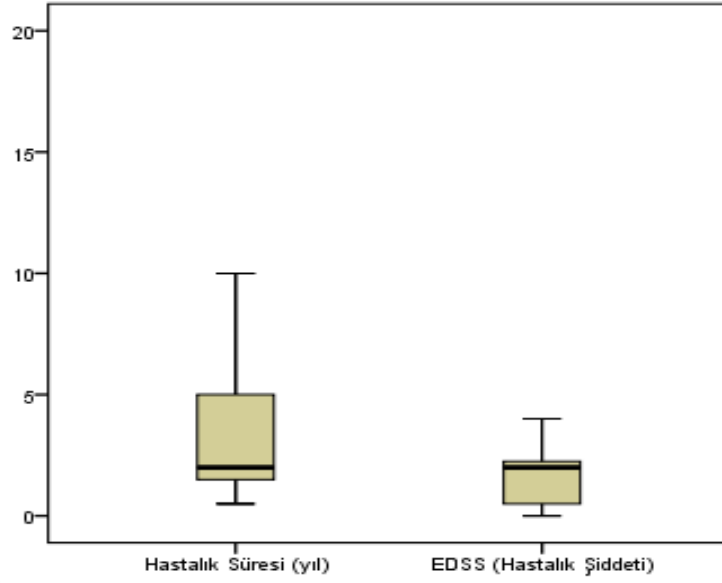


**Şekil 2.** Çalışma Grupları Arasında Yaşın, Cinsiyetin ve Eğitim Düzeyinin Dağılımı



**Şekil 3.** Çalışma Grupları Arasında El Tercihi ve Beck Depresyon Ölçeği Skorunun Dağılımı





**Şekil 4.** RRMS Hastalarının Hastalık Süresi ve Şiddeti

Çalışma grupları arasında nöropsikolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı Tablo 5’te sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenenlerden hasta ve kontrol grubunda yer alanlar arasında MMSE, Öktem SBST-uzun süreli bellek toplam, WMS-GB-uzun süreli bellek toplam ile PASAT skorları, Stroop Test-2 ve Stroop Test-3, İz sürme testi-A ve İz sürme testi-B, dominant ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). RRMS tanılı hastaların MMSE, Öktem SBST-uzun süreli bellek toplam, WMS-GB-uzun süreli bellek toplam ve PASAT skorları kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerden anlamlı olarak düşükken Stroop Test-2 ve Stroop Test-3, İz sürme testi-A ve İz sürme testi-B, dominant ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri anlamlı olarak yüksekti (Tablo 5).

Diğer taraftan hasta ve kontrol grubunda yer alanların DRZT-işitsel ve görsel modalite süreleri, sayı menzili ve Corsi block testinin ileri/geri/toplam menzil skorları ile ileri ve geri menzil arasındaki farkın 2 den fazla olduğu olgu sayısı, Öktem SBST anlık bellek, Öktem SBST uzun süreli bellek serbest hatırlama, Öktem SBST uzun süreli bellek recognition, WMS-GB anlık bellek, WMS-GB uzun süreli bellek serbest hatırlama, WMS-GB uzun süreli bellek recognition, WMS-MB anlık bellek ve WMS-MB uzun süreli bellek toplam, Benton yüz tanıma testi, çizgi yönünü

belirleme testi, kp çizim testi, Boston adlandırma testi, Saat izim testi skorları ile, Stroop-1 ve Stroop-4 süreleri, Stroop 1,2,3 ve 4 ‘n hata ve düzeltme skorları, verbal ve leksikal akıcılık testi, WAİS soyut düşünme ve yargılama testleri ile KMDT-hesaplama skorları benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).



**Tablo 5.** Çalışma Grupları Arasında Nöropsikolojik Değerlendirme Sonuçlarının Dağılımı

	Hasta (n=36)	Kontrol (n=23)	P
	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
<b>Genel Kognitif Tarama</b>			
MMSE	27,44±1,80	28,30±1,55	<b>0,046<sup>b</sup></b>
<b>Reaksiyon Zamanı</b>			
DRZT-İşitsel Modalite (sn)	0,44±0,10	0,40±0,11	0,054 <sup>b</sup>
DRZT-Görsel Modalite(sn)	0,36±0,08	0,34±0,04	0,779 <sup>b</sup>
<b>Dikkat</b>			
Sayı Menzili Testi (DigitSpanTest)	9,22±1,91	9,61±2,10	0,484 <sup>b</sup>
İleri-Geri Farkı≤2, n (%)	33 (91,7)	22 (95,7)	1,000 <sup>c</sup>
İleri-Geri Farkı>2, n (%)	3 (8,3)	1 (4,3)	
Corsi Block Testi	11,14±1,59	11,09±1,24	0,895 <sup>a</sup>
İleri-Geri Farkı≤2, n (%)	33 (91,7)	23 (100)	0,274 <sup>c</sup>
İleri-Geri Farkı>2, n (%)	3 (8,3)	0	
<b>Bellek</b>			
Öktem SBST-Anlık Bellek	112,81±20,15	120,13±14,18	0,214 <sup>b</sup>
Öktem SBST-Serbest Hatırlama	12,11±2,90	12,78±1,91	0,607 <sup>b</sup>
Öktem SBST-Recognition	2,42±2,23	2,22±1,91	0,994 <sup>b</sup>
Öktem SBST-Uzun Süreli Bellek Toplam	14,53±1,42	15,00±0	<b>0,016<sup>b</sup></b>
WMS-GB-Anlık Bellek	9,36±3,30	10,09±2,73	0,406 <sup>b</sup>
WMS-GB-Serbest Hatırlama	7,50±3,74	8,91±3,19	0,111 <sup>b</sup>
WMS-GB-Recognition	2,86±2,71	4,00±3,38	0,193 <sup>b</sup>
WMS-GB-Uzun Süreli Bellek Toplam	10,36±4,01	12,91±1,99	<b>0,010<sup>b</sup></b>
WMS-MB-Anlık	6,53±3,31	8,00±2,52	0,074 <sup>a</sup>
WMS-MB-Uzun Süreli Bellek Toplam	4,92±3,41	6,39±2,41	0,076 <sup>a</sup>
<b>Çalışma Hafızası</b>			
PASAT	33,92±12,61	42,87±11,45	<b>0,011<sup>b</sup></b>
<b>Vizospasyal Algılama Ve Konstrüksiyon</b>			
Benton Yüz Tanıma Testi	41,31±4,28	42,52±3,46	0,292 <sup>b</sup>
Çizgi Yönünü Belirleme Testi	19,53±5,91	21,65±4,88	0,156 <sup>a</sup>
Küp Çizim Testi	4,44±0,77	4,57±0,73	0,522 <sup>b</sup>
<b>Dil İşlevleri</b>			
Boston Adlandırma Testi	29,03±1,40	29,48±0,90	0,197 <sup>b</sup>
<b>Frontal (Yönetici) İşlevler</b>			
Saat Çizim Testi	3,81±0,52	4,00±0	0,064 <sup>b</sup>
Stroop Testi-1 (sn)	9,89±3,40	8,43±0,99	0,078 <sup>b</sup>
Stroop Testi-2 (sn)	12,33±3,26	10,39±1,92	<b>0,006<sup>b</sup></b>
Stroop Testi-3 (sn)	16,89±4,63	14,17±3,61	<b>0,011<sup>b</sup></b>
Stroop Testi-4 (sn)	24,25±7,36	24,13±6,94	0,938 <sup>b</sup>
İz Sürme Testi-A (sn)	41,28±21,21	30,43±13,21	<b>0,021<sup>b</sup></b>
İz Sürme Testi-B (sn)	105,29±51,04	76,04±31,95	<b>0,010<sup>b</sup></b>
Verbal Akıcılık Testi (hayvan)	21,31±4,84	22,35±5,91	0,463 <sup>a</sup>
Leksikal Akıcılık Testi	12,81±5,49	13,13±5,14	0,797 <sup>b</sup>
<b>Motor Fonksiyonlar</b>			
9 Delikli Çivi Testi-Dominant (sn)	16,97±2,74	15,52±1,44	<b>0,029<sup>b</sup></b>
9 Delikli Çivi Testi-Non-Dominant (sn)	19,14±2,68	16,57±0,99	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>Yüksek Kortikal Fonksiyonlar</b>			
WAİS-Soyut Düşünme	15,86±4,34	16,00±3,84	0,888 <sup>b</sup>
WAİS-Yargılama	14,31±3,42	14,87±3,88	0,553 <sup>b</sup>
KMDT-Hesaplama	5,89±2,02	6,43±2,08	0,231 <sup>b</sup>

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standard sapma; MMSE: Mini-mental test; DRZT: Delphifor<sup>®</sup> un reaksiyon zamanı testi; SBST: Sözel bellek süreçleri testi; WMS-GB: Wechsler Memory Scale-Görsel Bellek; WMS-MB: Wechsler Memory Scale-Mantıksal Bellek; PASAT: Pacet Auditory Serial Addition Test; KMDT: Kısa mental durum testi  
aStudent's T Testi, bMann-Whitney U Testi; cFisher'in Kesin Testi

Çalışma grupları arasında MRG’de yapılan ölçümlerin dağılımı Tablo 6’da sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen hasta ve kontrol grubu arasında sol ve sağ talamus ve korpus kallosum alanları ile 3. ventrikül genişliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). RRMS hastalarının sol ve sağ talamus ile korpus kallosum alanı kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerden anlamlı olarak düşükken 3. ventrikül genişliği anlamlı olarak yüksekti (Tablo 6).

Ayrıca 3. ventrikül genişliği 0,5 cm’den büyük olanlarda serebral atrofının olduğu kabul edildi. Buna göre RRMS hastalarının %30,6’sında serebral atrofi bulunurken kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin %4,3’ünde serebral atrofi mevcuttu. Çalışma grupları arasında serebral atrofi bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). RRMS hastaları içinde serebral atrofi olanların yüzdesi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 6).

**Tablo 6.** Çalışma Grupları Arasında MRG’de Yapılan Ölçümlerin Dağılımı

	Hasta (n=36)	Kontrol (n=23)	P
<b>MRG Ölçüm Sonuçları</b>			
Sol Talamus Alanı (cm <sup>2</sup> ), $\bar{X}\pm S$	5,13±0,79	6,02±0,73	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Sağ Talamus Alanı (cm <sup>2</sup> ), $\bar{X}\pm S$	5,17±0,78	6,08±0,68	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Korpus Kallosum (cm <sup>2</sup> ), $\bar{X}\pm S$	5,46±1,02	6,06±0,70	<b>0,017<sup>a</sup></b>
3. Ventrikül Genişliği (cm), $\bar{X}\pm S$	0,42±0,23	0,27±0,14	<b>0,006<sup>b</sup></b>
Serebral Atrofi Yok ( $\leq 0,5$ cm), n (%)	25 (69,4)	22 (95,7)	<b>0,019<sup>c</sup></b>
Serebral Atrofi Var ( $>0,5$ cm), n (%)	11 (30,6)	1 (4,3)	

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standard sapma

aStudent’s T Testi, bMann-Whitney U Testi; cFisher’in Kesin Testi

RRMS hastalarından serebral atrofisi olan ve olmayanlar arasında nöropsikolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı Tablo 7’de sunulmuştur.

Serebral atrofisi olan RRMS hastaları ile olmayanlar arasında WMS-GB anlık bellek skoru, İz sürme testi-B ve dominant el 9 delikli çivi testi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p<0,05$ ), diğer nöropsikiyatrik

değerlendirme testleri benzerdi ( $p>0,05$ ). Serebral atrofisi olan RRMS hastalarının WMS-GB anlık bellek skoru serebral atrofisi olmayanlardan anlamlı olarak düşükken İz sürme testi-B ve dominant el 9 delikli çivi testi süreleri anlamlı olarak yüksekti (Tablo 7).



**Tablo 7.** RRMS Hastalarından Serebral Atrofisi Olan ve Olmayanlar Arasında Nöropsikolojik Değerlendirme Sonuçlarının Dağılımı

RRMS Hastaları (n=36)	Serebral Atrofi Yok	Serebral Atrofi Var	p*
	(n=25)	(n=11)	
	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
<b>Beck Depresyon Ölçeği</b>	7,00±5,17	7,36±4,92	0,839
<b>Genel Kognitif Tarama</b>			
MMSE	27,64±1,60	27,00±2,19	0,498
<b>Reaksiyon Zamanı</b>			
DRZT-İşitsel Modalite (sn)	0,45±0,10	0,42±0,10	0,308
DRZT-Görsel Modalite(sn)	0,35±0,07	0,37±0,09	0,813
<b>Dikkat</b>			
Sayı Menzili Testi (DigitSpanTest)	9,44±2,02	8,73±1,62	0,324
İleri-Geri Farkı≤2, n (%)	23 (92,0)	10 (90,9)	1,000 <sup>c</sup>
İleri-Geri Farkı>2, n (%)	2 (8,0)	1 (9,1)	
Corsi Block Testi	11,48±1,45	10,36±1,69	0,115
İleri-Geri Farkı≤2, n (%)	24 (96,0)	9 (81,8)	0,216 <sup>c</sup>
İleri-Geri Farkı>2, n (%)	1 (4,0)	2 (18,2)	
<b>Bellek</b>			
Öktem SBST-Anlık Bellek	117,48±14,88	102,18±26,66	0,074
Öktem SBST-Serbest Hatırlama	12,76±2,28	10,64±3,67	0,074
Öktem SBST-Recognition	2,12±2,22	3,09±2,21	0,183
Öktem SBST-Uzun Süreli Bellek Toplam	14,88±0,33	13,73±2,41	0,093
WMS-GB-Anlık Bellek	10,08±2,60	7,73±4,20	<b>0,045</b>
WMS-GB-Serbest Hatırlama	8,08±3,15	6,18±4,75	0,207
WMS-GB-Recognition	3,04±2,48	2,45±3,27	0,324
WMS-GB-Uzun Süreli Bellek Toplam	11,12±3,10	8,64±5,33	0,247
WMS-MB-Anlık Bellek	6,52±3,28	6,55±3,53	0,973
WMS-MB-Uzun Süreli Bellek Toplam	4,96±3,17	4,82±4,07	0,866
<b>Çalışma Hafızası</b>			
PASAT	35,16±12,70	31,09±12,51	0,456
<b>Vizospasyal Algılama Ve Konstrüksiyon</b>			
Benton Yüz Tanıma Testi	42,12±4,01	39,45±4,46	0,115
Çizgi Yönünü Belirleme Testi	20,44±5,69	17,45±6,12	0,172
Küp Çizim Testi	4,52±0,71	4,27±0,90	0,520
<b>Dil İşlevleri</b>			
Boston Adlandırma Testi	29,12±1,45	28,82±1,33	0,456
<b>Frontal (Yönetici) İşlevler</b>			
Saat Çizim Testi	3,76±0,60	3,91±0,30	0,735
Stroop Testi-1 (sn)	9,32±2,39	11,18±4,90	0,220
Stroop Testi-2 (sn)	11,76±2,49	13,64±4,43	0,308
Stroop Testi-3 (sn)	16,16±3,86	18,55±5,92	0,396
Stroop Testi-4 (sn)	24,12±6,54	24,55±9,31	0,919
İz Sürme Testi-A (sn)	36,64±16,45	51,82±27,38	0,100
İz Sürme Testi-B (sn)	92,50±41,26	133,18±60,79	<b>0,047</b>
Verbal Akıcılık Testi (hayvan)	21,24±5,13	21,45±4,32	0,735
Leksikal Akıcılık Testi	13,04±5,65	12,27±5,33	0,839
<b>Motor Fonksiyonlar</b>			
9 Delikli Çivi Testi-Dominant (sn)	16,35±2,85	18,27±2,01	<b>0,012</b>
9 Delikli Çivi Testi-Non-Dominant (sn)	18,67±2,87	20,18±1,94	0,092
<b>Yüksek Kortikal Fonksiyonlar</b>			
WAİS-Soyut Düşünme	16,28±4,52	14,91±3,94	0,276
WAİS-Yargılama	14,24±3,48	14,45±3,45	0,919
KMDT-Hesaplama	5,92±2,12	5,82±1,89	0,813

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standard sapma; MMSE: Mini-mental test; DRZT: Delphifor'un reaksiyon zamanı testi; SBST: Sözel bellek süreçleri testi; WMS-GB: Wechsler Memory Scale-Görsel Bellek; WMS-MB: Wechsler Memory Scale-Mantıksal Bellek; PASAT: Pacet Auditory Serial Addition Test; KMDT: Kısa mental durum testi

\*Mann-Whitney U Testi; <sup>c</sup>Fisher'In Kesin Testi

RRMS hastalarının eğitim düzeyleri ile nöropsikolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı Tablo 8’de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen RRMS hastalarından eğitim yılı 8 yıl ve daha az olanlarla 8 yıldan daha fazla olanlar arasında MMSE skoru, DRZT görsel modalite süresi, sayı menzili testi, Corsi block testi, Öktem SBST anlık bellek, WMS-GB anlık bellek, WMS-GB uzun süreli bellek serbest hatırlama, WMS-GB uzun süreli bellek toplam, WMS-MS anlık bellek, WMS-MB uzun süreli bellek toplam, PASAT, Benton yüz tanıma testi, çizgi yönünü belirleme testi, küp çizim testi, Boston adlandırma testi skorları, Stroop testi-3, İz sürme testi-A ve İz sürme testi-B süreleri, verbal ve leksikal akıcılık testi, WAİS soyut düşünme, WAİS yargılama ve KMDT testi skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Eğitim süresi 8 yıldan daha uzun olan RRMS hastalarının MMSE, sayı menzili testi, Corsi block testi, Öktem SBST anlık bellek, WMS-GB anlık bellek, WMS-GB uzun süreli bellek serbest hatırlama, WMS-GB uzun süreli bellek toplam, WMS-MS anlık bellek, WMS-MB uzun süreli bellek toplam, PASAT, Benton yüz tanıma testi, çizgi yönünü belirleme testi, küp çizim testi, Boston adlandırma testi, verbal ve leksikal akıcılık testi, WAİS soyut düşünme, WAİS yargılama ve KMDT testi skorları eğitim süresi 8 yıl ve daha az olan RRMS hastalarından anlamlı olarak yüksek iken DRZT görsel modalite, Stroop testi-3, İz sürme testi-A ve İz sürme testi-B süreleri anlamlı olarak düşüktü (Tablo 8).

Diğer taraftan RRMS hastalarının eğitim düzeyleri arasında Beck depresyon ölçeği skoru, DRZT işitsel modalite süresi, Öktem uzun süreli bellek serbest hatırlama, Öktem uzun süreli bellek recognition, Öktem uzun süreli bellek toplam, WMS-GB uzun süreli bellek recognition, saat çizim testi skorları, Stroop testi-1, Stroop testi-2, Stroop testi-4 ile dominant ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** RRMS Hastalarının Eğitim Düzeyleri Nöropsikolojik Değerlendirme Sonuçlarının Dağılımı

RRMS Hastaları (n=36)	Eğitim Yılı≤8 Yıl	Eğitim Yılı>8 Yıl	p*
	(n=19)	(n=17)	
	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
<b>Beck Depresyon Ölçeği</b>	7,26±5,14	6,94±5,06	0,851
<b>Genel Kognitif Tarama</b>			
MMSE	26,79±1,62	28,18±1,74	<b>0,011</b>
<b>Reaksiyon Zamanı</b>			
DRZT-İşitsel Modalite (sn)	0,46±0,10	0,41±0,11	0,061
DRZT-Görsel Modalite(sn)	0,38±0,09	0,33±0,05	<b>0,042</b>
<b>Dikkat</b>			
Sayı Menzili Testi (DigitSpan Test)	8,26±1,05	10,29±2,11	<b>0,003</b>
İleri-Geri Farkı≤2, n (%)	18 (94,7)	15 (88,2)	0,593 <sup>c</sup>
İleri-Geri Farkı>2, n (%)	1 (5,3)	2 (11,8)	
Corsi Block Testi	10,53±1,31	11,82±1,63	<b>0,030</b>
İleri-Geri Farkı≤2, n (%)	17 (89,5)	16 (94,1)	1,000 <sup>c</sup>
İleri-Geri Farkı>2, n (%)	2 (10,5)	1 (5,9)	
<b>Bellek</b>			
Öktem SBST-Anlık Bellek	108,42±17,36	117,71±22,38	<b>0,035</b>
Öktem SBST-Serbest Hatırlama	11,63±2,61	12,65±3,18	0,121
Öktem SBST-Recognition	2,89±2,51	1,88±1,80	0,219
Öktem SBST-Uzun Süreli Bellek Toplam	14,53±0,77	14,53±1,94	0,146
WMS-GB-Anlık Bellek	7,74±2,49	11,18±3,19	<b>&lt;0,001</b>
WMS-GB-Serbest Hatırlama	5,16±2,09	10,12±3,46	<b>&lt;0,001</b>
WMS-GB-Recognition	3,53±3,13	2,12±1,96	0,208
WMS-GB-Uzun Süreli Bellek Toplam	8,68±3,70	12,24±3,56	<b>0,002</b>
WMS-MB-Anlık Bellek	4,84±2,52	8,41±3,10	<b>0,001</b>
WMS-MB-Uzun Süreli Bellek Toplam	2,79±2,30	7,29±2,84	<b>&lt;0,001</b>
<b>Çalışma Hafızası</b>			
PASAT	27,00±7,92	41,65±12,52	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vizospasyal Algılama Ve Konstrüksiyon</b>			
Benton Yüz Tanıma Testi	39,63±4,74	43,18±2,77	<b>0,009</b>
Çizgi Yönünü Belirleme Testi	17,11±5,66	22,24±5,06	<b>0,008</b>
Küp Çizim Testi	4,16±0,83	4,76±0,56	<b>0,033</b>
<b>Dil İşlevleri</b>			
Boston Adlandırma Testi	28,37±1,64	29,76±0,44	<b>0,003</b>
<b>Frontal (Yönetici) İşlevler</b>			
Saat Çizim Testi	3,74±0,65	3,88±0,33	0,802
Stroop Testi-1 (sn)	10,63±4,17	9,06±2,08	0,244
Stroop Testi-2 (sn)	13,05±3,86	11,53±2,27	0,300
Stroop Testi-3 (sn)	18,79±4,66	14,76±3,67	<b>0,003</b>
Stroop Testi-4 (sn)	26,63±8,33	21,59±5,11	0,071
İz Sürme Testi-A (sn)	51,84±23,12	29,47±10,13	<b>&lt;0,001</b>
İz Sürme Testi-B (sn)	129,61±45,75	79,53±44,08	<b>&lt;0,001</b>
Verbal Akıcılık Testi (hayvan)	18,89±3,49	24,00±4,78	<b>0,001</b>
Leksikal Akıcılık Testi	9,37±3,50	16,65±4,74	<b>&lt;0,001</b>
<b>Motor Fonksiyonlar</b>			
9 Delikli Çivi Testi-Dominant (sn)	17,37±3,02	16,47±2,33	0,493
9 Delikli Çivi Testi-Non-Dominant (sn)	18,89±2,60	19,44±2,83	0,589
<b>Yüksek Kortikal Fonksiyonlar</b>			
WAİS-Soyut Düşünme	13,74±4,12	18,24±3,29	<b>0,001</b>
WAİS-Yargılama	12,68±3,09	16,12±2,87	<b>0,002</b>
KMDT-Hesaplama	4,74±1,91	7,18±1,24	<b>&lt;0,001</b>

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standard sapma; MMSE: Mini-mental test; DRZT: Delphifor'un reaksiyon zamanı testi; SBST: Sözel bellek süreçleri testi; WMS-GB: Wechsler Memory Scale-Görsel Bellek; WMS-MB: Wechsler Memory Scale-Mantıksal Bellek; PASAT: Pacet Auditory Serial Addition Test; KMDT: Kısa mental durum testi

\*Mann-Whitney U Testi



Çalışma gruplarında, eğitim yılı ve serebral atrofi durumuna göre stroop-2, stroop-3 ve stroop-4 hata ve düzeltme skorlarının dağılımı Tablo 9’da sunulmuştur.

Hasta ve kontrol grupları arasında Stroop-2, Stroop-3 ve Stroop-4 testi hata ve düzeltme faktör skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

Ayrıca hasta grubunda yer alan RRMS hastalarının eğitim yılları arasında ve serebral atrofi durumları arasında Stroop-2, Stroop-3 ve Stroop-4 testi hata ve düzeltme skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9). Diğer taraftan araştırma kapsamında incelenen tüm hastaların Stroop-1 Testi, hata ve düzeltme skorları “0” (sıfır)’dı.

**Tablo 9.**Çalışma Gruplarına, Eğitim Yılı ve Serebral Atrofi Durumuna Göre Stroop-2, Stroop-3 ve Stroop-4 Test Skorlarının Dağılımı

	n	Stroop-2		Stroop-3		Stroop-4	
		Hata $\bar{X}\pm S$ Medyan (min-maks)	Düzeltilme $\bar{X}\pm S$ Medyan (min-maks)	Hata $\bar{X}\pm S$ Medyan (min-maks)	Düzeltilme $\bar{X}\pm S$ Medyan (min-maks)	Hata $\bar{X}\pm S$ Medyan (min-maks)	Düzeltilme $\bar{X}\pm S$ Medyan (min-maks)
<b>Grup</b>							
Hasta	36	0,11±0,40 0 (0-2)	0,33±0,72 0 (0-2)	0,08±0,37 0 (0-2)	0,25±0,60 0 (0-2)	0,53±0,94 0 (0-3)	1,00±1,10 1 (0-5)
Kontrol	23	0,04±0,21 0 (0-1)	0,17±0,49 0 (0-2)	0,04±0,21 0(0-1)	0,13±0,34 0 (0-1)	0,96±1,46 0(0-6)	1,09±1,50 0 (0-5)
	<i>p</i>	0,544	0,468	0,822	0,628	0,166	0,686
<b>Eğitim Yılı</b>							
≤8 yıl	19	0,11±0,32 0 (0-1)	0,21±0,54 0 (0-2)	0,16±0,50 0 (0-2)	0,32±0,67 0 (0-2)	0,84±1,12 0 (0-3)	1,11±1,29 1 (0-5)
>8 yıl	17	0,12±0,49 0 (0-2)	0,47±0,88 0 (0-2)	0±0 0 (0-0)	0,18±0,53 0 (0-2)	0,18±0,53 0 (0-2)	0,88±0,86 1 (0-2)
	<i>p</i>	0,851	0,616	0,594	0,639	0,100	0,827
<b>Serebral Atrofi</b>							
Yok	25	0,08±0,28 0 (0-1)	0,16±0,47 0 (0-2)	0,04±0,20 0 (0-1)	0,20±0,50 0 (0-2)	0,60±0,96 0 (0-3)	0,96±1,17 1 (0-5)
Var	11	0,18±0,60 0 (0-2)	0,73±1,01 0 (0-2)	0,18±0,60 0 (0-2)	0,36±0,81 0 (0-2)	0,36±0,92 0 (0-3)	1,09±0,941 (0-2)
	<i>p</i>	0,946	0,207	0,813	0,839	0,542	0,498

Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin eğitim düzeyleri ile nöropsikolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı Tablo 10'da sunulmuştur.

Araştırma dahil edilen sağlıklı bireylerin eğitim düzeyleri arasında MMSE skoru, DRZT görsel modalite süresi, Öktem SBST anlık bellek, Öktem uzun süreli bellek serbest hatırlama, Öktem uzun süreli bellek recognition, WMS-GB uzun süreli bellek serbest hatırlama, Stroop testi-4, İz sürme testi-A süreleri, verbal ve leksikal akıcılık testi ve WAİS soyut düşünme skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Eğitim süresi 8 yıldan daha uzun olan sağlıklı bireylerin MMSE, Öktem SBST anlık bellek, Öktem uzun süreli bellek serbest hatırlama, Öktem uzun süreli bellek recognition, WMS-GBuzun süreli bellek serbest hatırlama, verbal ve leksikal akıcılık testi ve WAİS soyut düşünme skorları eğitim süresi 8 yıl ve daha az olan sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksek iken DRZT görsel modalite, Stroop testi-4 ve İz sürme testi-A süreleri anlamlı olarak düşüktü (Tablo 10).

Diğer taraftan sağlıklı bireylerin eğitim düzeyleri arasında Beck depresyon ölçeği skoru, DRZT işitsel modalite süresi, sayı menzili testi, Corsi block testi, Öktem uzun süreli bellek toplam, WMS-GB anlık bellek, WMS-GBuzun süreli bellek recognition, WMS-GB uzun süreli bellek toplam, WMS-MS anlık bellek, WMS-MB uzun süreli bellek toplam, PASAT, Benton yüz tanıma testi, çizgi yönünü belirleme testi, küp çizim testi, Boston adlandırma testi, saat çizim testi skorları, Stroop testi-1, Stroop testi-2, Stroop testi-3 ve İz sürme testi-B ile dominant ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri, WAİS yargılama ve KMDT testi skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.**Kontrol Grubunda Yer Alan Sağlıklı Bireylerin Eğitim Düzeyleri Olmayanlar Arasında Nöropsikolojik Değerlendirme Sonuçlarının Dağılımı

Kontrol Grubu (n=23)	Eğitim Yılı≤8	Eğitim Yılı>8 Yıl	p*
	Yıl (n=8)	(n=15)	
	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
<b>Beck Depresyon Ölçeği</b>	10,38±5,95	6,13±6,21	0,149
<b>Genel Kognitif Tarama</b>			
MMSE	27,25±1,58	28,87±1,25	<b>0,023</b>
<b>Reaksiyon Zamanı</b>			
DRZT-İşitsel Modalite (sn)	0,47±0,14	0,42±0,05	0,065
DRZT-Görsel Modalite(sn)	0,37±0,05	0,26±0,03	<b>0,004</b>
<b>Dikkat</b>			
Sayı Menzili Testi (DigitSpanTest)	8,63±1,19	10,13±2,33	0,149
Corsi Block Testi	10,88±1,36	11,20±1,21	0,591
<b>Bellek</b>			
Öktem SBST-Anlık Bellek	107,50±11,84	126,87±10,29	<b>0,001</b>
Öktem SBST-Serbest Hatırlama	11,38±1,51	13,53±1,68	<b>0,002</b>
Öktem SBST-Recognition	3,63±1,51	1,47±1,68	<b>0,002</b>
Öktem SBST-Uzun Süreli Bellek Toplam	15,00±0	15,00±0	1,000
WMS-GB-Anlık Bellek	8,63±2,62	10,87±2,53	0,065
WMS-GB-Serbest Hatırlama	6,38±3,07	10,27±2,37	<b>0,003</b>
WMS-GB-Recognition	6,00±4,11	2,93±2,46	0,056
WMS-GB-Uzun Süreli Bellek Toplam	12,38±2,20	13,20±1,90	0,357
WMS-MB-Anlık	7,13±3,04	8,47±2,17	0,466
WMS-MB-Uzun Süreli Bellek Toplam	5,25±2,49	7,00±2,20	0,087
<b>Çalışma Hafızası</b>			
PASAT	37,75±12,33	45,60±10,35	0,131
<b>Vizospasyal Algılama Ve Konstrüksiyon</b>			
Benton Yüz Tanıma Testi	41,00±4,60	43,33±2,50	0,238
Çizgi Yönünü Belirleme Testi	19,75±4,89	22,67±4,72	0,190
Küp Çizim Testi	4,13±0,84	4,80±0,56	0,065
<b>Dil İşlevleri</b>			
Boston Adlandırma Testi	29,50±0,76	29,47±0,99	0,825
<b>Frontal (Yönetici) İşlevler</b>			
Saat Çizim Testi	4,00±0	4,00±0	1,000
Stroop Testi-1 (sn)	8,38±0,74	8,47±1,12	1,000
Stroop Testi-2 (sn)	10,38±1,77	10,40±2,06	0,875
Stroop Testi-3 (sn)	15,13±4,09	13,67±3,37	0,294
Stroop Testi-4 (sn)	28,13±6,92	22,00±6,15	<b>0,040</b>
İz Sürme Testi-A (sn)	39,88±10,76	25,40±11,76	<b>0,005</b>
İz Sürme Testi-B (sn)	92,63±41,03	67,20±22,84	0,056
Verbal Akıcılık Testi (hayvan)	18,00±5,61	24,67±4,76	<b>0,008</b>
Leksikal Akıcılık Testi	9,50±2,78	15,07±5,11	<b>0,005</b>
<b>Motor Fonksiyonlar</b>			
9 Delikli Çivi Testi-Dominant (sn)	15,38±1,60	15,60±1,40	0,548
9 Delikli Çivi Testi-Non-Dominant (sn)	16,88±0,99	16,40±0,99	0,294
<b>Yüksek Kortikal Fonksiyonlar</b>			
WAİS-Soyut Düşünme	12,50±3,21	17,87±2,70	<b>0,002</b>
WAİS-Yargılama	12,63±3,78	16,07±3,47	0,056
KMDT-Hesaplama	5,50±2,56	6,93±1,67	0,213

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standard sapma; MMSE: Mini-mental test; DRZT: Delphifor'un reaksiyon zamanı testi; SBST: Sözel bellek süreçleri testi; WMS-GB: Wechsler Memory Scale-Görsel Bellek; WMS-MB: Wechsler Memory Scale-Mantıksal Bellek; PASAT: Pacet Auditory Serial Addition Test; KMDT: Kısa mental durum testi

\*Mann-Whitney U Testi

RRMS hastalarının eğitim düzeyleri ile MRG’de yapılan ölçümlerin dağılımı Tablo 11’de sunulmuştur.

Eğitim yılı 8 yıl ve daha az olan RRMS hastaları ile 8 yıldan fazla olan RRMS hastaları arasında sağ ve sol talamus alanları ile korpus kallosum alanı ve 3. Ventrikül genişliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

Ayrıca eğitim yılları arasında serebral atrofi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** RRMS Hastalarının Eğitim Düzeyleri Arasında MRG’de Yapılan Ölçümlerin Dağılımı

RRMS Hastaları (n=36)	Eğitim Yılı≤8 Yıl	Eğitim Yılı>8	p*
	(n=19)	Yıl (n=17)	
	$\bar{X}\pm S$	$\bar{X}\pm S$	
<b>MRG Ölçüm Sonuçları</b>			
Sol Talamus Alanı (cm <sup>2</sup> ), $\bar{X}\pm S$	5,04±0,74	5,24±0,84	0,433
Sağ Talamus Alanı (cm <sup>2</sup> ), $\bar{X}\pm S$	5,06±0,72	5,29±0,86	0,415
Korpus Kallosum (cm <sup>2</sup> ), $\bar{X}\pm S$	5,63±1,09	5,27±0,94	0,208
3. Ventrikül Genişliği (cm), $\bar{X}\pm S$	0,45±0,24	0,38±0,22	0,330
Serebral Atrofi Yok (≤0,5 cm), n (%)	13 (68,4)	12 (70,6)	0,888
Serebral Atrofi Var (>0,5 cm), n (%)	6 (31,6)	5 (29,4)	

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standard sapma; %: Sütun yüzdesi; MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme; \*Mann-Whitney U Testi

RRMS hastalarının hastalık süresi ve şiddeti ile MRG’de yapılan ölçümler arasındaki ilişki Tablo 12’de sunulmuştur.

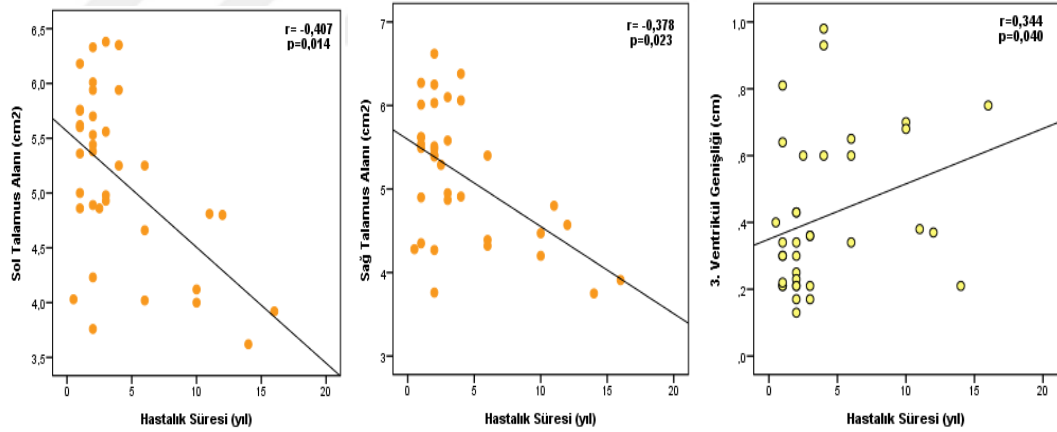
RRMS hastalarının hastalık süresi ile sol ve sağ talamus alanı arasında negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla  $r= -0,41$ ,  $r= -0,38$ ), hastalık süresi ile 3. ventrikül genişliği arasında ise pozitif yönde, orta düzeyde ( $r=0,34$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 12, Şekil 5).

RRMS hastalarının hastalık şiddetini belirleyen EDSS skoru ile sol ve sağ talamus alanı arasında negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla  $r = -0,39$ ,  $r = -0,37$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 12, Şekil 6).

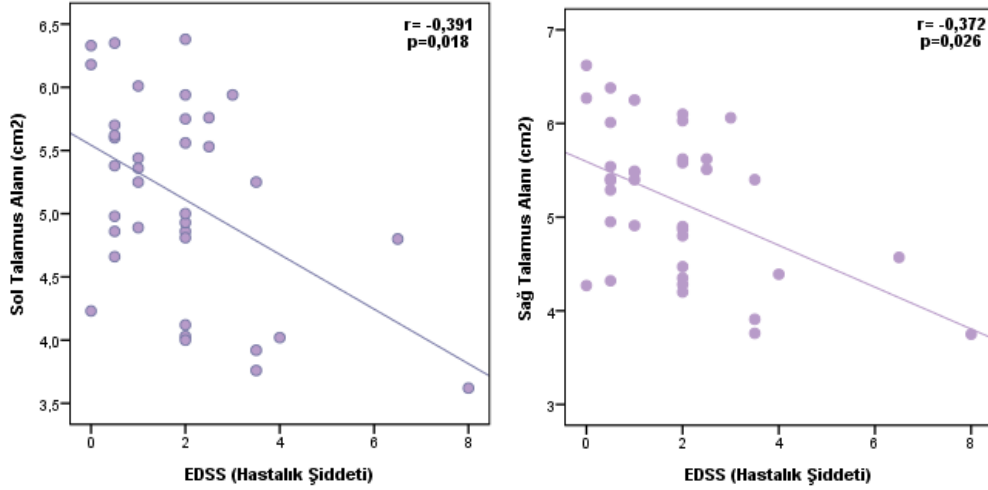
**Tablo 12.** RRMS Hastalarının Hastalık Süresi ve Şiddeti ile MRG’de Yapılan Ölçümler Arasındaki İlişki

RRMS Hastaları (n=36)	Hastalık Süresi (yıl)	Hastalık Şiddeti (EDSS)
	r	R
<b>MRG Ölçüm Sonuçları</b>		
Sol Talamus Alanı (cm <sup>2</sup> )	<b>-0,407*</b>	<b>-0,391*</b>
Sağ Talamus Alanı (cm <sup>2</sup> )	<b>-0,378*</b>	<b>-0,372*</b>
Korpus Kallosum (cm <sup>2</sup> )	-0,267	-0,296
3. Ventrikül Genişliği (cm)	<b>0,344*</b>	0,150

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme; r: Spearman Korelasyon Katsayısı



**Şekil 5.** RRMS Hastalarının Hastalık Süresi ile Sol Talamus Alanı, Sağ Talamus Alanı ve 3. Ventrikül Genişliği Arasındaki İlişki



**Şekil 6.** RRMS Hastalarının Hastalık Şiddetini Belirten EDSS Skoru ile Sol ve Sağ Talamus Alanı Arasındaki İlişki

Araştırma kapsamında incelenen RRMS hastalarının MRG ölçüm sonuçları ile nöropsikolojik değerlendirme sonuçları arasındaki ilişki Tablo 13’de sunulmuştur.

İncelenen RRMS hastalarının hastalık yılı ile dominant ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde (sırasıyla  $r=0,44$ ,  $r=0,42$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 13, Şekil 7).

Hastaların hastalık şiddetini değerlendiren EDSS skoru ile Stroop testi-1, İz sürme testi-A ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde (sırasıyla  $r=0,36$ ,  $r=0,44$ ,  $r=0,39$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 13, Şekil 8).

RRMS hastalarının MRG’de ölçülen sol talamus alanı ile Öktem SBST anlık bellek, Öktem SBST uzun süreli bellek toplam, WAİS yargılama ve KMDT hesaplama skorları arasında pozitif yönde orta düzeyde (sırasıyla  $r=0,33$ ,  $r=0,34$ ,  $r=0,46$ ,  $r=0,33$ ), yine sol talamus alanı ile İz sürme testi-A, İz sürme testi-B ve dominant el 9 delikli çivi testi süreleri arasında ise negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla  $r = -0,45$ ,  $r = -0,39$ ,  $r = -0,42$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 13, Şekil 9).

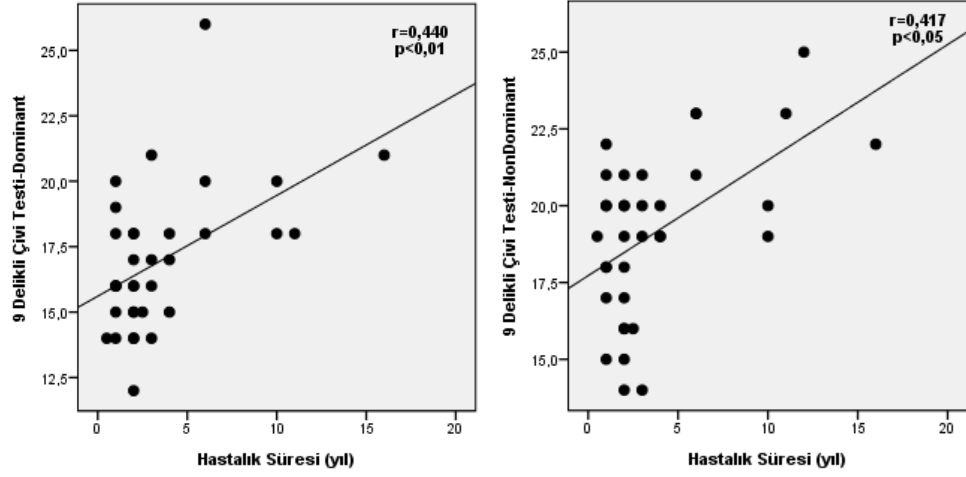
Hastaların sağ talamus alanı ile Öktem SBST uzun süreli bellek toplam, PASAT, WAİS yargılama ve KMDT hesaplama skorları arasında pozitif yönde orta düzeyde (sırasıyla  $r=0,35$ ,  $r=0,35$ ,  $r=0,47$ ,  $r=0,34$ ), yine sağ talamus alanı ile İz sürme testi-A, İz sürme testi-B, dominant ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri

arasında ise negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla  $r = -0,48$ ,  $r = -0,43$ ,  $r = -0,44$ ,  $r = -0,39$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 13, Şekil 10).

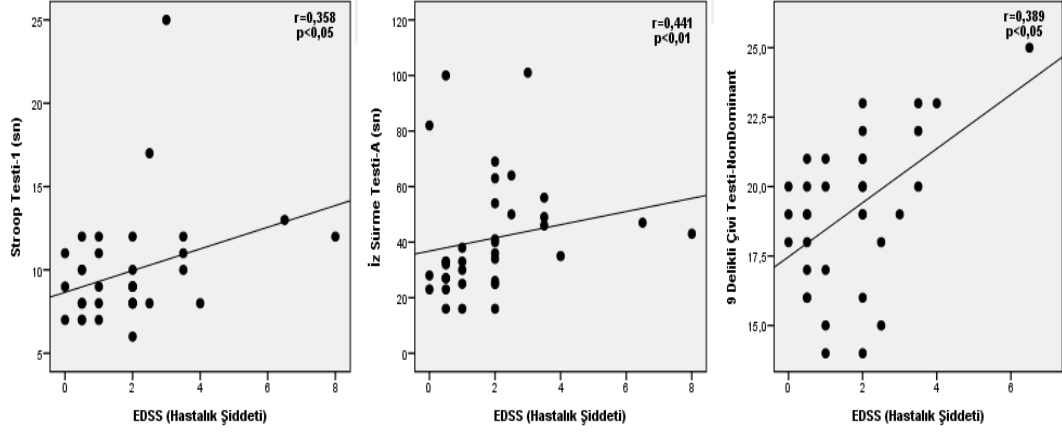
RRMS hastaların korpus kallosum alanı ile dominant ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri arasında negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla  $r = -0,43$ ,  $r = -0,44$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 13, Şekil 11).

Hastaların 3. ventrikül genişliği ile Stroop-2 testi, İz sürme testi-A, İz sürme testi-B, dominant ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde (sırasıyla  $r = 0,34$ ,  $r = 0,41$ ,  $r = 0,42$ ,  $r = 0,38$ ,  $r = 0,34$ ), yine 3. ventrikül genişliği ile Corsi block testi, Öktem SBST anlık bellek, Öktem SBST uzun süreli bellek serbest hatırlama, Öktem SBST uzun süreli bellek toplam ve WMS-GB anlık bellek skorları arasında ise negatif yönde, orta düzeyde (sırasıyla  $r = -0,37$ ,  $r = -0,44$ ,  $r = -0,35$ ,  $r = -0,37$ ,  $r = -0,34$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 13, Şekil 12).

Diğer taraftan araştırma kapsamında incelenen RRMS hastalarının ayrı ayrı hastalık yılı, hastalık şiddeti, sol talamus, sağ talamus ve korpus kallosum alanları ve de 3. ventrikül genişliği ile yukarda belirtilenler dışındaki nöropsikolojik test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 13).



**Şekil 7.** RRMS Hastalarının Hastalık Süresi ile Dominant ve Non-Dominant 9 Delikli Çivi Testi Süreleri Arasındaki İlişki



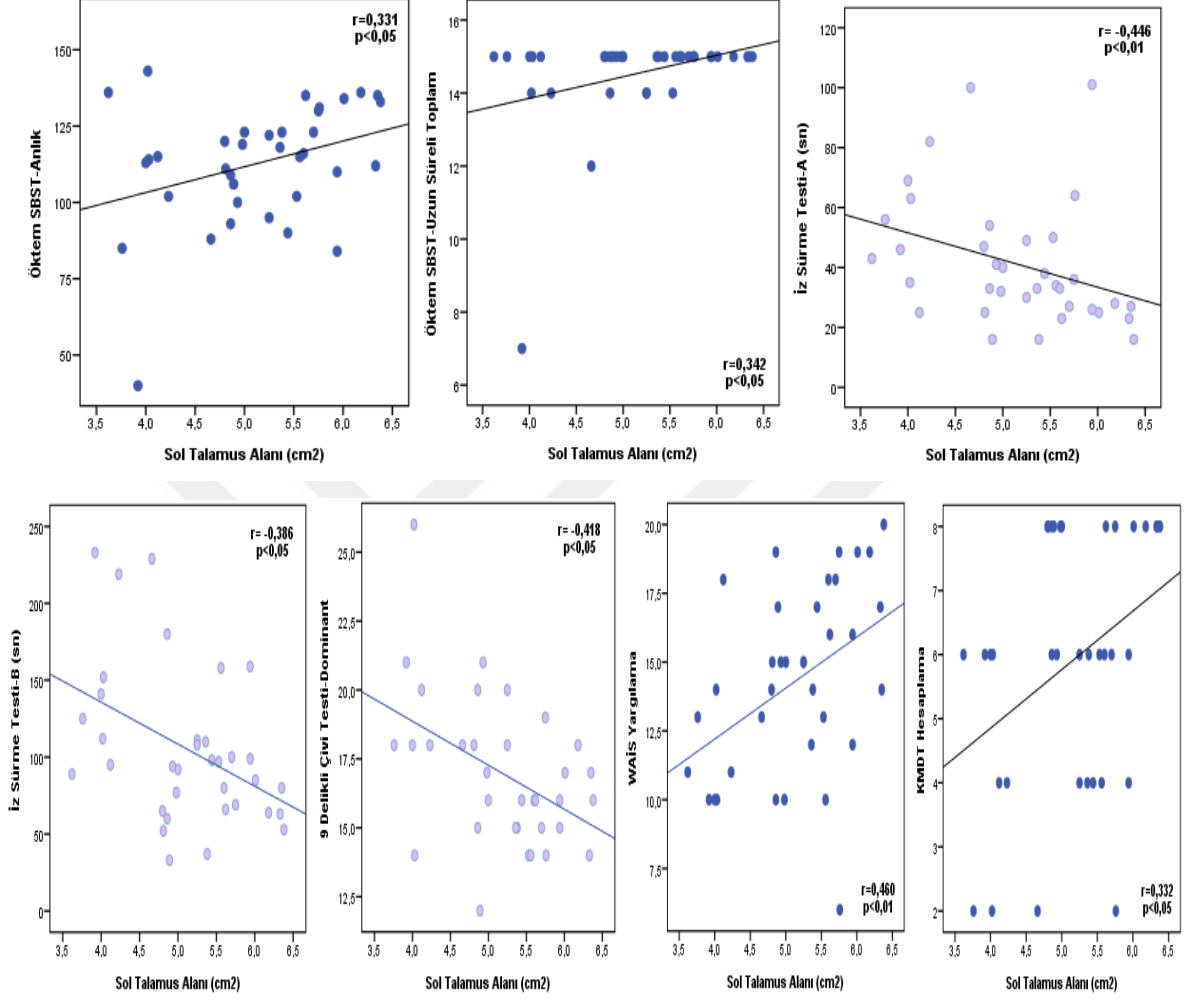
**Şekil 8.** RRMS Hastalarının Hastalık Şiddeti ile Stroop Testi-1, İz Sürme Testi-A ve Non-Dominant El 9 Delikli Çivi Testi Süreleri Arasındaki İlişki



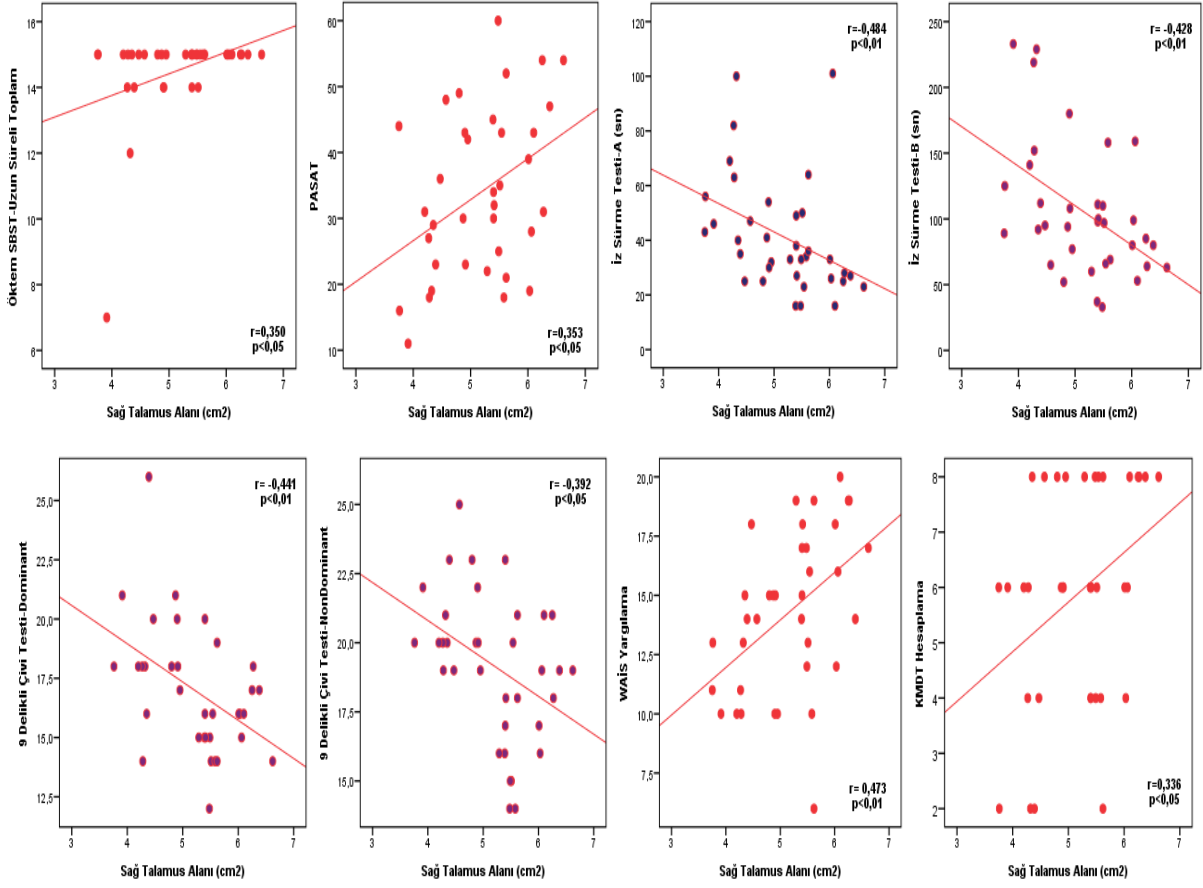
**Tablo 13.**RRMS Hastalarının MRG Ölçüm Sonuçları ile Nöropsikolojik Değerlendirme Sonuçları Arasındaki İlişki

RRMS Hastaları (n=36)	Hastalık	Hastalık	Sol	Sağ	Korpus	3.
	Yılı	Şiddeti	Talamus	Talamus	Kallosum	Ventrikül
	r	r	r	r	r	R
Beck Depresyon Ölçeği	0,254	0,047	-0,191	-0,160	-0,059	0,080
MMSE	-0,063	-0,237	0,275	0,321	-0,066	-0,273
DRZT-İşitsel Modalite (sn)	0,071	0,248	-0,080	-0,100	0,009	-0,117
DRZT-Görsel Modalite(sn)	-0,151	-0,036	0,094	0,135	-0,029	0,041
Digit SpanTesti	0,101	-0,015	0,017	0,046	-0,027	-0,231
Corsi Block Testi	-0,090	0,112	0,032	-0,001	0,142	<b>-0,367*</b>
Öktem SBST-Anlık Bellek	-0,156	-0,140	<b>0,331*</b>	0,292	-0,113	<b>-0,444**</b>
Öktem SBST-Serbest Hatırlama	-0,091	-0,134	0,237	0,260	0,162	<b>-0,354*</b>
Öktem SBST-Recognition	0,002	0,106	-0,160	-0,184	-0,196	0,306
Öktem SBST-Uzun Süreli Bellek	-0,260	-0,156	<b>0,342*</b>	<b>0,350*</b>	-0,011	<b>-0,371*</b>
Toplam						
WMS-GB-Anlık Bellek	-0,128	-0,107	0,228	0,286	0,094	<b>-0,337*</b>
WMS-GB-Serbest Hatırlama	-0,025	-0,239	0,166	0,243	-0,081	-0,293
WMS-GB-Recognition	-0,144	-0,172	0,219	0,128	0,286	-0,077
WMS-GB-Uzun Süreli Bellek	-0,044	-0,301	0,194	0,212	0,118	-0,225
Toplam						
WMS-MB-Anlık Bellek	0,166	-0,033	0,023	0,023	-0,224	-0,091
WMS-MB-Uzun Süreli Bellek	0,113	-0,210	0,135	0,127	-0,189	-0,160
Toplam						
PASAT	-0,006	-0,222	0,307	<b>0,353*</b>	-0,015	-0,230
Benton Yüz Tanıma Testi	-0,308	-0,235	0,052	0,107	-0,115	-0,205
Çizgi Yönünü Belirleme Testi	-0,171	-0,073	0,124	0,208	0,006	-0,257
Küp Çizim Testi	-0,010	-0,026	0,046	0,110	-0,140	-0,073
Boston Adlandırma Testi	0,162	-0,031	0,015	0,057	-0,288	-0,169
Saat Çizim Testi	0,074	-0,294	0,068	0,117	-0,075	0,202
Stroop Testi-1 (sn)	0,265	<b>0,358*</b>	-0,250	-0,288	-0,212	0,283
Stroop Testi-2 (sn)	0,240	0,186	-0,219	-0,244	-0,109	<b>0,342*</b>
Stroop Testi-3 (sn)	0,126	0,314	-0,221	-0,269	-0,061	0,311
Stroop Testi-4 (sn)	-0,075	0,111	-0,104	-0,104	0,039	0,065
İz Sürme Testi-A (sn)	0,079	<b>0,441**</b>	<b>-0,446**</b>	<b>-0,484**</b>	-0,099	<b>0,407*</b>
İz Sürme Testi-B (sn)	0,125	0,307	<b>-0,386*</b>	<b>-0,428**</b>	0,068	<b>0,423*</b>
Verbal Akıcılık Testi (hayvan)	-0,088	-0,327	0,206	0,229	-0,125	-0,160
Leksikal Akıcılık Testi	-0,015	-0,213	0,138	0,187	-0,270	-0,221
9 Delikli Çivi Testi-Dominant (sn)	<b>0,440**</b>	0,248	<b>-0,418*</b>	<b>-0,441**</b>	<b>-0,432*</b>	<b>0,379*</b>
9Delikli Çivi Testi-Non-Dominant (sn)	<b>0,417*</b>	<b>0,389*</b>	-0,330	<b>-0,392*</b>	<b>-0,443**</b>	<b>0,337*</b>
WAİS-Soyut Düşünme	-0,007	-0,132	0,176	0,203	-0,209	-0,302
WAİS-Yargılama	-0,112	-0,328	<b>0,460**</b>	<b>0,473**</b>	-0,002	-0,160
KMDT-Hesaplama	-0,081	-0,304	<b>0,332*</b>	<b>0,336*</b>	0,021	-0,139

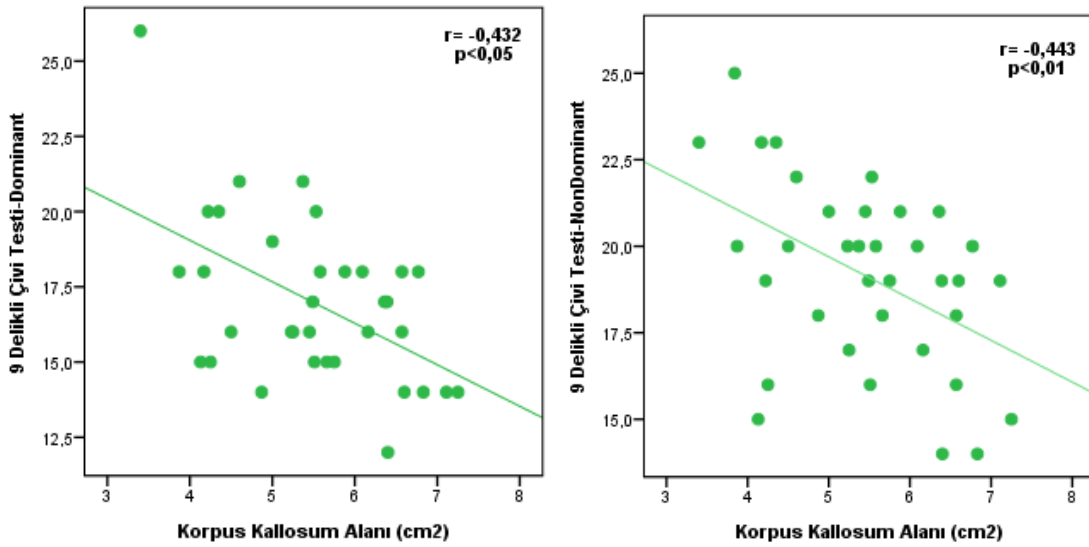
\*p&lt;0,05; \*\*p&lt;0,01; r: Spearman Korelasyon Katsayısı



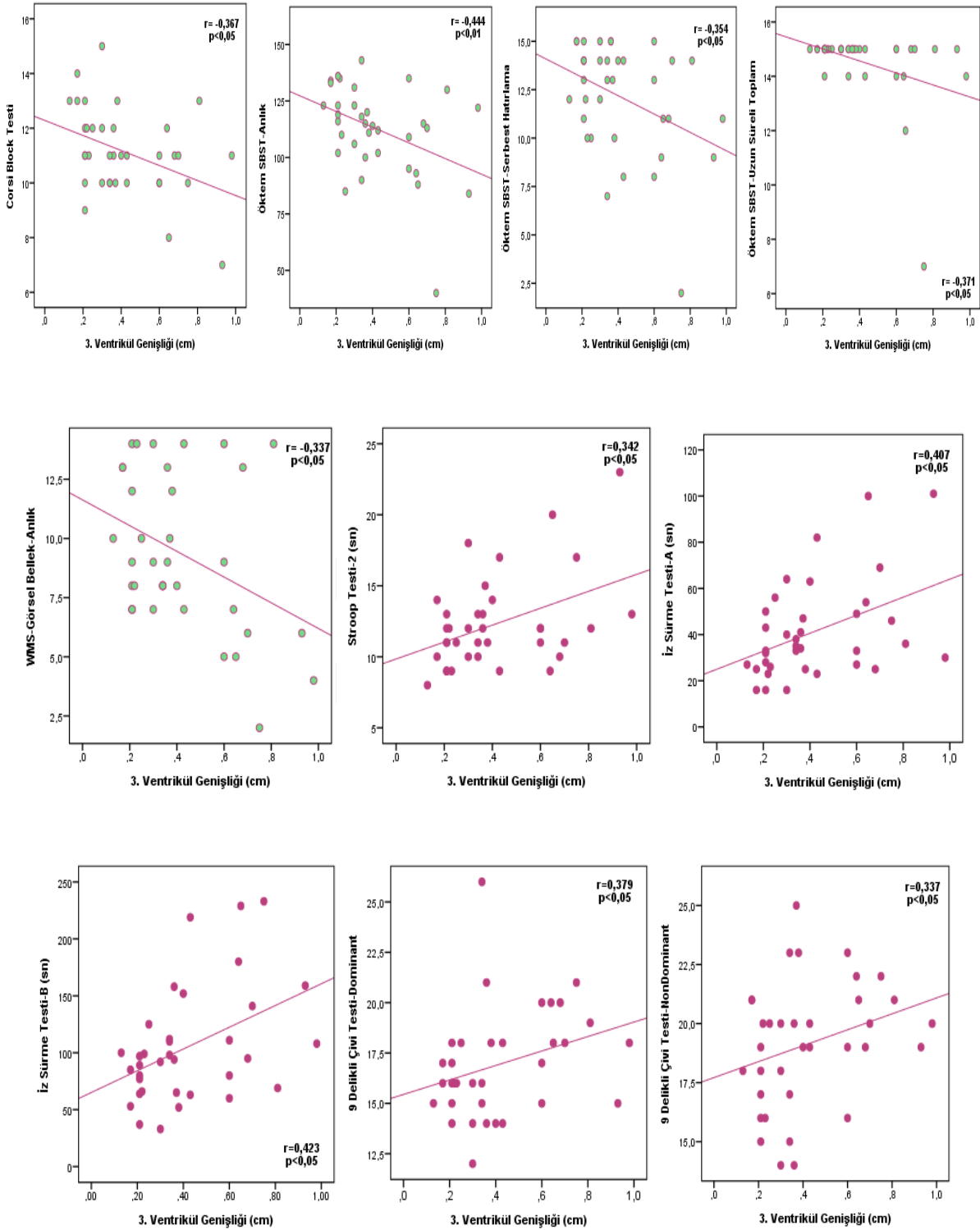
**Şekil 9.** RRMS Hastalarının Sol Talamus Alanı ile Öktem SBST-Anlık Bellek, Öktem SBST-Uzun Süreli Bellek Toplam, WAİS-Yargılama ve KMDT-Hesaplama Skorları ve de İz Sürme Testi-A, İz Sürme Testi-B, Dominant El 9 Delikli Çivi Testi Süreleri Arasındaki İlişki



**Şekil 10.** RRMS Hastalarının Sağ Talamus Alanı ile Öktem SBST-Uzun Süreli Bellek Toplam, PASAT, WAİS-Yargılama ve KMDT-Hesaplama Skorları ve de İz Sürme Testi-A, İz Sürme Testi-B, Dominant ve NonDominant El 9 Delikli Çivi Testi Süreleri Arasındaki İlişki



**Şekil 11.** RRMS Hastalarının Korpus Kallosum Alanı ile Dominant ve NonDominant El 9 Delikli Çivi Testi Süreleri Arasındaki İlişki



**Şekil 12.** RRMS Hastalarının 3. Ventrikül Genişliği ile Corsi Block Testi, Öktem SBST-Anlık Bellek, Öktem SBST-Serbest Hatırlama, Öktem SBST-Uzun Süreli Bellek Toplam ve WMS-GB-Anlık Bellek Skorları ve Stroop Testi-2, İz Sürme Testi-A, İz Sürme Testi-B, Dominant ve NonDominant El 9 Delikli Çivi Testi Süreleri Arasındaki İlişki

Araştırmaya dahil edilenlerden kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin MRG ölçüm sonuçları ile nöropsikolojik değerlendirme sonuçları arasındaki ilişki Tablo 14’de sunulmuştur.

Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin MRG’de ölçülen sağ talamus alanı ile Leksikal akıcılık test skoru arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ( $r=0,44$ ,  $p<0,05$ ), sağ talamus alanı ile diğer nöropsikolojik test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

Sağlıklı bireylerin 3. ventrikül genişliği ile WMS-GB uzun süreli bellek toplam skoru ve dominant el 9 delikli çivi testi süresi arasında pozitif yönde, orta düzeyde (sırasıyla  $r=0,49$ ,  $r=0,44$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p<0,05$ ), 3. ventrikül genişliği ile diğer nöropsikolojik test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin sol talamus ve korpus kallosum alanları ile tüm nöropsikolojik test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.**Kontrol Grubunda Yer Alan Sağlıklı Bireylerin MRG Ölçüm Sonuçları ile Nöropsikolojik Değerlendirme Sonuçları Arasındaki İlişki

<i>Kontrol Grubu (n=23)</i>	<b>Sol</b>	<b>Sağ</b>	<b>Korpus</b>	<b>3.</b>
	<b>Talamus</b>	<b>Talamus</b>	<b>Kallosum</b>	<b>Ventrikül</b>
	r	r	r	R
<b>Beck Depresyon Ölçeği</b>	-0,031	-0,157	-0,148	0,046
<b>MMSE</b>	0,065	0,111	-0,144	0,317
<b>DRZT-İşitsel Modalite (sn)</b>	0,190	0,115	0,231	-0,092
<b>DRZT-Görsel Modalite(sn)</b>	-0,183	-0,189	0,125	-0,354
<b>Digit Span Testi</b>	0,273	0,276	0,073	-0,023
<b>Corsi Block Testi</b>	0,331	0,401	-0,095	0,084
<b>Öktem SBST-Anlık Bellek</b>	0,110	0,186	-0,054	0,180
<b>Öktem SBST-Serbest Hatırlama</b>	-0,199	-0,154	-0,182	0,020
<b>Öktem SBST-Recognition</b>	0,199	0,154	0,182	-0,020
<b>WMS-GB-Anlık</b>	0,147	0,161	-0,044	-0,038
<b>WMS-GB-Serbest Hatırlama</b>	0,060	0,125	-0,200	0,026
<b>WMS-GB-Recognition</b>	-0,125	-0,201	-0,045	0,324
<b>WMS-GB-Uzun Süreli Bellek Toplam</b>	0,038	0,019	-0,135	<b>0,492*</b>
<b>WMS-MB-Anlık</b>	0,326	0,349	0,047	-0,024
<b>WMS-MB-Uzun Süreli Bellek Toplam</b>	0,286	0,349	0,164	0,025
<b>PASAT</b>	0,392	0,406	0,095	0,088
<b>Benton Yüz Tanıma Testi</b>	-0,198	-0,083	-0,045	0,055
<b>Çizgi Yönünü Belirleme Testi</b>	0,174	0,129	-0,340	0,346
<b>Küp Çizim Testi</b>	0,290	0,269	0,040	-0,092
<b>Boston Adlandırma Testi</b>	-0,269	-0,269	0,167	0,155
<b>Stroop Testi-1 (sn)</b>	0,030	0,052	-0,367	-0,018
<b>Stroop Testi-2 (sn)</b>	-0,310	-0,191	-0,150	0,152
<b>Stroop Testi-3 (sn)</b>	-0,373	-0,402	-0,079	-0,057
<b>Stroop Testi-4 (sn)</b>	-0,114	-0,125	0,061	-0,020
<b>İz Sürme Testi-A (sn)</b>	0,027	0,009	-0,005	-0,322
<b>İz Sürme Testi-B (sn)</b>	-0,205	-0,105	0,055	-0,305
<b>Verbal Akıcılık Testi (hayvan)</b>	0,099	0,116	-0,223	0,315
<b>Leksikal Akıcılık Testi</b>	0,460	<b>0,436*</b>	-0,242	0,263
<b>9 Delikli Çivi Testi-Dominant (sn)</b>	-0,226	-0,203	-0,093	<b>0,438*</b>
<b>9 Delikli Çivi Testi-Non-Dominant (sn)</b>	0,084	0,039	-0,015	-0,081
<b>WAİS-Soyut Düşünme</b>	0,129	0,086	-0,027	-0,039
<b>WAİS-Yargılama</b>	0,141	0,172	0,100	0,229
<b>KMDT-Hesaplama</b>	0,275	0,271	0,167	0,164

\*p<0,05; \*\*p<0,01; r: Spearman Korelasyon Katsayısı

## 5. TARTIŞMA

MS hastalarının %60-75'ini kadın cinsiyet oluşturmaktadır. Bununla uyumlu olarak çalışmamızın hasta grubunun %80,6'sını kontrol grubunun ise %73,9'unu kadın cinsiyet oluşturmakta olup istatistiksel olarak her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Araştırmaya dahil edilen hastaların hastalık süresinin ortalama 2 yıl ve EDSS'lerinin ise ortalama 2 olması çalışmamızın hasta popülasyonunu daha çok erken dönem RRMS olgularının oluşturduğunu göstermektedir.

Multipl skleroz olgularında, kognitif disfonksiyon Fransız nörolog Dr. Jean Martin Charcot tarafından (1825-1893) 1877 yılında tanımlanmıştır<sup>112</sup>.

Kognitif disfonksiyon MS hastalarının %35-60'ında görülmekle birlikte hastalığın progresyonu ile güçlü, hastalığın yol açtığı fiziksel özürülük ve hastalık süresi ile zayıf koreledir ve bu durum MS hastaların mesleki durum ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir<sup>6, 113</sup>. Özellikle bu hastalarda özgüven kaybı, sosyal aktivitelere katılımda azalma ve boşanma oranlarında artma saptanmıştır<sup>114</sup>.

Çalışmamızda RRMS hastalarının hastalık süresi ile nöropsikometrik testlerden sadece dominant ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde (sırasıyla  $r=0,44$ ,  $r=0,42$ ), EDSS ile Stroop testi-1, İz sürme testi-A ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde (sırasıyla  $r=0,36$ ,  $r=0,44$ ,  $r=0,39$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Çalışmaya üst ekstremitte motor defisiti olan hastalar alınmamış olmasına rağmen hem EDSS hem de hastalık süresi ile dominant ve non-dominant el 9 delikli çivi testi sürelerinin pozitif korelasyon göstermesi ince motor hareketlerin yapılmasında görev alan bilişsel süreçlerden çok motor komponentteki bir defisitinin göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda kognitif bozukluğun pediatrik olgularda da dahil olmak üzere tüm MS popülasyonunda görüldüğü, bu bozukluğun zaman içinde progresif olarak artmakta olduğu ve özellikle kronik progresif MS olgularında daha sık ve daha şiddetli boyutlarda saptandığı bildirilmiştir<sup>116</sup>. Bununla uyumlu olarak Amato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama hastalık süresi 1,5 yıl olan 45 MS hastasından oluşan bir grup 10 yıl süre ile takip edilmiş ve başlangıçta olguların

%74'ü kognitif olarak normal iken 4. yılda bu oran %51'e, 10. yılda ise %44'e düşmüştür<sup>95</sup>.

Çalışmamızda MS hastalarında nöropsikometrik testler ile hastalık süresi arasında herhangi bir korelasyonun saptanmamasının nedeni literatürdeki çalışmalardan farklı olarak hasta grubunu oluşturan olguların büyük bir çoğunluğunun erken dönem RRMS hastalarından oluşması bir diğer deyişle hasta grubunun kognitif disfonksiyonun en fazla görüldüğü progresif olguları içermemesi ve ayrıca bu RRMS hastalarının longitudinal bir zaman diliminde değil kesitsel olarak incelenmesidir.

EDSS, MS hastalarında mental fonksiyonları da içerecek şekilde yedi farklı fonksiyonel sistemi değerlendirmektedir. Mesaros ve arkadaşları kognitif disfonksiyonu olan MS hastaları ile kontrolleri karşılaştırmış, voksel bazlı morfometri analizi ve istatistiksel parametrik haritalama sonucu MS hastalarında kontrollere göre talamusta gri madde konsantrasyonunda azalmayı tespit etmişlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada talamik atrofi ile EDSS ve hastalık süresi arasında korelasyon saptanmamıştır. Otörlerin genel görüşüne göre EDSS, kognitif yeteneği yeterli olarak değerlendirememektedir<sup>145</sup>.

Çalışmamızda EDSS ile nöropsikometrik testler arasında kognitif disfonksiyon açısından anlamlı bir korelasyon saptanmamış olup literatür ile uyumlu şekilde EDSS'nin kognitif fonksiyonları değerlendirmede yetersiz olduğu görülmüştür.

Talamus motor, duyuşal, integrativ ve kognitif fonksiyonları içeren geniş bir nörolojik fonksiyon aralığına sahiptir. Talamik aksonlar bilgiyi subkortikal alanlar ile kortikal alanlar arasında taşır bu nedenle talamik nükleusların ve onların bağlantılarının hasarı kognitif bozukluğu da içeren geniş bir semptomatolojiye neden olur<sup>146</sup>.

Çalışmamızda RRMS hastalarının hastalık süreleri ve EDSS'leri ile sol ve sağ talamus alanları arasında negatif yönde, orta düzeyde, hastalık süresi ile 3. ventrikül genişliği arasında ise pozitif yönde, orta düzeyde korelasyonun saptanması yanısıra hastalık süresi ve EDSS ile nöropsikometrik testler arasında anlamlı istatistiksel bir ilişkinin saptanmaması MS'de zaman içinde giderek artan subkortikal gri madde tutulumunun kognitif disfonksiyon dışında fiziksel dizabiliteye de yol açtığına



göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu durum talamusun birçok nörolojik fonksiyonda görev alan bir merkez olduğunun göstergelerinden biridir.

Kognitif rezerv hasar veya hastalığın etkilerinin klinik olarak semptomsuz devam edebilmesi için gerekli olan matür erişkin beyin kapasitesi yani altta yatan hastalık sürecine ilişkili patolojinin bulgu ve semptomlar olmaksızın beyin tarafından tolere edilebilme yeteneğidir<sup>147</sup>.

Daha büyük kognitif rezerve sahip olgularda aynı derecede bozulma meydana gelebilmesi için daha büyük bir patoloji gerekirken, bu durum daha az rezerve sahip olanlardan daha iyi olarak patoloji ile başa çıkabilme yeteneği sağlar. Kognitif rezervin ölçülebilir en önemli göstergelerinden biri eğitim süresidir. Şimdiki veriler, okumuşluk düzeyi ve eğitim süresi fazla olan MS hastalarında 5 yıldan sonra kognitif gerilemenin daha küçük bir derecede olacağını ve MS'de meydana gelen beyin atrofisinin negatif etki ile kognitif rezervi azalttığını göstermektedir<sup>148</sup>.

Bonnet ve arkadaşlarının yaptığı 43 MS hastası ve sağlıklı kontrolleri içeren bir çalışmada düşük eğitim düzeyine sahip MS grubunda neredeyse tüm nöropsikometrik testlerde kontrol grubuna göre daha düşük sonuç elde edilirken, yüksek eğitim düzeyine sahip MS grubunda ise kontrol grubuna göre sadece bilgi işleme hızı ve dikkat ölçümlerinde farklılık saptanmıştır. Ek olarak MS hastalarının kognitif performansı eğitim süresi ile korele iken kontrol grubunun performansında eğitim düzeyleri baz alındığında bir farklılık saptanmamıştır<sup>149</sup>.

Yine hastalık süresi ortalama 5 yıl olan 90 MS hastasının değerlendirildiği ve kognitif rezervin belirleyicisi olarak eğitim durumunun kullanıldığı longitudinal bir çalışmada eğitim süresi 14 yılın üzerinde olan MS hastalarında (yüksek rezerv) belli aralıklarla yapılan sayı sembol modaliteleri testinde belirgin değişiklik saptanmaz iken, düşük eğitim düzeyine sahip MS hastalarında (<9 yıl, düşük rezerv) belli aralıklarla tekrarlanan testlerde belirgin düşüklük saptanmıştır<sup>148</sup>.

Sumowski ve arkadaşlarının serebral atrofisinin kognitif rezerv üzerindeki etkilerini araştırdığı bir çalışmada 38 MS hastasında kognitif rezerv ile ilişkili bilgi işleme hızı ve etkinliği, PASAT ve sembol sayı modaliteleri testi ile serebral atrofi ise 3. ventrikül genişliği kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma beyin atrofisi ile kognitif rezerv arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve yüksek kognitif rezervin kognisyonda atrofisinin etkisini hafiflettiğini göstermiştir<sup>150</sup>.

Kognitif rezervin göstergesi olan eğitim süresi çalışmamızda 8 yıl ve altı ile 8 yıl üstü olarak değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun eğitim süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamış olup bu durum benzer kognitif rezerve sahip bu çalışma gruplarında nöropsikometrik test sonuçlarının daha objektif değerlendirilmesinin yolunu açmıştır. Bu bölümün ilerleyen aşamalarında anlatılacağı üzere yaptığımız çalışmada literatürle uyumlu olarak kognitif rezervin tüm kognitif fonksiyonlar ile güçlü bir ilişki içinde olduğu ve kognitif disfonksiyonun eğitim süresi 8 yıl ve altında olan RRMS olgularında daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Bilindiği üzere depresyon kognitif işlevleri önemli ölçüde olumsuz yönde etkilemektedir. Biz de çalışmamıza Beck Depresyon Testi skoru 21 ve üzerinde olan yani şiddetli depresyonu olan olguları dahil etmedik. Buna ek olarak çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının ortalama Beck Depresyon Skorları sırası ile 5,5 ve 5 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Araştırmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının yaşları, cinsiyetleri, eğitim süreleri ile Beck Depresyon Skorları ve el tercihleri benzerdi( $p>0,05$ ).

Yapılan çalışmalar KİS olgularında subkortikal gri madde patolojisinin en erken ve en önemli bulgularından birinin talamusdaki volüm kaybı olduğunu ve talamusun progresif atrofisinin tüm diğer MS tiplerinde de görüldüğünü ortaya koymuştur<sup>151</sup>.

Bir otopsi çalışmasında Vercellino ve arkadaşları tarafından RRMS ve SPMS fenotiplerini içeren 14 MS beyninde kognitif işlevlerde görev alan anterior ve medial nükleusunu içeren talamusun periventriküler alanlarında hem gri hem de ak maddeyi eşit derecede etkileyen lezyonların baskın olduğu gösterilmiştir<sup>128</sup>.

Talamus MS'de erken dönemde etkilenmiştir ki bu durum kognitif bozulma ile ilişkili olup hastalık progresyonunun bir öngörücüsüdür<sup>127</sup>.

Çalışmalar göstermiştir ki talamik volüm normal kontroller ile karşılaştırıldığında MS hastalarında daha düşük olup bu durum bilgi işleme hızı, çalışma belleği ve vizyospasyal bellek testlerindeki bozulma ile ilişkilidir<sup>90</sup>.

Sonuç olarak talamus bilgi işleme hızı, verbal akıcılık, verbal ve vizyospasyal bellek ve yürütücü fonksiyonlarında bozukluk olan MS hastalarında belirgin olarak daha küçük bulunmuştur<sup>121</sup>.

Araştırmamız kapsamında incelenen hasta ve kontrol grubu arasında literatüre benzer şekilde sol ve sağ talamus, korpus kallosum alanları ile 3. ventrikül genişliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). RRMS hastalarının sol ve sağ talamus ile korpus kallosum alanı kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerden anlamlı olarak düşükken 3. ventrikül genişliği anlamlı olarak yüksekti. MS hastalarında kontrol grubuna göre talamus alanlarındaki bu düşüklük trakt spesifik patern, normal görünen gri maddedeki diffüz mikrogliyal aktivasyon, sitokinler, oksidatif stress, eksitotoksinite ve CD8 T lenfosit aracılı sitotoksiniteye sekonder gelişen nöronal kayba bağlı atrofinin göstergesi olarak yorumlanabilir. Çalışmamızda RRMS hastalarında tespit edilen talamik atrofi literatürle uyumlu olarak çalışma belleği, verbal bellek, yürütücü işlevler başta olmak üzere pek çok kognitif işlevde bozulma ile ilişkili bulunmuştur.

Papathanasiou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RRMS'li olgular ile kontrol grubu arasında İz Sürme Testi A bölümü, reaksiyon hızı ve 3. ventrikül genişliği açısından büyük, İz Sürme Testi B bölümü, total bellek, psikomotor hız, korpus kallosum ve talamus alanı ile orta düzeyde, leksikal akıcılık testinde ise hafif düzeyde farklılıklar tespit edilmiştir. Bu çalışmada tüm atrofi ölçümleri ile (korpus kallosum alanı, talamik alan ile 3. ventrikül genişliği) tüm kognitif göstergeler arasında güçlü pozitif bir korelasyon olup total lezyon volümü ile kognitif testler arasında ise zayıf veya ılımlı bir korelasyon saptanmıştır<sup>136</sup>. Sonuç olarak MS hastalarındaki talamik atrofi bozulmuş bellek, psikomotor hız ve yürütücü fonksiyonların en iyi öngörücüsü olup 3. ventrikül genişliği ile güçlü, ak madde total lezyon yükü ile ılımlı korele bulunmuştur<sup>137</sup>.

Beynin farklı bölgelerinin etkilenmesine bağlı oluşabilecek baskın kognitif fonksiyon bozukluğunun araştırıldığı bir çalışmada Tiemann ve arkadaşları parankimal atrofinin ileride görülebilecek kognitif etkilenmenin belirleyicisi olduğunu ve bu atrofinin 3. ventrikül genişliği ile negatif yönde güçlü bir korelasyon gösterirken lezyon yükü ile göstermediğini tespit etmişlerdir<sup>133</sup>.

Çalışmamızda santral atrofi ölçütlerinden 3. ventrikül genişliği MS hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuş olup ön planda bu tablo prefrontal korteks ile sıkı bağlantıları olan başta dorsomedial nükleusu olmak üzere talamusun atrofisinin bir sonucu olarak yorumlanabileceği gibi özellikle bu genişliğin lineer

belirteçler içinde beyin parankimal fraksiyonu ile en iyi korele olan parametre olmasından<sup>152</sup> dolayı MS'li hastalarda 3. ventrikül genişliğindeki artış neokortikal volüm azalmasının bir göstergesi olarak da değerlendirilebilir. Yine bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak RRMS hastalarında 3. ventrikül genişliğindeki artışın karmaşık dikkat, bellek ve yürütücü fonksiyonlar başta olmak üzere birçok kognitif alandaki bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 3. ventrikül genişliği 0,5 cm'den büyük olanlarda belirgin serebral atrofinin olduğu kabul edilmiştir. Buna göre RRMS hastalarının %30,6'sında serebral atrofi bulunurken kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin %4,3'ünde serebral atrofi mevcuttu. Çalışma grupları arasında serebral atrofi bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). RRMS hastaları içinde serebral atrofi olanların yüzdesi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Serebral atrofi belirgin olan RRMS hastalarında WMS-GB anlık bellek skorunun serebral atrofi olmayanlara göre düşük, İz sürme testi-B ve dominant el 9 delikli çivi testi sürelerinin ise yüksek bulunması erken dönem RRMS hastalarında görülebilen neokortikal volüm düşüklüğünün *dikkat, bellek ve yürütücü fonksiyonlarda* bozulmaya yol açtığını göstermiştir.

Korpus kallosum her iki hemisfer kortikal ve subkortikal yapılarını birbirine bağlayan major serebral kommissür olup her iki hemisfer arasında kompleks komutların yapılması için gerekli olan bilgi akışını sağlar. MS'de Difüzyon Tensor Imaging (DTI) çalışmalarında korpus kallosumda mikrostrüktürel değişikliklerin olduğu gözlenmiştir. Bu değişiklikler kognitif performans için kritik öneme sahip olan interhemisferik iletişimi bozmaktadır<sup>153</sup>. Korpus kallosumda demiyelinizan plakların yanısıra aksonal kaybın da olduğu belirlenmiştir. Aksonal kayıp korpus kallosumda seyreden kommissüral liflerin plaklarda meydana gelen demiyelinizasyon ve inflamasyon ile kesintiye uğraması ve bunun sonucu meydana gelen wallerian dejenerasyonun katkısı ile gelişmektedir<sup>154</sup>. Ancak son yapılan çalışmalar diffüz aksonopatinin altta yatan nedeni olarak özellikle nörodejeneratif fazda daha belirgin olan normal görünen ak maddedeki diffüz mikrogliyal aktivasyon, oksidatif stress, eksitotoksisite gibi süreçleri işaret etmektedir<sup>154</sup>. Rimkus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kognitif olarak sağlam ve kognitif etkilenmesi olan MS hastalarının DTI tetkiklerinde korpus kallosum ve tüm beyin lezyon

yükünün benzer olduğu ancak kognitif disfonksiyonu olan olgularda korpus kallosumdaki aksonal kaybın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada daha fazla mikroskopik korpus kallosum lezyonu olan MS hastalarında dikkat, bilgi işleme hızı, yürütücü işlevler ve bellek işlevlerinin belirgin olarak bozulduğu görülmüştür<sup>155</sup>.

Çalışmamızda korpus kallosum alanı kontrol grubuna göre hasta grubunda belirgin olarak düşük saptanmış olmakla birlikte RRMS hastalarında sadece dominant ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri ile negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon mevcuttur. Bu sonuç korpus kallosumun atrofisinin literatüre benzer şekilde ince motor hareketlerin planlanması ve zamanlamasında görev alan yürütücü işlevler başta olmak üzere birçok kognitif alanı etkilediğinin göstergesi olarak kabul edilebilir.

İçinde yer ve zaman yönelimi, dikkat, kayıt hafızası, hatırlama, hesaplama, dil işlevleri, viziyo-spasyal işlev gibi pek çok kognitif alt testi barındıran Standartize Minimental Test (MMSE) skorları arasında hasta grubunda daha düşük skorların eşlik ettiği anlamlı fark saptanmıştır. Kognitif rezervi daha yüksek olan yani eğitim süresi 8 yılın üzerinde olan RRMS olgularında tüm kognitif fonksiyonların kaba olarak değerlendirildiği MMSE’de dahi test skorları eğitim süresi 8 yıl ve altı olan hastalara göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bu durum MS hastalarında görülen kognitif defisit kognitif rezerv ile yakın ilişki içinde olduğunu ve *kognitif rezervi yüksek olan olgularda kognitif disfonksiyonun düşük olanlara göre MS’in daha ileriki aşamalarında görülebileceğini* öngörmektedir.

### ***Dikkat:***

MS’de en erken etkilenen kognitif işlevlerden biri dikkattir.

Çalışmamızda basit dikkati değerlendiren Delphiforf’un reaksiyon zamanı testinde (hem görsel hem de işitsel modalite) çalışma grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sayı menzili testi sözel dikkati değerlendirirken, Corsi Block test görsel dikkati değerlendirmektedir. Bununla birlikte çalışma grupları arasında sözel basit dikkat yanı sıra kısa süreli belleği değerlendiren ileri sayı menzili testi ve Corsi Block testin ileri menzil bölümlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hem sayı

menzili hem de Corsi Block testin geri menzil bölümleri dikkati yoğunlaştırma yani basit dikkat ile birlikte dikkati sürdürülebilirlik yanısıra kısa süreli bellek ve çalışma belleğini değerlendirmekte olup bu testlerde iki grup arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Ayrıca prefrontal karmaşık dikkati değerlendiren bu testlerde ileri ve geri menziller arasındaki farkın 2'den fazla olması bu fonksiyonun etkilendiğini gösterir ki bizim çalışmamızda farklı olarak çalışma gruplarında menziller arasındaki farkın 2'den fazla olduğu olgu sayıları benzer olup azdır. Bununla birlikte eğitim süresi 8 yıldan fazla olan RRMS'li hastalarda sayı menzili testi, Corsi Block testi, DRZT görsel modalite skorlarının yüksek olması kognitif rezervin kognitif fonksiyonların temel bileşeni olan dikkat ile olan yakın ilişkisi ortaya koymuştur. Yine çalışmamızda RRMS hastalarında, dikkat fonksiyonlarında başta intralaminar nükleus ve pulvinar nükleusları vasıtasıyla görev alan talamusun yanısıra neokortikal volümün atrofisini de temsil eden 3. ventrikül genişliği ile Corsi Block testi toplam puanı arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır. Dikkatin hem 3. ventrikül genişliği hem de eğitim düzeyleri ile olan bu ilişkisi nedeniyle çalışmamıza katılan ve sağlıklı kontrollere benzer şekilde dikkat fonksiyonları olan erken dönemdeki RRMS hastalarının takiplerinde dikkat işlevinin iyi bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği ve takiplerde *bu kognitif alanda çıkabilecek bir disfonksiyonun belirtici olarak 3. ventrikül genişliğinin kullanılabileceği* tarafımızca öngörülmüştür.

### ***Bellek:***

MS hastalarında en fazla uzun süreli bellek ve çalışma belleğinde etkilenme saptanmıştır. Bununla uyumlu olarak Duque ve arkadaşları MS'in tüm tiplerinin yer aldığı 44 hastadan oluşan bir grubu 2 yıl süre ile her 3 ayda bir değerlendirmiş olup başlangıçta %31 olan kognitif bozukluğun 2. yılın sonunda %41'e çıktığı ve bu bozukluğun özellikle sözel bellek ve bilgi işleme hızında olduğunu saptamıştır<sup>156</sup>.

Janculjak ve arkadaşları MS olgularında uzun süreli bellek fonksiyonundaki bozukluğun bilginin depolanması ve geri çağırılması aşamalarında olduğunu belirtmişlerdir<sup>157</sup>. Görsel ve sözel uzun süreli bellek dışında Litvan ve arkadaşları MS hastalarında kısa süreli bellek fonksiyonlarında da bozulma saptamışlardır<sup>158</sup>.

Daha önceki çalışmalar uzun süreli bellekteki bozukluğun bilginin geri çağrılmasındaki defisitten kaynaklandığını belirtse de yeni çalışmalar bu bozukluğun daha çok öğrenme sürecinde bilginin kodlanmasındaki bozukluktan kaynaklandığını göstermiştir<sup>159</sup>.

Talamik volüm başta dikkat/yürütücü işlevler ve sözel bellek olmak üzere kognitif performansın güçlü bir öngörücüsüdür. Talamik volüm Kalifornia sözel bellek süreçleri testi, kısa vizüospasyal bellek testi, PASAT ve sembol sayı modaliteleri testleri gibi birçok test ile koreledir<sup>121</sup>.

Bir çalışmada talamik volüm normal kontroller ile karşılaştırıldığında MS hastalarında daha düşük saptanmış ve bu durum bilgi işleme hızı, çalışma belleği ve vizuospasyal bellek testlerindeki bozulma ile ilişkili bulunmuştur<sup>90</sup>.

Sağlıklı kontroller ile MS hastalarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, 3. ventrikül genişliği bilgi işleme hızı ve bellek testlerindeki bozukluğun güçlü bir öngörücüsü olarak saptanmıştır<sup>132</sup>.

Sözel belleği değerlendirmek için Öktem SBST her iki çalışma grubuna uygulandı. Açık belleğe yönelik olan bu test kısa süreli belleği, öğrenme ya da bilginin edinilmesini, bilginin hatırdaki tutulması ile bilginin kendiliğinden veya tanıyarak geri çağrılmasını değerlendirmektedir. Kısa süreli sözel bellek skorları hem hasta hem de çalışma grubunda benzer iken uzun süreli bellek toplam puanları MS hastalarında kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bununla birlikte uzun süreli belleğin kendiliğinden hatırlama ve tanıyarak hatırlama fonksiyonları açısından ise çalışma grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Yine görsel belleği değerlendirmek için Wechsler Memory Scale-Görsel Bellek alt testi çalışma gruplarına uygulanmış olup sözel bellekte olduğu gibi görsel bellekte de kısa süreli görsel bellek skorları hem hasta hem de kontrol grubunda benzer iken uzun süreli görsel bellek toplam puanları MS hastalarında kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük saptanmıştır. Çalışma grupları arasında görsel uzun süreli belleğin kendiliğinden ve tanıyarak hatırlama fonksiyonları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda Wechsler Memory Scale-Mantıksal Bellek alt testine ait kısa süreli ve uzun süreli bellek skorları çalışma gruplarında benzer bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda MS hastalarında literatürle uyumlu olarak hem görsel hem de sözel uzun süreli belleğin etkilendiği

saptanmıştır. Uzun süreli belleğin kendiliğinden ve tanıyarak hatırlama skorlarının çalışma grupları arasında benzer olması literatürle uyumlu olarak uzun süreli bellekteki defisitinin bilginin geri çağırılması sürecinden çok, öğrenme sürecinde bilginin kodlanmasındaki bozukluktan kaynaklandığını bize düşündürmüştür.

Her ne kadar kontrol ve hasta gruplarında kısa süreli bellekler arasında anlamlı bir fark saptanmasa da eğitim süresi 8 yılın üzerinde olan RRMS'li olgularda Öktem SBST- anlık, WMS-GB anlık ve WMS-MS anlık bellek skorlarının eğitim süresi 8 yıl ve altı olanlardan yüksek olması kognitif rezervin hem kısa süreli bellek hem de öğrenme ve bilginin edinilmesi fonksiyonlarındaki önemini vurgulamıştır. Yine eğitim süresi 8 yılın üzerinde olan RRMS'li olgularda Öktem SBST-uzun süreli bellek toplam ve WMS-GB uzun süreli bellek toplam puanlarının yüksek olması uzun süreli belleğe kognitif rezervi yüksek olan bireylerin bilgiyi daha etkin bir şekilde depoladığını ve hem kendiliğinden hem de tanımak suretiyle o bilgiyi daha kolay tekrar geri çağırdığını ortaya koymuştur. Sonuç olarak kognitif rezerv daha öncede belirtildiği gibi tüm bellek süreçleri ile çok sıkı bir ilişkiye sahiptir.

Çalışmada RRMS hastalarında Öktem SBST anlık ve Öktem SBST uzun süreli bellek toplam puanları ile sol talamik alan arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyonun olması ön planda sözel bellek süreçlerinde rol alan sol anterior talamik nükleusun etkilendiğini bize düşündürmüştür. Bu durum gösteriyor ki RRMS hastaların erken dönemlerinde dahi görülebilen talamik atrofi literatürdede belirtildiği gibi bellek işlevlerini önemli ölçüde bozmakta olup bu bozulmanın bir öngörücüsü olarak kabul edilebilir.

Yine RRMS'li hastalarda 3. ventrikül genişliği ile Öktem SBST anlık bellek, Öktem SBST serbest hatırlama, Öktem SBST uzun süreli toplam ve WMS-GB anlık bellek skorları arasında negatif yönde, orta düzeyde bir korelasyonun saptanması hem bellek fonksiyonlarına katılan kortikal ve subkortikal gri maddenin MS'te erken dönemde tutulumunun hem de bu tutulumla bağlı MS hastalarının takiplerinde ortaya çıkabilecek bellekteki bozukluğun bir belirteci ve öngörücüsü olarak 3. ventrikül genişliği ölçümlerinin kullanılabileceğini akla getirmiştir. 3. ventrikül genişliği 0,5 cm'nin üzerinde olan yani belirgin serebral atrofisi olan hastalarda olmayanlara göre özellikle WMS-GB anlık bellek skoru düşük olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, literatürdeki bilgiler ile örtüşmekle beraber *MS hastalarında 3. ventrikül*



*genişliğindeki artışın bellek fonksiyonlarındaki bozulma ile ilişkili olduğunu ve bu bozukluğun bir öngörücüsü olarak 3. ventrikül genişliği ölçümlerinin kullanılabilirliğini göstermektedir.*

### **Çalışma Belleği:**

Hedefe yönelik davranışın oluşabilmesi veya zor görevlerle başa çıkabilmek için gerekli olan bilginin kısa süreli bellekte çevrim içi tutulup manipüle edilerek düzenlenmesini ve kullanılıp atılmasını sağlayan çalışma belleği DLPFK'nin en önemli görevlerinden biridir. Çalışma belleği hem kısa hem de uzun süreli belleğe ait özellikler taşır.

PASAT ve sembol sayı modaliteleri testi (SDMT) dikkat, çalışma belleği yanısıra psikomotor hız ve reaksiyon zamanı gibi komponentleri olan bilgiyi işleme hızını da değerlendirmektedir<sup>135,160</sup>.

Yapılan çalışmalarda erken dönem MS ve KİS tanısı olan hastaların yaklaşık % 20-25'inde PASAT testinde bozukluk saptanmıştır<sup>161</sup>.

Forn ve arkadaşlarının<sup>162</sup> 30 MS hastasında, Locatelli ve arkadaşlarının<sup>163</sup> 39 RRMS hastasında ve Deloire ve arkadaşlarının<sup>164</sup> 44 erken evre RRMS hastasında yaptığı çalışmalarda en fazla kognitif etkilenmenin olduğu testler bilgi işleme hızı ve çalışma belleğini değerlendiren PASAT ve SDMT ile dikkati ve enterferansı değerlendiren Stroop testidir.

Yine Achiron A ve ark.<sup>165</sup> yaptıkları longitudinal bir çalışmada MS hastalarında, çalışma belleğini değerlendiren PASAT 2 test skorlarında hastalık başladıktan 5 yıl sonra ortalama %10'luk bir azalmanın olduğu gösterilmiştir.

Talamik volüm çalışma belleğini değerlendiren PASAT ve sembol sayı modaliteleri testleri gibi birçok test ile ilişkilidir<sup>121</sup>.

Araştırmamızda çalışma belleğini değerlendiren primer testlerden biri olan PASAT testinde MS hastalarında kontrollere göre belirgin olarak düşük skorlar saptanmıştır. PASAT'ta çalışma belleği dışında değerlendirilen diğer kognitif işlevler dikkat, dikkati sürdürme, bilgi işleme hızı ve hesap yapma yeteneğidir. Hem basit hem de karmaşık dikkati yanısıra dikkati sürdürmeyi değerlendiren testlerde ve hesap yapma yeteneğini değerlendiren KDMT'nin hesaplama alt testinde çalışma grupları arasında fark saptanmaması, MS hastalarındaki bu skor düşüklüğünü bilgiyi

işleme fonksiyonları olan çalışma belleği ve bilgi işleme hızının etkilenmiş olmasına dayandırmaktadır. Bu durum literatürle uyumlu olarak erken dönem RRMS hastalarında çalışma belleğinin önemli ölçüde etkilendiğinin göstergesidir.

Yine eğitim süresi 8 yılın üzerinde olan RRMS'li olgularda PASAT skorlarının eğitim süresi 8 yıl ve altı olan hastalara göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunması daha önceden bellek bölümünde bahsedildiği gibi kognitif rezervin çalışma belleği ile de güçlü bir pozitif korelasyon içinde olduğunu göstermektedir. *Çalışmamızda RRMS'li hastalarda PASAT skorunun sağ talamus alanı ile pozitif korelasyon içinde olması diğer yürütücü işlevler gibi çalışma belleğinin de talamik atrofidan etkilendiğini göstermektedir.*

### ***Frontal (yürütücü) İşlevler:***

Yürütücü işlevlerden sorumlu olan ve genel olarak dorsomedial talamik çekirdekten projeksiyonlar alan korteks alanı olarak ifade edilen prefrontal korteks ve sorumlu olduğu yürütücü işlevler şebekesinin başlıca görevleri arasında karmaşık dikkat, soyutta düşünme, akıl yürütme, problem çözme, planlama ve organizasyon, öngörü, sosyal uygunluğu gözetme ve uygunsuz yanıtların inhibisyonu, karar verme, verdiği kararı uygulayabilme, empati, içgörü ve çalışma belleği yer alır.

MS kognisyonun tüm yönlerini etkileyebilmesine rağmen MS'de kognitif yıkım tipik olarak epizodik bellek, bilgiyi işleme etkinliği (bilgi işleme hızı ve çalışma belleğini içerir) ve yürütücü fonksiyon alanlarında olur<sup>8</sup>. İz sürme testi A bölümü dikkat, görsel tarama hızı ve bilgiyi işleme hızını ölçer iken İz sürme testi B bölümü kognitif esneklik ve yürütücü fonksiyonun tamamlayıcı bir parçası olan iki farklı kognitif uyaran arasında geçiş yapabilme yeteneğini değerlendirir<sup>166</sup>. Psikomotor hız ve reaksiyon zamanı bilgiyi işleme hızının önemli komponentleridir ve PASAT, sembol sayı modaliteleri testi vasıtası ile ölçülür<sup>136, 161</sup>.

Saat çizme testi (SÇT) işitsel kavrama, planlama, görsel-uzaysal beceriler, motor planlama, sayısal bilgi, soyutta düşünme ve konsantrasyonu değerlendiren kognitif bir tarama testidir. Barak ve arkadaşları 107 RRMS hastasına saat çizme testini uygulamışlardır. Çalışmalarında SÇT'nin duyarlılığı % 93.4, özgülüğü % 85.8 olarak bulunmuş olup, RRMS hastalarının büyük bir kısmının bu testte kötü

puan aldığı görülmüştür<sup>167</sup>. SÇT frontal lob fonksiyonları olan yürütücü işlevler ve çalışma belleğini değerlendiren basit ve başarılı bir testtir.

Odaklanmış dikkat, bilgi işleme hızı, uygunsuz cevabın inhibisyonunun primer olarak değerlendirildiği Stroop testi Macniven ve ark.<sup>168</sup> tarafından 25 MS hastasına uygulanmış ve MS hastalarında, sağlıklı kontrollere göre bu testte belirgin bir bozukluk olduğu gözlenmiştir. Yine yapılan bir diğer çalışmada erken evre MS hastalarının yaklaşık % 35'inde Stroop testinde bozukluk saptanmıştır<sup>169</sup>.

Anterior ve dorsomedial talamik nükleusların bozulmuş bilgi işleme hızı, bellek bozukluğu ve yürütücü işlev bozukluklarına katkısı limbik ve prefrontal kortikal yapılar ile benzerdir. Bu nedenle talamik volüm başta dikkat/yürütücü işlevler ve sözel bellek olmak üzere kognitif performansın güçlü bir öngörücüsüdür<sup>121</sup>.

Literatürde erken evre RRMS hastalarının yaklaşık %35'inde saat çizme testinde bozukluk saptanmış olup bununla paralel olarak çalışmamızın hasta grubunu oluşturan 36 RRMS hastasının ortalama 3,81'inde yani yaklaşık %10'nunda saat çizme testinde bozukluk saptanmıştır. Buna rağmen araştırmamızda çalışma grupları arasında saat çizme testinde anlamlı istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda Stroop testinin özellikle çeşitli renklerden oluşan dairelerin renklerini söyleme (Stroop2) ve farklı renklerde yazılmış kelimelerin renklerini söyleme (Stroop 3) sürelerinde çalışma grupları arasında anlamlı fark saptanırken farklı renkte yazılmış bir renk isminin yazıldığı rengin söylenmesi bölümünde (Stroop 4) ise çalışma grupları arasında belirgin fark saptanmamıştır ve anlamlı fark saptanan testlerin süreleri MS hasta grubunda daha uzun bulunmuştur. Stroop 2 ve Stroop 3'deki bu farklılık MS hastalarında isim okumadan renk okumaya geçişteki yani frontal işlevlerden set değiştirme fonksiyonunun yanısıra orbitofrontal korteksin ana işlevlerinden olan uygunsuz cevabın baskılanması görevinin de etkilendiğini bize düşündürmüştür. Stroop 4 süreleri arasında belirgin fark bulunmamasının nedeni ise bu bölümün hem hasta hem de kontrol grubu tarafından hata yapılarak hızlı bir şekilde bitirilmesi şeklinde yorumlanabilir. Yine Stroop 2,3 ve 4 bölümlerinde hata ve düzeltme skorları açısından çalışma grupları arasında belirgin fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak daha önceki çalışmalara benzer şekilde Stroop test sürelerinin MS hasta grubunda daha uzun olmasının nedeni, set değiştirme ve uygunsuz cevabın baskılanması fonksiyonlarındaki yetersizliğin yanısıra daha önce PASAT'ta da belirgin olarak ortaya çıkan bilgi işleme hızının MS hastalarında daha yavaş olması olarak gösterilebilir.

MS hasta grubu ve kontrol grubu arasında hem İz sürme testi A hem de İz sürme testi B bölümü sürelerinde anlamlı fark saptanmıştır. İz sürme testi A bölümü görsel tarama hızı, dikkat ve dikkati sürdürmeyi, motor fonksiyonları değerlendirmektedir. MS hasta grubunda İz sürme testi A bölümü süresi daha uzun bulunmuş olup bu durum ön planda karmaşık dikkat ve dikkati sürdürme yanı sıra görsel tarama hızı ve motor hızdaki bir yetersizliği öngörebilir ancak karmaşık ve basit dikkati değerlendiren sayı menzili, Corsi Block test ve Delphifor'un reaksiyon zamanı testinde çalışma grupları arasında belirgin farkın olmaması mevcut tablonun daha çok görsel tarama hızı ve motor hızı kapsayan frontal yürütücü işlevlerdeki zaafiyetten kaynaklandığı bize düşündürmüştür. İz sürme testi B bölümü frontal korteks yürütücü işlevlerinin büyük bir kısmını değerlendirmekte olup bu işlevler içinde görsel tarama hızı, karmaşık dikkat, karmaşık görsel tarama, çalışma belleği, planlama, sıralama, kognitif esneklik, set değiştirme, uygunsuz yanıtın baskılanması, problem çözme yer alır. Bu testte sürenin MS hastalarında daha uzun olması yürütücü işlevlerin RRMS hastalarında belirgin bir şekilde etkilendiğinin göstergesidir. Yürütücü işlevleri kapsamlı olarak değerlendiren İz sürme testi A ve İz sürme testi B bölümü süreleri çalışmamızda sol ve sağ talamus alanı daha düşük olan RRMS'li olgularda daha uzun olarak saptanmıştır. Prefrontal korteks ile sıkı bağlantıları olan ve MS'de en fazla etkilenen talamik nükleus olan dorsomedial talamik nükleustaki bu atrofi sanki prefrontal korteks etkilenmişcesine yürütücü fonksiyonlarda önemli bir bozukluk ile karşımıza çıkabilir ve *hastalığın erken döneminde bile saptanan bu talamik atrofi ileride meydana gelecek bir kognitif disfonksiyonun erken tanısı için önemli bir MRG belirteci olarak kullanılabilir.* Yürütücü işlevleri bir bütün olarak değerlendiren İz sürme testi A, İz sürme testi B bölümü süreleri yanısıra ince motor hareketlerin planlanması ve zamanlanmasında rol alan yürütücü işlevlerin de değerlendirildiği dominant ve non-dominant el 9 delikli çivi testi süreleri ile 3. ventrikül genişliği arasında RRMS hastalarında pozitif

yönde orta düzeyde bir korelasyonun olması, daha öncede belirtildiği gibi prefrontal korteks ile sıkı bağlantıları olan talamusun atrofisinin çalışmamızda kognitif disfonksiyonla ilişkisini destekler şekilde başta talamus olmak üzere subkortikal gri madde tutulumunun MS hastalarında özellikle bellek ve yürütücü fonksiyonlar olmak üzere birçok kognitif alanı etkilediği hipotezini doğrulamaktadır. Bu nedenle yürütücü fonksiyonların değerlendirilmesinde MRG'de saptanan talamik atrofi ve 3. ventrikül genişliğindeki artışın erken dönem MS hastalarında ileride meydana gelebilecek yürütücü işlevlerdeki bir bozukluğun preküsörü olarak kullanılabileceğini çalışmamız bize göstermiştir. Yine belirgin serebral atrofi olanlarda yani 3. ventrikül genişliği 0,5 cm üzerinde olan hastalarda olmayanlara göre İz sürme testi B bölümü ve dominant el 9 delikli çivi testi sürelerinin anlamlı olarak yüksek saptanması da mevcut hipotezimizi güçlendirmektedir.

Verbal ve leksikal akıcılık testleri karmaşık dikkat, dikkati sürdürebilme, uygunsuz cevabı baskılayabilme, planlama, kategorizasyon, bellek ve dil işlevleri değerlendiren testlerdir. Yürütücü işlevler dışında bellek ve dil fonksiyonlarını değerlendiren bu testte çalışma grupları arasında anlamlı fark saptanmamasına rağmen eğitim süresi 8 yıl üzerinde olan RRMS'li olgularınve eğitim süresi 8 yıl ve altı olanlara göre bu testlerden elde ettiği yüksek puanlar, yürütücü işlevleri değerlendiren diğer test sonuçları ile birlikte ele alındığında kognitif rezervi düşük olan MS olgularında yakın dönemde gelişebilecek bir yürütücü işlev bozukluğunu öngörmektedir.

Stroop 3, İz sürme testi A ve İz sürme testi B bölümü sürelerinin eğitim süresi 8 yılın üzerinde olan RRMS'li olgularda olmayanlara göre daha düşük bulunması bu testlerin yapılmasında görevli olan yürütücü işlevlerin yerine getirilmesinde kognitif rezervin önemini vurgulamaktadır.

### ***Motor Fonksiyonlar:***

İnce motor fonksiyonları değerlendirmede 9 delikli çivi testi kullanılmıştır. Motor sistem, pratik programlar ile intansiyonel programlar altında işlevini yürütür. Praksiden başlıca frontal, parietal korteksler ve bazal ganglionlar sorumludur. İnce motor hareketlerin başlama zamanı, hareketin programlanması ve hareketin gözlem sonrası yeniden yapılanma sürecinde bilişsel işlevlerin fonksiyon gördüğü ve motor

defisit olmaksızın bilişsel komponenti zayıf olan olgularda ince motor hareketlerde belirgin yavaşlamanın olduğu tespit edilmiştir. MS hasta grubunda hem dominant elde hem de non-dominant elde 9 delikli çivi testinde elde edilen süreler kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuştur. Özellikle üst ekstremitelerde motor defisiti olan hastalar çalışmaya alınmamış olup MS hasta grubunda bu testte elde edilen sürenin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde uzun olması daha çok motor aktivitenin programlanması ve hızından sorumlu yürütücü işlevlerin disfonksiyonunu akla getirmiştir. İnce motor hareketleri değerlendiren Longstaff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada grafik tablet üzerine spiral çizme testinde MS hastalarının kontrollere göre grafik tablet üzerine spirali daha yavaş çizdikleri, kaleme daha az basınç uyguladıkları ve ideal çizimden daha fazla saptıkları görülmüştür<sup>11</sup>.

Ayrıca çalışmamızda RRMS'li hastalarda sol talamik alanla dominant el 9 delikli çivi testi süresi ve sağ talamik alanla ise hem dominant hem de non-dominant el 9 delikli çivi testi süresi arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyonun görülmesi, talamusun kognitif fonksiyonlara olan katkısı ile birlikte değerlendirildiğinde ince motor hareketlerde görev alan başta yürütücü fonksiyonlar olmak üzere bilişsel komponentin önemli ölçüde etkilendiğini bize göstermiştir. Ancak her ne kadar üst ekstremitelerde motor defisiti olan hastalar çalışmaya alınmasada özellikle EDSS ve hastalık süresinin nöropsikometrik testlerden sadece 9 delikli çivi testi ile pozitif korelasyon içinde bulunması biraz önce bahsedilen motor hızdan sorumlu bilişsel bileşenin yanında ince motor hareketlerin yapılmasında görev alan kasların motor zaafiyetinin de MS'li hastalarda bu gecikmeden sorumlu olabileceğini bize düşündürmüştür.

### ***Dil:***

Çalışma gruplarındaki katılımcıların spontan konuşma, anlama, isimlendirme, tekrarlama, okuma ve yazma yetenekleri ayrı ayrı test edilmekle birlikte bu parametreler kurabiye hırsızları testinde bir bütün olarak değerlendirilmiştir. Yine Boston Adlandırma testi ile isimlendirme yeteneği ayrıca değerlendirilmiştir. İki grup arasında bu testlerde anlamlı bir farkın olmadığı dil fonksiyonlarının RRMS'li olgularda erken dönemde etkilenmediği görülmüştür. Çalışma grupları arasında dil fonksiyonları açısından belirgin bir benzerlik saptanmış olmasına rağmen eğitim

süresi 8 yılın üzerinde olan RRMS'li hastalarda olmayanlara göre Boston Adlandırma testi skorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve bu tablo kognitif rezervin diğer tüm kognitif fonksiyonlar gibi dil fonksiyonunu da etkilediğinin en güzel göstergesidir.

### ***Vizyospasyal algılama ve konstrüksiyon:***

MS hastalarında bozulan kognitif işlevlerden biri de vizyospasyal algılama ve konstrüksiyon olup literatürde farklı sonuçların görüldüğü bu alana yönelik çalışmalar mevcuttur.

Ruggieri ve arkadaşları 50 RRMS hastasına ve 50 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuna Benton ve Raven testlerinde uygulamış ve çalışma grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır<sup>170</sup>.

Gilad ve arkadaşlarının MS hastalarında görsel-mekansal işlevleri değerlendirdiği bir çalışmada ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır<sup>171</sup>.

Çalışma gruplarındaki katılımcılara vizyospasyal algılama ve konstrüksiyon işlevlerini değerlendirmek için Benton yüz tanıma testi, çizgi yönünü belirleme testi ve küp çizme testi uygulandı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında bu testler açısından anlamlı farklılık saptanmamış olup bu durum çalışmamızın ışığında MS'in erken döneminde vizyospasyal algılama ve konstrüksiyon işlevlerinin belirgin olarak bozulmadığını düşündürmüştür. Bu veriler Gilad ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olarak saptanmıştır. Vizyospasyal algılama ve konstrüksiyonu değerlendirmek için yapılan tüm testlerde skorlar eğitim süresi 8 yılın üzerinde olan RRMS'li olgularda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

### ***Yüksek Kortikal Fonksiyonlar:***

Yüksek kortikal fonksiyonlar esas olarak yürütücü işlevlerin rol oynadığı ve pek çok bilişsel sürecin olaya katılması ile meydana gelen kognitif işlevlerdir. Çalışmamızda katılımcıların soyutta düşünme, yargılama ve hesaplama gibi yüksek kortikal fonksiyonları WAIS soyutta düşünme, WAIS yargılama, KMDT'nin hesaplama alt testleri ile değerlendirildi ve çalışma grupları arasından anlamlı fark saptanmadı. Ancak eğitim süresi 8 yılın üzerinde olan RRMS olgularında

olmayanlara göre WAİS soyut düşünme, WAİS yargılama ve KMDT testi skorlarının daha yüksek saptanması başta prefrontal korteks olmak üzere birçok kortikal bölgenin işbirliği ile ortaya çıkan yüksek kortikal fonksiyonların kognitif rezerv ile pozitif ilişkisi ortaya koymuştur. Çalışmamızda RRMS'li hastalarda WAIS yargılama ve KMDT hesaplama skorlarının hem sağ hem de sol talamik alan ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ilişkisi içinde olması birçok kognitif fonksiyonun katıldığı bu testlerde görev alan kortikal alanların projeksiyon lifleri ile bağlı olduğu talamusun atrofisinin MS hastalarında erken dönemde dahi görülen kognitif disfonksiyonun erken bir belirteci olarak kullanılmasını sağlayabilir.

## **6. SONUÇ**

Çalışmamız RRMS hastalarında erken dönemde dahi başta yürütücü işlevler ve bellek fonksiyonları olmak üzere birçok kognitif alanın etkilendiğini saptamıştır. Yine bu çalışma erken dönem RRMS hastalarında görülen kognitif defisit özellikle talamus atrofisi olmak üzere subkortikal gri madde değişiklikleri ile ilişkili olduğunu yanısıra hem kortikal hem de talamik atrofi göstergesi olan 3. ventrikül genişliğinin bu durumu desteklediğini göstermiştir. İleride gelişebilecek kognitif defisit göstergesi olan bu MRG parametreleri hem hastalığın prognozunu tahmininde hem de ileride gelişebilecek kognitif disfonksiyona karşı erkenden önlemlerin alınmasında büyük öneme sahiptir.

## **7.REFERANSLAR**

- 1.Altıntaş A. Multipl Sklerozun immunopatogenezi ve patolojisi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2009;2(2): 1-8.
- 2.Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice 5th Edition( Tan E, Özdamar SE. Çev Ed.) İçerisinde, Ankara: Veri Medikal Yayıncılık. 2008;1583-1613.
- 3.Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi. 2002;24:40-7.



4. Rowland LP. Merritt's Neurology. In: Multiple Sclerosis. 10th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000:773-92.
5. Dutta R, Trapp BD. Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Progress in Neurobiology*. 2011;93 (1): 1-12.
6. Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7 (6): 332-342. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2011.6121556031>.
7. Stecková T, Hlušík P, Sládková V, Odstrčil F, Mareš J, Kaňovský P. Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014;342: 62-68.
8. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis, *Curr. Opin. Neurol.* 2011;24: 244–249.
9. Aggleton JP, Sahgal A. The contribution of the anterior thalamic nuclei to anterograde amnesia. *Neuropsychologia*. 1993;31 (10): 1001-1019. [http://dx.doi.org/10.1016/0028-3932\(93\)90029-Y8290019](http://dx.doi.org/10.1016/0028-3932(93)90029-Y8290019).
10. Fink F, Eling P, Rischkau E, Beyer N, Tomandl B, Klein J, Hildebrandt H. The association between California verbal learning test performance and fibre impairment in multiple sclerosis: evidence from diffusion tensor imaging. *Mult. Scler.* 2010;16 (3): 332–341. <http://dx.doi.org/10.1177/135245850935636720150400>.
11. Kern KC, Gold SM, Lee B, Montag M, Horsfall J, O'Connor MF, Sicotte NL. Thalamic–hippocampal–prefrontal disruption in relapsing–remitting multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*. 2015;8: 440–447.
12. Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *J R Soc Med.* 2005 June; 98(6): 289.
13. Öge E, Baykam B (editor). *Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Noröloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2011: 603-30.
14. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(3):22- 31.
15. Aeron EM, Fred DL, Patricia KC. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. First ed. London: Taylor & Francis Group. 2003:103-29.
16. Revel M. Interferon- $\beta$  in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2003;100:49-62.

17. Dent A, Lincoln NB. Screening for memory problems in multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol.* 2000 Sep;39 ( Pt 3):311-5.
18. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler.* 2001 Aug;7(4):263-7.
19. Kantarcı O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: New insights. *Curr Opin Neurol.* 2006;19:248-254.
20. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol.* 1998;18 (3): 301-307.
21. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;372:1502-17.
22. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neuro Virol.* 2000; 6 :10-14.
23. Kurtzke JF, Dean G, Botha DPJ. A method of estimating age at immigration of white immigrants to South Africa with an example of its importance. *S Afr Med J.* 1970; 44:663-669.
24. Çelik Y, Birgili O, Kiyat A. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. *Mult Scler.* 2003;9(1):47-48.
25. McDonald WI, Noseworthy JH. Multiple Sclerosis 2. In: Roland Martin, Claudia F. Lucchinetti, W. Brück (eds). *Immunology, Pathology and Pathogenesis.* 1st edition. Philadelphia: Butterworth-Heinemann 2003:33-113.
26. Kantarci O, Andrade M, Weinshenker BG. Identifying disease modifying genes in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology.* 2002;123:144-159.
27. Sawcer S, Compston A. The genetic analysis of multiple sclerosis in Europeans: concepts and design. *Journal of Neuroimmunology.* 2003;143:13-16.
28. Consortium IMSG. A High-Density Screen for Linkage in Multiple Sclerosis. *American Journal of Human Genetics.* 2005;77:454-467.
29. Zhang Z, Duvefelt K, Svensson F et al. Two genes encoding immune-regulatory molecules (LAG3 and IL7R) confer susceptibility to multiple sclerosis. *Genes & Immunity.* 2005;6:145-152.
30. Matiello M, Weinshenker BG, Atkinson EJ, Schaefer-Klein J, Kantarci OH. Association of IL2RA polymorphisms with susceptibility to multiple sclerosis is not explained by missense mutations in IL2RA. *Multiple sclerosis (Houndmills,*

Basingstoke, England). 2011;17:634-636.

31.Olerup O, Hillert J. HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens*. 1991;38 (1), 1-15.

32.Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dyment DA, Tiislar M, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2005; 37 (10): 1108-1112.

33.Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13 (7): 700-709.

34.Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Örnek I, Vaughan R, Eraksoy M. HLA-DR and -DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum Immunol*. 1997; 55(1): 59-65.

35.Weiner HL, Stankiewicz JM. Disease Pathogenesis (Ch1), Multiple sclerosis. *Diagnosis and Therapy*. Wiley-Blackwell, Oxford,UK. 2012:3-25.

36.Wagner HJ, Munger KL, Ascherio A. Plasma viral load of Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2004;11:833-834.

37.Bagert BA. Epstein-Barr virus in Multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci reports*. 2009;5: 405-410.

38.Ascherio A, Munger KL. Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis: A review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010;5 (3) : 271-277.

39.De Jager PL, Simon KC, Munger KL et al. Integrating risk factors: HLA-DRB1\*1501 and

Epstein-Barr virus in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2008; 70 (13): 1113-1118.

40.Smolders J, Menheere P, Kessels A. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in MS. *Mult Scler*. 2008 Nov;14(9):1220-4.

41.Soilu-Hanninen M, Laaksonen M. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in MS. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Feb;79(2):152-7.

42.Cantorna MT. Vitamin D and MS: an update. *Nutr Rev*. 2008 Oct;66(10):135-87.

43.Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and Multiple sclerosis: An updated meta-analysis. 2011.*PloS one* 6:e16149

- 44.Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61: 1122-1124.
- 45.Gerritse K et al. CD40-CD40 ligand interactions in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93: 2499-2504.
- 46.Karabudak R. Multipl Skleroz: İmmünopatogenetik Özellikler. *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*. 2013;15: 193-194.
- 47.Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N et al. Preferential recruitment of interferon-gamma-expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009;66 (3): 390-402.
- 48.Durelli L, Conti L, Clerico M, Boselli D, Contessa G, Ripellino P et al. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann Neurol*. 2009;65 (5): 499-509.
- 49.Yong VW et al. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology*. 1998;51: 682-689.
- 50.Bartholomaeus I, Kawakami N, Odoardi F, Schlager C, Miljkovic D, Ellwart JW et al. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature*. 2009;462 (7269): 94-98.
- 51.Shimonkevitz R, Colburn C, Burnham J A et al. Clonal expansions of activated gamma/delta T cells in recent-onset multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 90 (3): 923-927.
- 52.Bitsch A et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000;123: 1174-1183.
- 53.Betelli E, Carrier Y, Gao R et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006; 441 (7090): 235-238.
- 54.Tunalı G. *Epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri Nöroloji; Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2004; 3(2):161-164.
- 55.Lublin FD, Miller AE (Çev.Kurane A.) *Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları*.
- 56.Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G et al. Axonal loss in normal appearing white matter in patients with acute MS. *Neurology*. 2001;57: 1248-125.

- 57.Horakova D et al. Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurology*. 2012;12:10.
- 58.Okuda D, Siva A. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *Plos One*, 2014 Mar 5;9(3).
- 59.Okuda D. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011;76.
- 60.Rossi S et al. Subclinical central inflammation is risk for RISand CIS conversion to MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015; Vol. 21(11): 1443–1452.
- 61.Azevedo CJ et al. Early CNS Neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Apr 9;2(3):e102. doi: 10.1212/NXI.000000000000102.
- 62.Lebrun C, Blanc F, Biasset D, Zephr H. Cognitive function in radiologically isolated syndrome *Mult Scler*. 2010 Aug;16(8):919-25.
- 63.Karabudak R. Multipl Skleroz: Klinik özellikler ve seyir. *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*. 2013;17: 223-228.
- 64.Jacops LD, Cookfair DL, Rudick RS, Herndon RM et al. Intramuscular interferon beta 1-a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39: 285-394.
- 65.Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Epidemiology and genetics. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. 2 ed. London: Martin Dunitz. 2003: 31-33.
- 66.Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2006: 183-272.
- 67.Kremenutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study on progressive relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: A reevaluation. *Brain*. 1999; 122: 1941-1950.
- 68.Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkief KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131:808-17.

69. Dalton CM, Bodini B, Samson RS, Battaglini M, Fisniku LK, Thompson AJ, et al. Brain lesion location and clinical status 20 years after a diagnosis of clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18: 322-8.
70. McDonald I. The symptoms and signs of multiple sclerosis. Compston A (Ed). *Mc Alpine's Multiple Sclerosis.* Churchill Livingstone Elsevier. 2006; 287-346.
71. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. *Martin Dunitz* 2003;1-14: 31-53.
72. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2006;110: 35-56.
73. Clanet M. MS Forum. The symptoms of multiple sclerosis and their Management proceedings of the MS Forum - Modern Management Workshop 1994.
74. Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. Seventh Edition. 2001;36: 954-979.
75. Boz C. Multipl Sklerozda klinik bulgular ve semptomlar. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics.* 2009;2(2): 9-14.
76. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi.* 2004;2: 237-43.
77. Gilroy J. In Basic Neurology. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis. 2000: 199-223.
78. Foong A, Ron MA. Neuropsychiatry: cognition and mood disorders. *Prac Neurol Mult Scler.* 2003:115-25.
79. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA, Krupp LB. Treatment of cognitive impairment in Multiple sclerosis is the use of acetylcholinesterase inhibitors available option CNS drugs. 2008; 22:87-97.
80. Guimarães J, Jose Sa M. Cognitive Dysfunction in multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology.* 2012; 3:74
81. Clanet MG, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol.* 2000; 13: 263-270.
82. İdiman E, Turan ÖF. Demiyelinizan hastalıklar. Oğul E (editör). *Klinik Nöroloji.* 1. baskı. İstanbul: Nobel & Güneş. 2002: 159-85.
83. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory*

- Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46:907-11.
- 84.van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe JH, Ravid R, Valk J et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*. 1998; 50:1282–1288.
- 85.Grossman RI, Yousem DM. *Neuroradiology*, 2nd edn.Mosby: Philadelphia. 2003.
- 86.Lublin FD. The incomplete nature of multiple sclerosis relapse resolution. *J Neurol Sci*. 2007; 256(Suppl. 1):14-S18.
- 87.Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, DeLuca J, Geurts JG, Rombouts SA et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75: 2121–2128.
- 88.Grassiot B, Desgranges B, Eustache F, Defer G. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *J neurol*. 2009;256(9): 1397-412.
- 89.Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple Sclerosis. *Arch. Neurol*. 2009; 66: 1144-1150.
- 90.Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 69: 1213-1223.
- 91.Lazeron RH, de Sonneville LM, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Mult Scler*. 2006; 12: 760-768.
- 92.Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 2006; 66:685–692.
- 93.Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis; evidence-based analysis and recommendations. *J Clin neurosci*. 2007; 14(10): 919-27.
- 94.Poloni G, Minagar A, Haacke EM, Zivadinov R. Recent developments in imaging of multiple sclerosis. *Neurologist*. 2011;17:185-204.

95. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L et al. Neocortical volume decrease in relapsing remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004; 63:89–93.
96. Pelletier J, Suchet L, Witjas T, et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapse-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2001;58:105-11.
97. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. *Brain Pathology*. 2014; doi:10.1111/bpa.12220
98. Filippi M, Rocca A. MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neurol. Sci*. 2010;31 (Suppl. 2): 231–S234.
99. Sicotte NL, Kern KC, Giesser BS, Arshanapalli A, Schultz A, Montag M et al. Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2008; 131(Pt 4):1134–1141.
100. Arnold DL, Riess GT, Matthews PM et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36:76-82.
101. Clanet M, Berry I. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1998;11:299-303.
102. Berry I, Ranjeva JP, Manelfe C et al. MRI visualization of multiple sclerosis lesions. *Rev Neurol*. 1998;154:607-17.
103. Nebel K, Wiese H, Seyfarth J et al. Activity of attention related structures in Multiple sclerosis. *Brain Res*. 2007; 1151: 150-160.
104. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1995.
105. Mesulam M. *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. İkinci baskı. Çev. Ed: Gürvit H. İstanbul, Yelkovan yayıncılık. 2004.
106. Karakaş S. *Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için Araştırma ve Geliştirme çalışmaları*. Dizayn Ofset, İstanbul. 2004: 65-72.
107. Tanrıdağ O. *Davranış Nörolojisi: Beyin davranış ilişkilerinin organizasyon prensipleri, sendromları ve hastalıkları*. Nobel tıp kitabevleri, İstanbul. 2015:107-113.



- 108.Hillary F, Genova H, Chiaravalloti N et al. Prefrontal Modulation of Working Memory Performance in Brain Injury and Disease. *Human Brain Mapping*. 2006;27:837-847.
- 109.Fuster JM. Memory and planning: two temporal perspectives of frontal lobe function, in *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe*, edited by Jasper HH, Riggio S, Goldman-Rakic PS. New York, Raven. 1995; pp:9-18.
- 110.Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery; Therapy and clinical interpretation*. 1985 Tuscon, AZ: Neuropsychological Press.
- 111.Longstaff MG, Heath RA. Spiral drawing performance as an indicator of fine motor function in people with multiple sclerosis. *Hum Mov Sci*. 2006 Oct;25(4-5):474-91. Epub 2006 Jul 21.
- 112.Lantblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of multiple sclerosis: Augustus'Este' (1794–1848). *NeuroSci*. 2010;31:29-33.
- 113.Honarmand K, Akbar N, Kou N, Feinstein A. Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *J. Neurol*. 258 (2011) 244–249.
- 114.Hakim EA, Bakheit AM, Bryant TN, Roberts MW, McIntosh-Michaelis SA, Spackman AJ et al. The social impact of multiple sclerosis:a study of 305 patients and their relatives. *DisabilRehabil*. 2000;22:288–293.
- 115.Julian L, Serafin D, Charvet L, Ackerson J, Benedict R, Braaten E et al. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: results from a United States network. *J Child Neurol*. 2013;28: 102-7.
- 116.Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Dousset V, Brochet B. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76 :1161–1167.
- 117.Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80:844–866.
- 118.Rovaris M,Iannucci G, Falautano M, Possa F, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing–remitting multiple sclerosis. 2002.
- 119.Morris R, Schaerf F, Brandt J et al. AIDS and multiple sclerosis: neural and mental features. *Acta Psychiatr. Scand*. 1992;85:331-6.

120. Rossi F, Giorgio A, Battaglini M, Stromillo ML, Portaccio E, Goretti B et al. Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. 2012. *PLoS One* 7:e44826.
121. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2012; 259:139-146.
122. Benedict RH, Hulst HE, Bergsland N, Schoonheim MM, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B et al. Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2013;19 (11): 1478–1484.
123. Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM. Neocortical neuronal, synaptic and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;67:960–967.
124. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365:2188–2197.
125. Kassubek J, Tumani H, Ecker D, Kurt A, Ludolph AC, Juengling FD. Age-related brain parenchymal fraction is significantly decreased in young multiple sclerosis patients: a quantitative MRI study. *Neuroreport.* 2003;14:427–430.
126. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage.* 2006;30:891–898.
127. Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Thalamic damage and long-term progression of disability in multiple sclerosis. *Radiology.* 2010;257:463–469.
128. Vercellino M, Masera S, Lorenzatti M, Condello C, Merola A, Mattioda A et al. Demyelination, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis deep gray matter. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68:489–502.
129. Gilmore CP, Donaldson I, Bo L, Owens T, Lowe J, Evangelou N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison Between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:182–187.
130. Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, Hametner S, Grigoriadis N, Deretzi G et al. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination,

neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1386–1395.

131.Lassmann H. Cortical lesions in multiple sclerosis: inflammation versus neurodegeneration. *Brain*. 2012; 135(Pt10):2904–2905.

132.Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch.Neurol*.2004;61(2),226–230.

<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.61.2.22614967771>.

133.Tiemann L, Penner IK, Haupts M, Schlegel U, Calabrese P. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *MultScler*. 2009;15:1164–74.

134.Hoffmann S, Tittgemeyer M, von Cramon DY. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol*. 2007;20: 275–280.

135.Gronwall DMA. Paced Auditory Serial Addition Task: a measure of recovery from concussion. *Percept. Mot. Skills*. 1977; 44: 367–373.

136.Papathanasiou A, Messinis L, Zampakis P, Panagiotakis G, Gourzis P, Georgiou V, Papathanasopoulos P. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of Daily living and Employment status. *Journal of the Neurological Sciences*.2015; 358 :236–242.

137.Schoonheim MM, Popescu V, RuedaLopes FC, Wiebenga OT, Vrenken H, Douw L et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79 (17) :1754–1761.

138.Koenig KA, Sakaie KE, Lowe MJ, Lin J, Stone L, Bermel RA et al. Hippocampal volume is related to cognitive decline and fornical diffusion measures in multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging*. 2014; 32:354–358.

139.Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-71. [doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004).

140.Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. E. Yüksek lisans tezi, İstanbul. 2001.

141. Tombaugh T. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2006; 21: 53-76.
142. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz sürme testinin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Derg*. 2007;10: 73-82.
143. Müller M, Esser R, Kötter K, Voss J, Müller A, Stellmes P. Width of 3. Ventricle: Reference Values and Clinical Relevance in a Cohort of Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *The Open Neurology Journal*. 2013; 7: 11-16.
144. Karakaş P, Koç Z, Koç F, Bozkır MG. Morphometric MRI evaluation of corpus callosum and ventricles in normal adults, *Neurological Research*. 2011; 33:10, 1044-1049. DOI: 10.1179/1743132811Y.0000000030
145. Mesaros S, Rocca MA, Sormani MP, Charil A, Comi G, Filippi M. Clinical and conventional MRI predictors of disability and brain atrophy accumulation in RRMS: a large scale, short-term follow-up study. *J Neurol*. 2008; 255:1378–1383.
146. Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA et al. The thalamus and multiple sclerosis. Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects, *Neurology*. 2013; 80 (2): 210–219.
147. Starr JM, Lonie J. The influence of pre-morbid IQ on Mini-Mental State Examination score at time of dementia presentation. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22:382–384.
148. Benedict RH, Morrow SA, Weinstock Guttman B, Cookfair D, Schretlen DJ. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients, *J. Int. Neuropsychol. Soc*. 2010;16: 829–835.
149. Bonnet MC, Deloire MS, Salort E, Dousset V, Petry KG, Brochet B. Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006; 251:23–28.
150. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Wylie G, Deluca J. Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009; 15:606–612.

151. Ramasamy DP, Benedict R, Cox JL et al. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study. *J Neurol Sci.* 2009;282:47–54.
152. Butzkueven H, Kolbe SC, Jolley DJ, Brown JY, Cook MJ, van der Mei IA et al. Validation of linear cerebral atrophy markers in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2008;15:130-7.
153. Mesaros S, Rocca MA, Riccitelli G et al. “Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS,” *Human Brain Mapping.* 2009; vol. 30, no. 8, pp: 2656–2666.
154. DeLuca GC, Williams K, Evangelou N, Ebers GC, Esiri MM. “The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis,” *Brain.* 2006;vol. 129, no. 6, pp: 1507–1516.
155. Rimkus C, Junqueira T, Lyra K, Jackowski M, Machado M et al. Corpus Callosum Microstructural Changes Correlate with Cognitive Dysfunction in Early Stages of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Axial and Radial Diffusivities Approach. *Hindawi Publishing Corporation Multiple Sclerosis International Volume.* 2011, Article ID 304875, 7 pages doi:10.1155/2011/304875
156. Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, Samaranch L, Pastor P, Villoslada P. Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Mult Scler.* 2008; 14:947–953.
157. Janculjak D, Mubrin Z, Brinar V. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2002;104:221-227.
158. Litvan I, Grafman J, Vendrell P. Multiple memory deficits in patient with multiple sclerosis. Exploring the working memory system. *Arch Neurol.* 1988; 45:607-10.
159. Schulz D, Kopp B, Kunkel A. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006; 253 : 1002–1010.
160. Smith A, Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Manual (revised), Western Psychological Services, Los Angeles, 1982.
161. Feuillet L, Reuter F, Audoin B et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13: 124-127.

162. Forn C, Belenguier A, Parcet-Ibars M.A, et al. Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *J. of Clin. Exp. Neuropsychol.* 2008;30:789-96.
163. Locatelli L, Zivadinov R, Grop A et al. Frontal parenchymal atrophy measures in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2004; 10: 562-8.
164. Deloire MS, Salort E, Bonnet M et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76:519–526.
165. 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.
166. Zalonis I, Kararizou E, Triantafyllou NI, Kapaki E, Papageorgiou S, Sgouropoulos P et al. A normative study of the trail making test A and B in Greek adults, *Clin. Neuropsychol.* 2008;22 (5):842–850.
167. Barak Y, Lavie M, Achiron A. Screening for early cognitive impairment in multiple sclerosis patients using the clock drawing test. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2002; 9(6): 629-632.
168. Macniven JA, Davis C, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E, Constantinescu CS. Stroop performance in multiple sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning? *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;14(5):805-14.
169. Deloire MS, Salort E, Bonnet M et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler.* 2006;12: 445-452.
170. Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G et al. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS < or = 3.5. *Acta Neurol Scand.* 2003;108:323-6.
171. Gilad R, Sadeh M, Boaz M, Lampl Y. Visual spatial neglect in multiple sclerosis. *Cortex.* 2006;Nov;42(8):1138-42.

## 8. EKLER



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI BAKIRKÖY  
Prof. Dr. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SINIR  
HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
NÖROPSİKOLOJİ BÖLÜMÜ

### EDİNBURGH EL TERCİH TESTİ

#### KAYIT FORMU

	Her zaman sol	Çoğunlukla sol	İki el aynı derecede	Çoğunlukla sağ	Her zaman sağ
Yazı yazmak					
Çizim yapmak					
Atmak fırlatmak					
Makas kullanmak					
Diş fırçalamak					
Bıçakla bir şey kesmek					
Kaşık tutmak					
Süpürge tutmak					
Kibrit çakmak					
Bir kutunun kapağını açmak					

X

	Her zaman sol	Çoğunlukla sol	İki el aynı derecede	Çoğunlukla sağ	Her zaman sağ
Ayak					
Göz					
Kaleidoskop					

Aile

**SKOR:** / 100



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
**BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN**  
RUH SAĞLIĞI VE SINIR HASTALIKLARI ELA HASTANESİ  
STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST FORMU

FR-0308

İsim/Soyadı : Aktif kullanılan el :  
Yaş : Tarih :  
Eğitim (yıl) : Toplam puan :

**Oryantasyon (Toplam puan 10)**

Hangi yıl içindeyiz..... ( )  
Hangi mevsimdeyiz..... ( )  
Hangi aydayız..... ( )  
Bugün ayın kaçı..... ( )  
Hangi gündeyiz..... ( )

Hangi ülkede yaşıyoruz..... ( )  
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız..... ( )  
Şu an bulunduğunuz semt neresidir..... ( )  
Şu an bulunduğunuz bina neresidir..... ( )  
Şu an binada kaçınca kattasınız..... ( )  
(Her bir madde için 1 puan verilir)

**Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)**

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın.  
(Masa, bayrak, eibise) (20 sn. süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir.)

**Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)**

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin  
Dur deyinceye kadar devam edin.  
(Her doğru işlem için 1 puan verilir) (100,93,86,79,72,65,.....)

**Hatırlama (Toplam puan 3)**

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (masa, bayrak, eibise)  
(Her doğru isim için 1 puan verilir)

**Lisan (Toplam puan 9)**

a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn. süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir, toplam puan 2)

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir)

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın. "masaya duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"  
(30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3)

d) Şimdi size bir cümle vereceğim. \*Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın (Doğru işlem için 1 puan verilir)

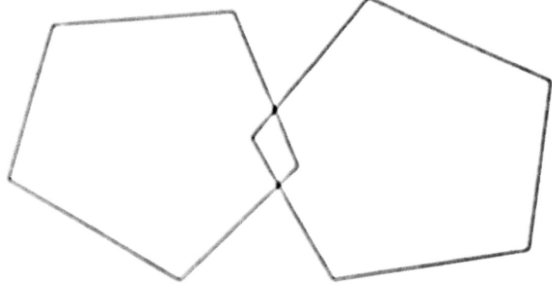
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir)

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. \*(1 dk süre tanınır, kener sayısı tam bir şekli için 1 puan verilir)

\*Lütfen arka sayfadaki cümle ve şekli gösteriniz.



# GÖZLERİNİZİ KAPATIN



Notlar

.....

.....

.....

.....

.....

.....



## REAKSİYON ZAMANI Kayıt Formu

ADI SOYADI :	TARİH :
YAŞ / CİNS :	PROTOKOL :
EĞİTİM :	UYGULAMA :
BASKIN EL :	

### GÖRSEL Reaksiyon Zamanı

<b>Ortalama:</b>	
<b>Long:</b>	
<b>Short:</b>	

### İŞİTSEL Reaksiyon Zamanı

<b>Ortalama:</b>	
<b>Long:</b>	
<b>Short:</b>	



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI BAKIRKÖY  
Prof. Dr. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SINIR  
HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
NÖROPSİKOLOJİ BÖLÜMÜ

## DİĞİT SPAN TEST KAYIT FORMU

SAYI DİZİSİ			
Düz Sayı Dizileri		Ters Sayı Dizileri	
5-8-2	3	2-4	2
6-8-4	3	5-8	2
6-4-3-9	4	6-2-9	3
7-2-8-0	4	4-1-5	3
4-2-7-3-1	5	5-2-7-9	4
7-5-8-3-6	5	4-9-6-8	4
6-1-9-4-7-3	6	1-5-2-8-6	5
3-9-2-4-8-7	6	6-1-8-4-3	5
5-9-1-7-4-2-8	7	5-3-9-4-1-8	6
4-1-7-9-3-8-6	7	7-2-4-8-5-6	6
5-8-1-9-2-6-4-7	8	8-1-2-9-3-6-5	7
3-8-2-9-5-1-7-4	8	4-7-3-9-1-2-8	7
2-7-5-8-6-2-5-8-4	9	9-4-3-7-6-2-5-8	8
7-1-3-9-4-2-5-6-8	9	7-2-8-1-9-6-5-3	8

### SKORLAMA

Düz:

Ters:

Toplam:



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI BAKIRKÖY  
Prof. Dr. MAZHAR ÖSMAN RUH SAĞLIĞI VE SINIR  
HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
NÖROPSİKOLOJİ BÖLÜMÜ

## CORSİ BLOCK TEST KAYIT FORMU

SAYI DİZİSİ			
Düz Sayı Dizileri		Ters Sayı Dizileri	
2-6	2	3-6	2
8-4	2	7-4	2
2-7-5	3	6-8-5	3
8-1-6	3	3-1-8	3
3-2-8-4	4	8-4-1-6	4
2-6-1-5	4	5-2-4-1	4
5-3-4-6-1	5	4-6-8-5-2	5
3-5-1-7-2	5	8-1-6-3-7	5
1-7-2-8-4-6	6	7-1-8-3-6-2	6
7-3-6-1-4-8	6	3-8-1-7-5-4	6
8-2-5-3-4-1-6	7	1-5-2-7-4-3-8	7
4-2-6-8-3-7-5	7	6-7-4-3-1-5-2	7
7-5-6-3-8-7-4-2	8	1-4-3-7-6-2-5-8	8
1-6-7-4-2-8-5-3	8	7-2-8-1-4-6-5-3	8

### SKORLAMA

Düz:  
Ters:  
Toplam:



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İstanbul Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği  
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
SBST TESTİ FORMU

FR-0231  
REV-00

DENEM	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Balgçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Ruhs	13	14	15	16	17	18	19	20	
1																						
2																						
3																						
4																						
5																						
6																						
7																						
8																						
9																						
10																						
USB																						
TANIMA																						

ADI SOYADI:	
YAŞ:	
EĞİTİM:	
EL BASKINLIĞI:	
TARİH:	...../...../20.....

Duvar

Davul

Zurna

Pencere

Perde

pide

Zil

Zincir

Kapı

Çay

Kahve

Kahvaltı

Oyun

Okul

Öğretmen

Abla

Anne

baba

ağaç

çiçek

Bahçe

Eşarp

Şapka

Kasket

Ay

Ayva

Güneş

Tarla

Çiftçi

Çiftlik

Boğaz

Burun

ağız

Hindi

Horoz

Hendek

Resim

Renk

Reklam

Oda

El

Ev

Nehir

Deniz

Dere

SBST-SKORLAMA	
Anlık bellek:	
Öğrenme puanı:	
Kritere ulaşma:	
En yüksek öğrenme:	
Öğrenme yanlış puanı:	
Perseverasyon:	
Tutarsızlık puanı:	
Kendiliğinden hatırlama:	
Tanıma:	
Toplam hatırlama:	
Yanlış hatırlama puanı:	
Yanlış tanıma:	

**KOGNİTİF FONKSİYON : PASAT ALIŞTIRMA**

Ad ve Soyad:

Vizit  
Tarihi:

Gün

Ay

Yıl

**PASAT ALIŞTIRMA**1.Değerlendirme  
(3 saniye)

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

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

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

**PASAT ALIŞTIRMA**2.Değerlendirme  
(2 saniye)

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

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

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

<b>KOGNİTİF FONKSİYON : PASAT - FORM A</b>		
Ad ve Soyad:		Vizit Tarihi: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Gün	Ay
	Yıl	

1.Değerlendirme  
(3 saniye)

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 ___

Toplam doğru (satır) = \_\_\_\_\_

Doğru Yüzdesi = \_\_\_\_\_

2.Değerlendirme  
(2 saniye)

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 ___

Toplam doğru (satır) = \_\_\_\_\_

Doğru Yüzdesi = \_\_\_\_\_



KOGNİTİF FONKSİYON : PASAT - FORM B												
Ad ve Soyad:	Vizit Tarihi: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> Gün Ay Yıl											

1. Değerlendirme  
(3 saniye)

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 = \_\_\_\_\_

2. Değerlendirme  
(2 saniye)

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___

Toplam doğru (satır) = \_\_\_\_\_

Doğru Yüzdesi = \_\_\_\_\_

## BENTON YÜZ TANIMA TESTİ KAYIT FORMU

Adı soyadı \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tarih \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Yaş \_\_\_\_\_ Cinsiyet \_\_\_\_\_ Eğitim \_\_\_\_\_ Baskın el \_\_\_\_\_ Deneme \_\_\_\_\_

### Düzeltilmiş skor

### Kısa Form (KF)

Kısa Form	Uzun Form	Sayfa No.	Doğru Cevaplar	Hatalar
27	53	1	(5) ___	1 2 3 4 6
26	51	2	(1) ___	2 3 4 5 6
25	49	3	(2) ___	1 3 4 5 6
24	48	4	(3) ___	1 2 4 5 6
23	46	5	(6) ___	1 2 3 4 5
22	44	6	(2) ___	1 3 4 5 6
21	43			
20	41	7	(2) ___ (5) ___ (6) ___	1 3 4
19	39	8	(1) ___ (3) ___ (4) ___	2 5 6
18	37	9	(2) ___ (4) ___ (6) ___	1 3 5
17	36	10	(2) ___ (5) ___ (6) ___	1 3 4
16	34	11	(1) ___ (4) ___ (6) ___	2 3 5
15	32	12	(2) ___ (3) ___ (6) ___	1 4 5
14	31	13	(1) ___ (3) ___ (5) ___	2 4 6
13	29			
12	27			
11	26			
10	23			

### Uzun Form İtemleri (UF)

14	(1) ___ (3) ___ (5) ___	2 4 6
15	(2) ___ (3) ___ (4) ___	1 5 6
16	(2) ___ (4) ___ (5) ___	1 3 6
17	(1) ___ (4) ___ (6) ___	2 3 5
18	(3) ___ (4) ___ (6) ___	1 2 5
19	(2) ___ (3) ___ (4) ___	1 5 6
20	(1) ___ (2) ___ (3) ___	4 5 6
21	(1) ___ (5) ___ (6) ___	2 3 4
22	(2) ___ (4) ___ (5) ___	1 3 6

Kısa Form Puanı-----

Uzun Form Puanı-----

Gözlemler:-----

-----

-----

-----



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI BAKIRKÖY  
Prof. Dr. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SINIR  
HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
NÖROPSİKOLOJİ BÖLÜMÜ

## ÇİZGİ YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ

### KAYIT FORMU


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

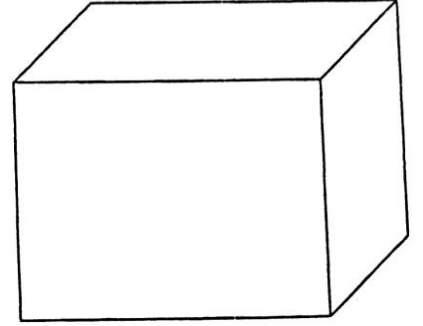
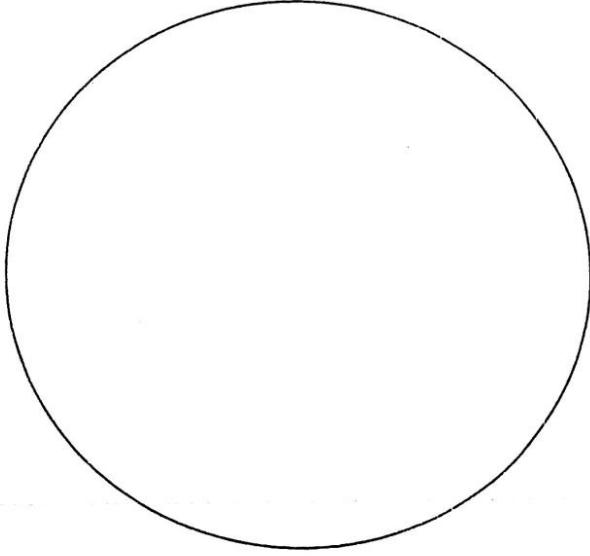
1. -----5-10  
2. -----5-6  
3. -----6-7  
4. -----1-2  
5. -----2-11  
6. -----1-7  
7. -----1-10  
8. -----1-7  
9. -----7-9  
10. -----1-3  
11. -----5-11  
12. -----4-5  
13. -----7-8  
14. -----2-6  
15. -----3-5

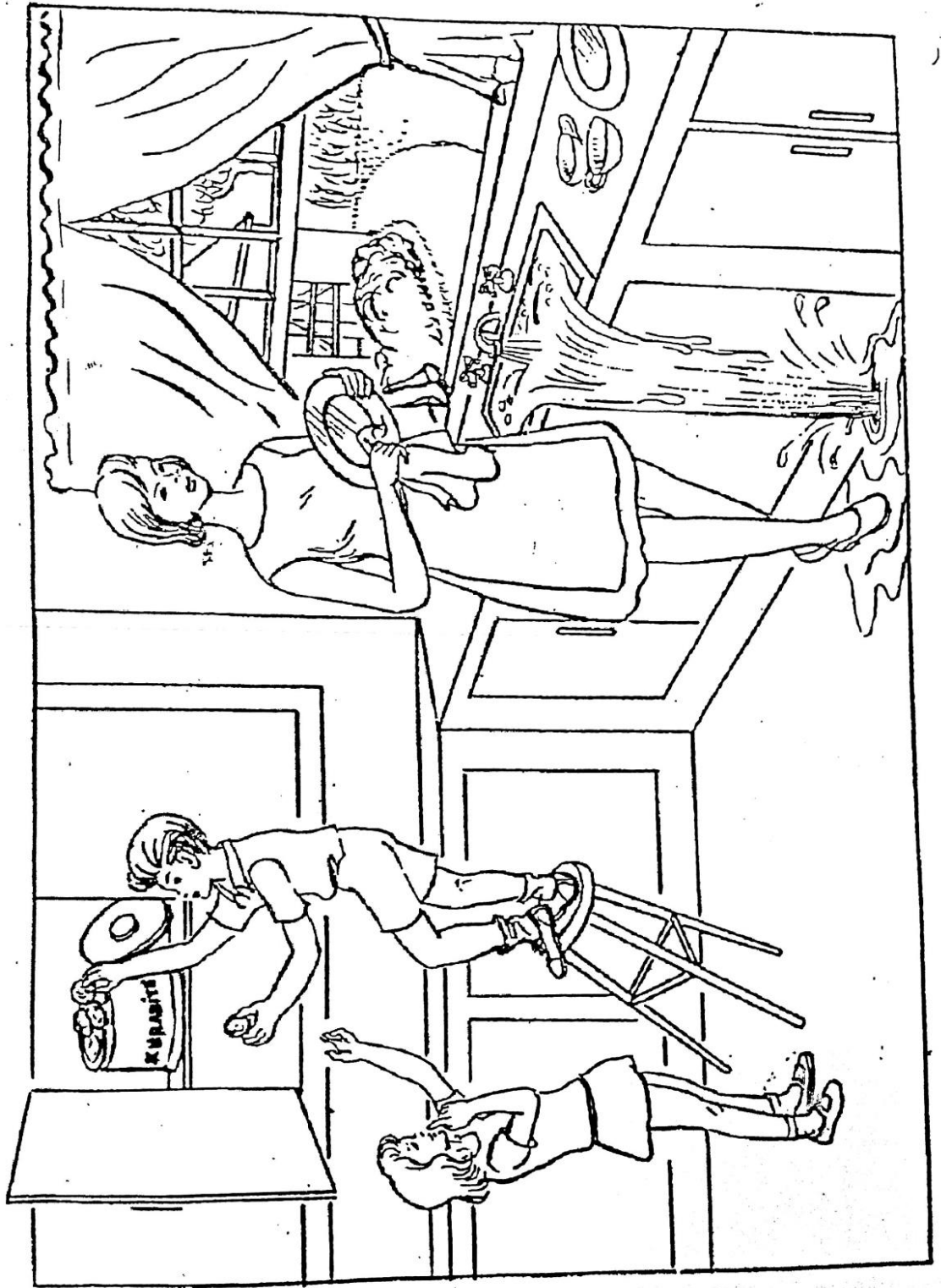
16. -----10-11  
17. -----2-5  
18. -----1-4  
19. -----1-9  
20. -----2-9  
21. -----9-11  
22. -----6-10  
23. -----3-11  
24. -----8-9  
25. -----3-8  
26. -----7-10  
27. -----3-4  
28. -----3-10  
29. -----5-8  
30. -----8-11

SKOR:



	<p>T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU İstanbul Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi</p>	<p>FR-0247 REV-02</p>
	<p>SAAT VE KÜP ÇİZİM TESTİ KAYIT FORMU</p>	





**BOSTON ADLANDIRMA TESTİ**

	İtem	Kendiliğinden	Semantik İpucuyla	Fonemik İpucuyla	Hiç Adlandıramadı	Sadece İşlevini Söyledi	Parafazi (S/L)	Diğer Tepki
1	Makas							
2	Kalem							
3	Tarak							
4	Diş fırçası							
5	Ev/Bina/Okul							
6	Deve							
7	Çiçek							
8	Testere/Hızır							
9	Ağaç							
10	Karyola/Yatak							
11	Süpürge							
12	Askı							
13	Düdük							
14	Huni							
15	Helikopter							
16	Kayık/Sandal							
17	Dünya/Küre							
18	Pergel							
19	Mantar							
20	Akordeon							
21	Mızıka							
22	Salyangoz							
23	Yanardağ							
24	Raket							
25	Maske							
26	Palet							
27	Maşa							
28	Kaktüs							
29	Bank/Sıra							
30	Hamak							
31	İletki/Minkale							
Toplam item sayısı: _____		Semantik ipucuyla: _____			Semantik parafazi: _____			
Kendiliğinden: _____		Fonemik ipucuyla: _____			Literal parafazi: _____			
Hiç adlandırılmayan: _____		Sadece işlevini söyledi: _____			Neolojistik parafazi: _____			



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İstanbul Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği  
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

FR-0230  
REV-00

STROP TESTİ FORMU

1. Siyah basılmış Renk ismi okuma

m s k y  
y m s k  
y k m s  
k y s m  
s k y m  
k m s y

4. Renk ismi olmayan 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

2. Renkli basılmış Renk ismi okuma

m s k y  
y m s k  
y k m s  
k y s m  
s k y m  
k m s y

5. Renk ismi 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

3. Sekil 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

	Süre	Hata	Düzeltilme
1. KART			
2. KART			
3. KART			
4. KART			
5. KART			



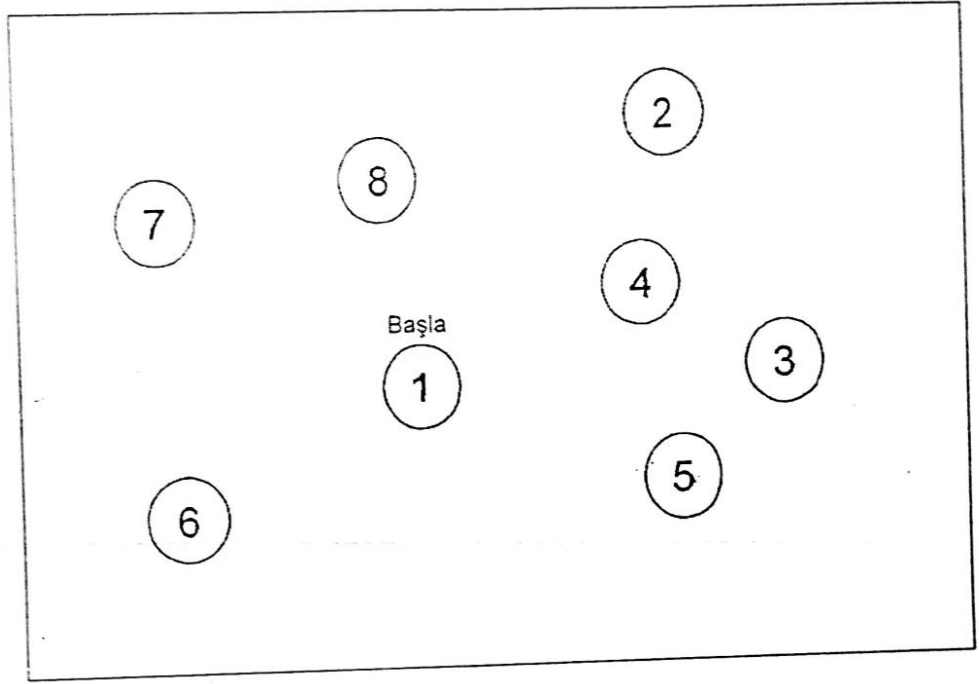
Bitime  
Suresi.

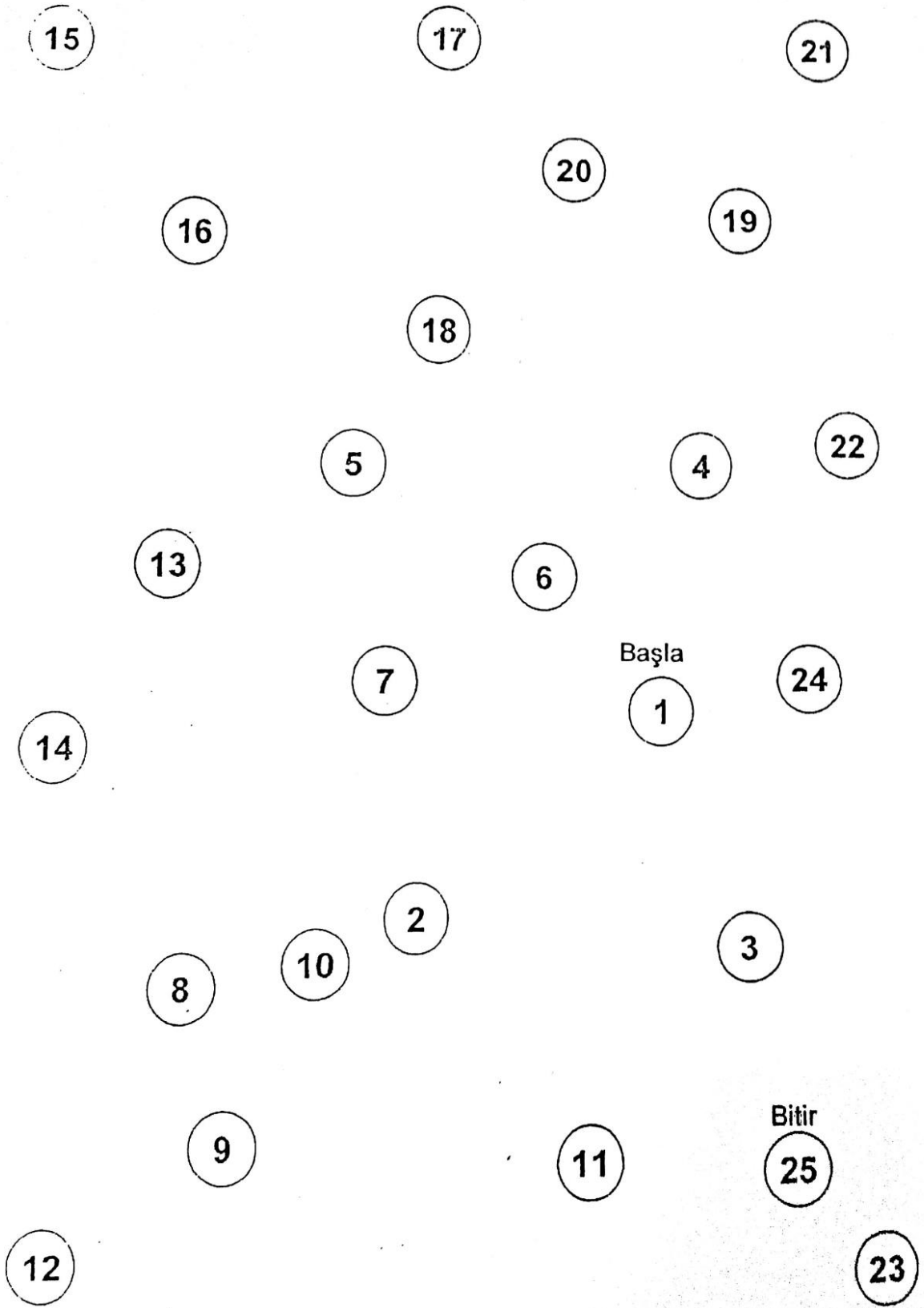
Adı, Soyadı:

Tarih:

İZ SÜRME TESTİ - Bölüm A

ÖRNEK:







Bitir

13

10

8

9

Ğ

Ç

B

4

3

7

Başla

1

5

G

C

12

F

A

H

2

6

İ

D

E

11

I



BENZERLİKLER	Puan 2,1 veya 0
1. Portakal – Muz	
2. Paito – Entari ( Pantolon - Gömlek )	
3. Balta – Testere	
4. Köpek – Aslan	
5. Kuzey – Batı	
6. Göz – kulak	
7. Hava – Su	
8. Masa – İskemie	
9. Yumurta – Çekirdek (Bitki Tohumu)	
10. Şiir – Heykel	
11. Odun – İspirto	
12. Övme – Cezalandırma	
13. Sinek – ağaç	

HESAPLAMA	Puan 2,1 veya 0
1. $5 \times 13 =$	
2. $65 - 7 =$	
3. $58 / 2 =$	
4. $29 + 11 =$	
<b>NOT:</b>	

0-1	2. MUHAKEME	Puan 2,1 veya 0
	1. amaşırımızı niye yıkarız?	
	2. Bir trenin niçin lokomotifi vardır?	
	3. Eğer bir sokakta üzeri pullu, adresi yazılmış ve ağzı kapatılmış bir zarf bulsanız ne yapmanız gerekir?	
	4. Kötü arkadaştan niçin sakınmalıyız?	
	5. Bir sinemada duman ve ateş çıktığını görseniz ne yapmanız gerekir?	
	6. Niçin halk vergi vermelidir?	
	7. "Demir tavında dövülür" ata szn anlamı nedir?	
	8. İlkokul tahsili niçin mecburidir?	
	9. Gündüz bir ormanda kayboldaysanız yolunuzu nasıl bulurdunuz?	
	10. Sağır doğmuş insanlar umumiyetle niçin konuşmazlar?	
	11. Şehirde arazi niçin kasabalardakinden daha pahalıdır?	
	12. Kanun niçin resmi nikahı mecbur kılar?	
	13. Şu szn anlamı nedir? " Bir mih bir nal kurtarır, bir nal bir at kurtarır. "	