CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Nöroloji Anabilim Dalı

KOGNİTİF FONKSİYONLARIN MULTIPL SKLEROZ'DA UZUNLAMASINA TAKİBİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Hülya KASIMAY

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Hatice MAVİOĞLU

Manisa - 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emeği olan, engin bilgi ve tecrübelerinin yanında mesleki etik anlayışından da faydalandığım, tez çalışmamın her süresince sonsuz sabrı ile bana yol gösteren ve destek olan değerli hocam Prof. Dr. Hatice MAVİOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyuncabilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, sevgi ve anlayışlarını bizden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Deniz SELÇUKİ ve Prof. Dr. Hikmet YILMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime sonsuz katkısı olan, yakın ilgisi ve hoşgörüsüilemanevi ve bilimsel açıdan her anyanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Ayşin KISABAY AK'a,

Bir abla, bir arkadaş samimiyetiyle hep yanımda olan, tez çalışmamın yürütülmesi ve yazılmasında sınırsız katkısı olan,her konudayardımını esirgemeyen Uzm.Dr. Melike BATUM'a,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde tüm samimiyetiyle yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Beyhan CENGİZ ÖZYURT'a

Kliniği benim için eğlenceli hale getiren, yanlarında dertlerimi unuttuğum, birlikte her zamanuyum içinde çalıştığım doktor,hemşire, teknisyen ve temizlik personeli arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmeme sebep olan, maddi ve manevi her türlü fedakarlığı hala da usanmadan gösteren, evlatları olduğum içinkendimi ayrıcalıklı hissettiğim canım aileme,

Hayattaki zorluklara karşı birlikte savaştığım, kendimi her zaman değerli hissetmemi sağlayan, asistanlık hayatım boyunca özellikle de tezimin hazırlanmasında sonsuz sabrı ve desteğiyle yanımda olan eşim Levent KASIMAY'a,

Hayatıma anlam, mutluluk ve huzur katan, çok daha güçlü olmamı sağlayan, beni olgunlaştıran, annesi olmaktan gurur duyduğum, iyi ki doğurduğum biricik yavrum Ayşe Nil'ime

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hülya KASIMAY

Manisa-2017

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotrofik Hormon

BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for MS

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised

CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte Antigen-4

COWAT: Controlled Oral Word Association Test

CVLT-II: California Verbal Learning Test-II

D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test

DMF: Dimetil fumarat

EBV: Epstein- Barr Virüs

EDSS: Expanded Disability Status Scale

EMA: European Medicines Agency

FIS: Fatigue Impact Scale

GA: Glatiramer asetat

GIA: Geçici İskemik Atak

GYA:Günlük Yaşam Aktiviteleri

HLA: Human Leukocyte Antigene

HHV6: Herpes Virüs 6

9HPT:9-Hole Peg Test

HVOT: Hooper Visual Organization Test

IFN: İnterferon

IL-2: İnterlökin-2

İM:İntramüsküler

İV:İntravenöz

JLO: Judgment of Line Orientation Test

KBB: Kan-Beyin Bariyeri

KİL: Klinik İzole Lezyonlar

KIS: Klinik İzole Sendrom

KS: Kortikosteroidler

MACFIMS: Minimal Assessment of Cognitive Function in MS

MBP: Miyelin Basic Protein

MHC: Major Histocompatibility Complex

MOG: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein

MP: Metilprednizolon

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS: Multipl Skleroz

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MusiQol: Multiple Sclerosis International Quality of Life

Nrf2: Nükleer Faktör Benzeri 2

OKB: Oligoklonal band

PASAT: Paced Auditory Serial Additional Test

PLP: Proteolipit protein

PML: Progresif multifokal lökoensefalopati

PMS: Progressif MS

PPMS: Primer Progressif MS

PRMS: Progressif Relapsing MS

Rao-BRNB: Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery

RA: Romatoid Artrit

RRMS: Relapsing-Remitting MS

SDMT: Sembol Rakam Modalite Testi

SK: Subkutan

SPMS: Sekonder Progressif MS

S1P1: Sfingozin-1 fosfat reseptör

SPART: Spatial Recall Test

SRT: Selective Reminding Test

Th: Yardımcı T hücresi

Treg: T regülatuvar

T25W : Timed 25-Foot Walk

USA: Kuzey Amerika Birleşik Devletleri

VEP:Görsel Uyartılmış Potansiyeller

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ 1
II-GENEL BİLGİLER 3
1. MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞI 3
1.1. EPİDEMİYOLOJİ 4
1.2. ETYOLOJİ 4
1.2.1. Genetik 5
1.2.2. Çevresel Faktörler 6
1.3. İMMUNOPATOGENEZ 7
1.4. MULTIPL SKLEROZ'DA HASTALIK SEYRİ 9
1.5. KLİNİK BELİRTİLER 10
1.6. TANI 12
1.7 TEDAVİ 15
1.7.1 ATAK TEDAVİSİ 15
1.7.2 HASTALIĞI MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER 16
1.7.2.1 KLASİK ENJEKSİYON TEDAVİLERİ 17
1.7.2.2 ORAL TEDAVİLER 19
1.7.2.3 MONOKLONAL ANTİKORLAR 22
1.7.2.4 İMMUNSUPRESİF TEDAVİLER 26
1.7.3 SEMPTOMATİK TEDAVİ 28
1.8 PROGNOZ 32
III.MS'DE KOGNİSYON 33
IV- GEREÇ VE YÖNTEM 43
V. BULGULAR 49
VI. TARTIŞMA VE SONUÇ 58
VII. ÖZET 68
VIII. İNGİLİZCE ÖZET 72
IX.KAYNAKLAR 79
X.EKLER 99

I-GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS) demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanma ile karakterize inflamatuar bir merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığıdır. Son 30 yılda daha duyarlı ve detaylı nöropsikolojik testler ile yapılan çalışmalar MS'de kognitif bozukluğun sanılandan sık karşılaşılan bir sorun olduğunu göstermiştir (Benedict RHve ark 2006; Peyser JM ve ark 1980;Lyon-Caen 0 ve ark1986;Rao SM1991; McIntosh-Michaelis SA ve ark 1991). MS hastalarında kognitif bozukluk sıklığı %43-70 arasında değişmektedir(Chiaravalloti ND ve DeLuca J2008). Çalışmalar MS ile ilişkili kognitif bozukluğun hastalığın erken dönemlerinden itibaren, hatta klinik izole sendrom döneminde dahi görülebildiğini göstermektedir (Chiaravalloti ND ve DeLuca J2008, Glanz BI ve ark2007). Yeni MS tanısı almış ya da hafif MS'li hastalarda bile kognitif kayıp %30-54 oranında bildirilmektedir(Patti F 2009; Rovaris M ve ark 2008, Achiron A ve Barak Y 2003). Ülkemizde MS hastalarında kognitif bozukluk sıklığı ile ilişkili çalışmalar sınırlıdır. Bilgi ve ark (2013), yaptıkları çalışmada bu oranı %41.7 olarak bildirmişlerdir. Topçular ve ark (2012), ise RRMS hastalarının % 41.17'sinde kognitif bozukluk saptamışlardır. Piri Çınar ve ark (2016), BICAMS ile yaptıkları çalışmada MS'li hastaların kognitif performanslarını kontrollerden düşük bulmuşlardır. MS ile ilişkili kognitif bozukluğun yaşam kalitesinde, günlük yaşam aktivitelerinde, sosyal yaşamda bozulmalara ve iş kaybına neden olduğu bildirilmiştir (Langdon D 2010).

MS'de kognitif bozukluklar, bu kadar sık görülmesine ve özürlülüğün önemli bir nedeni olmasına karşın MS'li hastaların takibinde en yaygın kullanılan özürlülük ölçeği Expanded Disability Status Scale (EDSS) kognisyona ait değerlendirmeleri kapsamamaktadır. Bununla birlikterutinde kognitif fonksiyonları ölçen ayrı ölçekler de pek kullanılmamaktadır. MS'de kognitif fonksiyon bozuklukları ile ilgili veriler ve farkındalık arttıkçaözellikle son 20 yılda bu eksiği gidermeye yönelik çalışmalar da artmıştır. Bunlardan birisi Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)'nin geliştirilmesidir (Cutter GR ve ark 1999). MSFC kognisyonu ölçen Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT) testini içermektedir. Ancak vakit alması, PASAT'ın

kolay uygulanabilir bir test olmaması nedeniyle günlük kullanımda MSFC, EDSS'nin yerini alamamıştır. Ayrıca PASAT'ın tek başına MS'deki kognitif bozuklukları yeterince değerlendiremediği anlaşılmış ve yeni ölçek arayışlarına girilmiştir.

Doksanlı yıllardan sonra Rao ve arkadaşları (Rao ve ark1991) ile başlayan ve diğer çalışmacılarla devam ettirilen birçok kognitif batarya çalışması yayınlanmıştır (Benedict RH ve ark. 2002; Montalbanve ark. 2006; Benedict RH ve ark 2007; Strober L ve ark 2009; Comi G 2010; Ferreira MLB 2010; Kinsinger SW ve ark 2010; Lyros E ve ark 2010; Messinis L ve ark 2010; Arnett PA ve Strober LB 2011; Langdon DW 2011). MS, MSS'nin her tarafını tutabildiği için farklı kognitif bozukluklar ortaya çıkabilir. Bu nedenle araştırmacılar MS'deki kognitif bozukluğu güvenli şekilde belirleyecek, farklı kognitif testleri içeren bataryalar hazırlamıştır. Bunlardan Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (Rao-BRNB) MS ile ilişkili kognitif bozukluk için en sık kullanılan batarya olupMultiple Skleroz Kognitif Fonksiyon Çalışma Grubu tarafından geliştirilen ve Rao ve ark. tarafından modifiye edilen beş adet testten oluşmaktadır (Rao SM 1990; Rao SM ve ark 1991).Geliştirilen bir diğer batarya, Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS)'tir. MACFIMS'in güçlü psikometrik temeli vardır ve tekrarlanan değerlendirmelere uygundur (Benedict RH 2002). Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), MS'te kognitif fonksiyonları kısa sürede ama güvenli bir şekilde değerlendirmek üzere en son oluşturulan bir bataryadır. Birçok dilde geçerlilik güvenilirliği çalışılmıştır. 15 dakika içinde tamamlanır. Özel ekipmana ve uygulamak için özel eğitime gerek yoktur.Bilgi işleme hızı, sözel bellek, görsel hafıza ile ilgili bilgi verir (Langdon ve ark 2012).

Tüm dünyada otörler tarafından MS hastalarında kognitif durumun mutlak değerlendirilmesi ve periyodik olarak takibi önerilmektedir. Özellikle hastalık modifiye edici tedavilerin etkisini izlemede kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve tedavi değiştirmede bir kriter olarak ele alınmasına vurgu yapılmaktadır. Bunun için de geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış testlerin uygulanması gerekmektedir. BICAMS'ın geçerlilik ve

güvenilirliği ülkemizde Özakbaş ve ark tarafından yapılmıştır (Özakbaş ve ark 2017).

Biz de bu tez çalışmasında kliniğimiz MS polikliniği tarafından izlenen MS popülasyonunda yeni bir test bataryası olan BICAMS ile kognitif bozuklukları değerlendirmeyi ve 1 yıl süre ile uzunlamasına takibini planladık.

II- GENEL BİLGİLER

1. MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞI

MS, MSS'de ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır.Klinik olarak zamanda ve mekanda yayılım göstermesi en temel özelliği olup tanıda da ana prensibi oluşturur. Genç ve üretken yaşlarda ortaya çıkması nedeni ile nörolojik bilimlerin en çok uğraştığı hastalıklardan birisidir. MS Atlası'nın en son 2013'te yaptığı değerlendirmeye göre tüm dünyada yaklaşık 2.3milyon MS hastası mevcuttur (Atlas of MS, 2013). Bugün bu rakamın daha da arttığı aşikardır.

MS, yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır. Hastalık ile ilgili ilk bildiri 1824'te Charles Prosper Ollivier d"Angers tarafından yayınlanmıştır. MSS bulguları ilk kez 1838'de Carswell tarafından tanımlanmıştır (Murray TJ ve Robert Carswell 2009). Yaşayan hastada ilk tanı 1849'da Freidrich Theodore von Frerichs tarafından konulmuştur ve hastalığın klinopatolojik özellikleri ise 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır (Ropper A ve Brown R 2006). Babinski, Marburg ve Dawson ise MS'de klinik, patoloji, patofizyolojiye önemli katkılar yapmışlardır (Dawson JW1916; Marburg O 1906).

1.1.EPİDEMİYOLOJİ

MS; 15-50 yaşları arasında ortaya çıkan bir nörolojik hastalıktır. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 30, en sık görüldüğü başlangıç yaşı ise 23-24'tür (Weinshenker BG1989).Çocuklarda ve yaşlılarda ender (yaklaşık %1) olarak rastlanmaktadır (Bradley WG ve ark2003). Görülme sıklığı kadınlarda erkeklerden daha yüksek olup bu oranın gittikçe arttığı sistemik gözden geçirmelerde bildirilmiştir (Koch-Henriksen N ve Sørensen PS 2010). Beyaz ırkta sık, sarı ve siyah ırkta daha seyrek görülmektedir (Rowland PL 2010).

MS Atlası 2013'te, global median MS prevalansı 33/100.000olarak bildirmiştir.Ama prevalans bölgeden bölgeye değişmektedir ve yüksek prevalanslı bölgelerde 100/100.000 üstüne çıkmaktadır. Genel olarak MS hastalığı; kuzey ve güney yarım kürelerinde 45 ile 65 enlemleri arasında, Kuzey Avrupa'da, Güney Kanada, Kuzey Amerika Birleşik Devletleri (USA), Yeni Zelanda ve Güneybatı Avustralya'da daha sık görülmektedir (McLeod JG ve ark 1994). Kişiler 15 yaşından önce nerede yaşamışsa oranın riskini taşımaktadır (Rowland PL 2010; Sumelathi M-L ve ark 2003).

Ülkemizdeki MS prevalansı ve insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen Türkiye orta risk grubundadır. Klinik gözlemlere göre prevalans 101.4/100.000 olarak bildirilmiştir (Börü ÜT ve ark 2006). Samsun ilinde MS prevalansı 46,5/100.000, Orta Karadeniz Bölgesi'nde 43.2/100.000 bulunmuştur (Akdemir ve ark 2017). Ayrıca Edirne'de yapılan prevalans çalışmasında da oran 33,9/100.000 saptanmıştır (Bulut ve ark 2011).

1.2. ETYOLOJİ

MS'in nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Beyaz ırkta, MS'lilerin akrabalarında ve özellikle ikiz kardeşlerde MS görülme sıklığının genel topluma göre yüksek olması genetik yatkınlığı destekleyen epidemiyolojik verilerdir. Ancak soğuk iklimlerde ve az güneş alan yerlerde yaşayanlarda, yatay jenerasyonda daha sık görülmesi, kişinin adolesan çağına kadar

yaşadığı yerin riskini taşımasıçevresel faktörlerin etkisini destekleyen epidemiyolojik verilerdir. Ayrıca Mendelyen kanunlara uygun bir genetik geçiş olmaması tek başına genetik bir hastalık olmadığını, genetik olarak yatkın bireylerde, muhtemelen çocukluk çağlarında karşılaşılan bir çevresel tetikleyici ile başlayan otoimmun bir süreç olduğunu öncelikle düşündürmektedir.

1.2.1 Genetik

MS'e yatkınlık genetik açıdan komplekstir.MS kümelenmesini açıklayan tek bir gen keşfedilememiştir. MS'li hastaların 1. derece akrabalarında MS görülme oranı %2-4'tür (Kantarcı OH ve ark 2006). Toplum prevalansı için 100.000'lü rakamlar kullanılırken aile için yüzdelikli oranlar kullanılmaktadır. Buradan hesaplanırsa MS'li hastanın aile bireylerinde MS geçirme riski MS olmayan ailelere göre ortalama 10-30 katdaha yüksektir. Bir MS hastasının kardeşinde yaşam boyu MS gelişme riski %3'tür. Öte yandan tek yumurta ikizlerinde ikiz kardeşte MS gelişme riski %30'dur. Çift yumurta ikizlerindeki oran kardeş oranına yakındır (Pender MP 2000). Bu veriler MS'in ortaya çıkışında genlerin önemli bir rolü olduğunu, ancak bunun tek faktör olmadığını göstermektedir.

MHC (major histocompatibility complex) ile MS'e yatkınlık arasında ilişki olduğu konusunda veriler vardır. Kromozom 6p21'deki MHC çerçevesi içinde yer alan insan lökosit antijeni (HLA, human leukocyte antigene) genlerinin MS'le bağlantılı olduğu ilk kez 1972'de bildirilmiştir (Jersild C ve ark 1972). Daha sonra birçok çalışmayla teyit edilmiştir. Özellikle, farklı insan topluluklarında MS'le, HLA DR2 ve HLA DR15 doku tipleri olarak da bilinen HLA DRB1*1501 haplotipi arasında güçlü ve tutarlı bir ilişki saptanmıştır(Fernando MM ve ark 2008). DQB1*0602 bir diğer ilişkili haplotiptir. Ayrıca MHC'nin diğer alelleri de MS için risk faktörü olabilir. Örneğin Sardinyalılarda HLA DR3 ve HLA DR4 konsantrasyonunun yüksek olması bu topluluktaki MS oranının yüksek olmasından sorumlu olabilir (Marrosu MG ve ark 1997; Marrosou MG ve ark 1998). Ayrıca Birleşik

Krallık'ta HLA DR3 ile MS'e yatkınlık arasında ilişki olduğu da bildirilmiştir (Yeo TW ve ark 2007). HLA-DRB1*14'ün ise MS riskini azalttığına dair bildiriler vardır (Malferrari ve ark 2005; Dincic E ve ark 2006). Otoimmuniteyi engellemekte anahtar rolü olan Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) polimorfizminin de MS ile bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Malferrari 2005; Dincic 2006). Son zamanlarda yapılan çalışmalar MS başlangıcında yalnızca sınıf II moleküllerinin değil MHC sınıf I moleküllerinin de rol oynadığını, MS'teki ilk olaylarda CD8+ T hücreleri ile doğal katil hücrelerin de rolü olduğunu söylemektedir (Glanz BI ve Houtchens M 2014).

1.2.2 Çevresel Faktörler

MS'in soğuk iklimlerde daha sık görülmesi, çocukluk yaşta yaşanılan coğrafi bölgenin MS riskini belirlemesi, bazı bölgelerde bir zaman dilimi içinde yüksek oranda MS görülmesi, şehirde yaşayanlarda daha sık MS görülmesi gibi epidemiyolojik veriler MS riskini belirlemede çevresel faktörleri özellikle de enfeksiyonları akla getirmiştir.

Pier Marie 1884'te ilk kez MS'in enfeksiyöz bir nedeni olabileceğini öne sürmüştür (Kakalacheva K ve ark 2011). Daha sonra yapılan birçok çalışmada da birçok enfeksiyon etkenine ait antikorların MS'lilerin serum ve BOS'unda olmayanlara göre daha sık saptandığı bildirilmiştir (Gilden DH 2005; Kakalacheva K ve ark 2011; Ascherio A 2007). MS'in sebebi olarak enfeksiyonu destekleyen bir başka veri, MS hastalarının %90'dan fazlasının BOS'unda oligoklonal bant olarak izlenen yüksek konsantrasyonlarda IgG'nin saptanmasıdır. Uzun yıllar herpes virüs 6 (HHV6), kızamık, Chlamydia pneumonia ve endojen retrovirüsler gibi çeşitli patojenlerin MS'le olası bağlantısı araştırılmış ancak net bir bağ bulunamamıştır (Giovannıni G ve ark 2006). Son yıllarda en çokEpstein-Barr virüs (EBV) üzerinde durulmaktadır. Erişkin MS hastalarının EBV seropozitifliği ve ayrıca sağlıklı taşıyıcılara göre anti-EBV antikor titrelerinin yüksekliği konusunda birçok araştırmacı fikir birliğine varmıştır (Ascherio A 2007; Haahr S ve Höllsberg P 2006; Salvetti M

ve ark 2009). Serafini ve ark (2007), MS'li hastaların postmortem beyin örneklerinde viral antijen exprese eden EBV ile enfekte B hücrelerinin anlamlı miktarda artmış olduğunu fakat diğer enflamatuvar MSS hastalıklarında böyle bir bulguya rastlanmadığını bulmuşlardır. Bir metaanaliz çalışmasında enfeksiyöz mononükleozun MS riskini 2 kattan daha fazla arttırdığı saptanmıştır (Thacker EL ve ark 2006). Ayrıca enfeksiyöz mononukleozda da MS'e benzer enlem gradyanı izlenmektedir (Warner HB ve Carb RI1981; Niederman Jc ve Evans AS 1997). Mikropların MS'le ilişkisine yönelik 2 hipotez daha öne sürülmüştür.Prevalans hipotezinde; MS prevalansının yüksek olduğu yerlerde bu bölgede daha sık görülen bir patojenin hastalığa yol açtığı ileri sürülmektedir. Hijyen hipotezinde ise erken çocukluk çağında mikrobik veya paraziter enfeksiyon yükünün fazla olmasının MS ve diğer otoimmun hastalıklara karşı koruma sağladığı düşünülmektedir. Bu durumun proenflamatuar yardımcı T hücresi (Th17) profilinden Th2 profiline kayması sonucu olabileceği düşünülmektedir (Ascherio A ve Munger K 2007).

Son yıllarda çevresel faktörler içinde en popüleri güneş ışığına maruziyet ve D vitamini düzeyidir. MS prevalansının enlemlerle bağlantısının bir nedeninin güneşe maruziyet olduğu düşünülmektedir.Yapılan çalışmalar vitamin D seviyesinin MS gelişim ve klinik izole sendromun MS'e dönüşüm riski ve MS aktivasyonu ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (Munger KL ve ark 2004; Mowry ve ark 2012; Ascherio A ve ark 2014).

Sigara içiminin de MS için bir risk faktörü olduğu yönünde veriler gittikçe artmaktadır (Riise ve ark 2003).

1.3. İMMUNOPATOGENEZ

Enflamasyon, demyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon MS'in temel patolojik görüntüsünü oluşturur. Daha sonra kronik dejenerasyon enflamasyonun yerini almaktadır (Compston ve Coles A 2008). En kabul gören hipotez MS'in otoreaktif lenfositler tarafından başlatılan immun aracılıklı enflamatuvar bir hastalık olduğudur (Weiner 2004). MS'de immun

sistemin rol aldığına dair kanıtlar vardır. Bunlar; kan-beyin bariyer (KBB) bozulmasını gösteren aktif lezyonların kontrast tutması ve MS lezyonlarının merkezinde kan damarlarının gözlenmesi (Man S ve ark 2007), MS lezyonlarında T, B lenfositlerin ve makrofajların bulunması(Lucchinetti C ve ark 2000), BOS'ta OKB saptanması ve IgG indeksinin yüksek olması, T hücre aktivasyonu ve regülasyonunda rol alan MHC allelerinin MS riskini arttırması, Miyelin basic protein (MBP), proteolipit protein (PLP) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) gibi miyelin antijenlerine karşı aktive olmuş otoreaktif T hücreler ve otoantikorların saptanması (Garren H ve ark 1998), deneysel otoimmun ensefalomiyelit modelinin olmasıdır.

MS'de otoimmünitenin nasıl başladığı halen tam olarak bilinmemektedir. Normalde otoreaktif lenfositler zamanla azalır ve kendi antijenlerine reaksiyon vermez. MS ve diğer otoimmun hastalıkların bu tolerans kaybı sonucu geliştiği düşünülmektedir (Eraksoy M ve Demir AG 2004). Toleransın kırılma nedenlerine dair bir hipotez 'moleküler mimikri' diye adlandırılan, kendine ait antijenler ile yabancı antijenler arasında benzerlik sonucu gelişen otoimmunitedir. Pek çok viral ve bakteriyel peptidler miyelinin önemli proteinleri ile yapısal benzerlik paylaşırlar; bunların bir kısmı ise MS'li hastalarda spesifik T hücre klonlarını aktive edebilir. Bir diğer hipotez ise MSS'nin viral enfeksiyonudur.Burada doku hasarı oluşur ve periferik dolaşıma otoreaktif T hücre aktivasyonuna neden olan antijenler salınır (Bradley GW ve ark 2003). İki yolda da sonuç olarak otoreaktif T hücreler inflamatuvar kaskadı başlatır, bu da KBB yıkımına yol açar ve beyin parankimine çok daha fazla sayıda aktive lenfosit girişini sağlar. LenfositlerinMSS'ne girişini selektinler ve onların ligandları, integrinler, endotelial hücre adezyon molekülleri, kemokinler ve matrixmetalloproteinazlar sağlarlar (Man S ve ark 2007). Bu lenfositler MSS içinde immun atağı başlatır. Bunun sonucu miyelin hasarlanır ve sinir fonksiyonunun bozulmasına sebep olur. Miyelin temel proteinleri (Miyelin basic protein, miyelin oligodendrosit glikoprotein, proteolipit protein) başta olmak üzere MSS'nin birçok yapı taşı bu immun atağın hedefidir (Raine CS ve ark 1996; Storch M ve Lanssmann H 1997). Enflamatuvar cevabın

regülasyonundapek çok hücresel eleman rol oynar. CD4 T hücrelerinin, MSS içinde enflamasyonlasonlanan immun cevabın düzenlenmesinde ve sürdürülmesinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir. Buna karşılık CD4 T hücrelerininbir alt grubu olan CD4 T regülatuvar (Treg) hücreler, enflamasyonun önlenmesi ve azaltılmasında önemli bir role sahiptirler. CD8 T hücreleri de önemlidir. CD8 T hücreleri ve makrofajların sayısının, MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (Bitsch A ve ark 2000).

Humoral immun sistemin de hastalık sürecinde rol oynadığı hastaların çoğunun BOS'unda MSS'de bulunan B lenfositleri tarafından üretilen oligoklonal immun protein antikorlarının bulunmasından anlaşılmaktadır (Ropper A ve Brown R 2006). BOS'taki IgG miktarı ve IgG sentez hızı artar. Hayvan ve insan çalışmaları B hücrelerinin antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir (Racke MK 2008).

1.4. MULTIPL SKLEROZ'DA HASTALIK SEYRİ

MS hastalığı homojen bir hastalık değildir. Hastalık, kişiler arasında ve hatta aynı kişinin farklı zaman dilimlerinde farklı seyirler gösterir. Hastalığın doğal seyri ve hastalığı modifiye edici tedavi kullananlar arasında da farklılıklar vardır. Klinikteki bu heterojenite nedeni ile MS hastalığı 1996 yılından beri ataklarla seyreden MS (Relapsing-Remitting MS/RRMS), ikincil ilerleyici MS (Sekonder Progresif MS/SPMS), birincil ilerleyici (Primer Progresif MS /PPMS) ve ilerleyici ataklarla seyreden MS (Progresif Relapsing MS/PRMS) olmak üzere 4 alt kategoride değerlendirilmekteydi (Lublin FD ve Reingold SC 1996). Ancak Lublin ve ark 2013'te yeni bir sınıflama önerdiler (Lublin FD2013). Buna göre Relapsing MS kendi içinde aktif, nonaktif; PMS ise aktif-progresif, aktif-nonprogresif, nonaktif-progresif ve nonaktif-nonprogresif (stabil hastalık) alt gruplarına ayrılmıştır. Aktif hastalık, klinik

atakların olduğu ve/veya manyetik rezonans görüntülemede (MRG) T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Radyolojik izole sendromlu hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak belirlenmemiştir.

Klinik izole sendrom (KIS): MSS'nin enflamatuar-demiyelinizan etkilenmesini düşündüren ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır. İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu ve hemisferik tutulum şeklinde ortaya çıkabilir. Klinik belirti ve bulgular fokal ya da multifokal olabilir.

Ataklarla seyreden MS (RRMS): Akut atakları izleyen tam ya da kısmi düzelme dönemleri mevcuttur. Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez.Klinik ya da MRG aktivasyonu varsa aktif RRMS, yoksa nonaktif RRMS olarak değerlendirilir.

Progresif Seyreden MS (PMS): Hastalık seyri sırasında özürlülüğün sürekli arttığı seyirdir. RRMS olarak başlayıp yıllar içinde özürlülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici, başlangıçtan itibaren ataklı ya da ataksız sürekli kötüleşmenin olduğu birincil ilerleyici seyir gösterebilir.

Benign MS: Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra EDSS skorları ≤3 olan hastalar benign MS olarak kabul edilir (Amato MPve ark 2006). Retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Benign seyir gösteren bir hastalığın zaman içinde aktif seyire dönebileceği akılda tutulmalıdır.

1.5. KLİNİK BELİRTİLER

MS, MSS ile ilişkili her semptoma yol açabilirse de bazıları sık, bazıları ise oldukça nadir görülür. Duysal, motor, otonomik ve görme ile ilgili bulgular sıktır.Başağrısı, epileptik nöbet, afazi, ekstrapiramidal bulgular nadirdir. Nadir semptomlar kırmızı bayrak olarak kabul edilir. MS ile karışabilecek hastalıklar açısından daha dikkatli olmak gerekir.Hastalarda aynı atakta tek ya da çoklu nörolojik belirtigörülebildiği gibi farklı ataklarda farklı belirtilerin ortaya çıkması da hastalığın tipik klinik özelliklerindendir. Çoğu hastada, klinik günler içinde

subakut oturur. İnme gibi akut gelişim son derece nadirdir. Progressif seyirlilerde ise aylar süren ilerleme vardır. Ataklar genelde 2-4 hafta içinde düzelir. Ataktan düzelme tam veya kısmi olabilir, bazen de hiç düzelmez. İlk ataklarda sıklıkla tam düzelme varken, hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan ataklar daha çok sekelli düzelir.

Duysal semptomlar,MS'in en sık görülen başlangıç semptomlarındandır ve hastalık sürecinde hastaların çoğundagörülür. Uyuşma, karıncalanma, yanma, hissizlik, ağrı gibi her tür duyu bozukluğu şeklinde karşımıza çıkabilir (Randall S 2006; Stenager E 1995). Tuttuğu yer lezyonun lokalizasyonuna bağlıdır. Lhermitte belirtisi MS'lilerde sık ortaya çıkan bir duysal belirtidir. Genç bir hastada Lhermitte belirtisi varsa, ön tanıların başına MS'i koymak yanlış olmaz. Vibrasyon duyusu en erken etkilenen duyu modalitelerindendir. Ağrı mekanik, nöropatik, osteoporoza bağlı olabilir. Radiküler ağrı görece seyrektir.

MS'de motor bozukluklar, diğer sık görülen klinik bulgulardandır ve %32-41 oranında rastlanır (Miller AE ve ark 2004). Her türlü motor bulgu olabilirse de en sık görülen tek ya da iki bacakta kuvvet kaybıdır.Hemiparezi göreceli azdır. Parezi olamayan hastaların bile çoğunda refleks canlılığı, Babinski pozitifliği veklonus gibi patolojik bulgular saptanabilir.Özürlülüğün önemli nedenlerinden biri olan spastisite sonucu fleksiyon kontraktürleri gelişebilir (McDonnell GV 2009).

Gözde ağrı, görmede kayıp ile karakterize optik nöropati, MS'in sık görülen belirtilerindendir. Yaklaşık hastaların 1/4'ünde görülür. Genelikle tam veya tama yakın düzelme olur. MS'te sık görülen diğer görsel belirti ve bulgular; diplopi, gözde kayma, nistagmus, internükleer oftalmopleji ve afferent tip pupil defektidir.

MS'de serebellar sistem tutuluşu da %45-50 oranında görülmektedir (Miller AE ve ark 2004). Vertigo, dengesizlik, dismetri, disdiadakokinezi, aksiyon tremoru, dizartri görülür.

MS'de sık tutulan bir diğer sistem otonomik sistemdir. Özellikle üriner disfonksiyondur. MS hastalarının başlangıçta %5'inde iken hastalık ilerledikçe %80'inde çeşitli derecelerde üriner disfonksiyon görülmektedir (Boz C 2009).

Yorgunluk, MS hastalarının %84'ünde görülmektedir ve özürlülüğün önemli bir nedenidir. Yorgunluk, hastalığın kendisine bağlı olabilir ya da depresyon, noktüri ve spazmlara bağlı uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağlı gelişebilir (Randall S 2006).Uyku bozuklukları da MS hastalarında normal populasyondan fazladır.

MS hastalarında nadir görülen ve kırmızı bayrak kabul edilebilecek bulgular ve klinik özellikler tabloda sıralanmıştır.

Tablo 1. Tanıda Kırmızı Bayraklar (TND MS'de Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016)

• 60 yaş üstü veya adölesan öncesi başlangıç
• Ailede benzer hastalık öyküsü
• Genç bir hastada primer progressif gidiş
• Erken kognitif bozulma
• Kortikal belirtiler
• SSS tutuluşu dışı semptomlar
• Ekstrapiramidal belirtiler
• Poliradikülopati veya multipl kraniyal sinir tutuluşu
• Amyotrofi
• Hipotalamik bozukluklar
• Diabetes insipitus
• Baş ağrısı ve meningismus
• Israrlı monofokal prezentasyon
• İşitme kaybı
• Tek başına progressif ataksi

1.6. TANI

MS tanısında, MSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesitemel prensiptir.Benzer özelliklere sahip hastalıklar da klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmalıdır.Özellikle KİS döneminde ve atipik klinik özellikler ve MRG

görüntülerine sahip olgularda tanı güçlükleri yaşanmaktadır.Bu durumda bazen tanı, klinik ve radyolojik takip sonunda kesinleştirilir.

Kesin MS tanısı koymayı sağlayacak patognomonik bir klinik veya laboratuvar bulgu yoktur.Bu nedenle yıllardırtanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. İlk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiştir (Schumacher GA ve ark 1965).Bu kriterler, klinik özellikler temelinde belirlenmiş ve daha sonra geliştirilen tüm klinik tanı kriterlerinin temelini oluşturmuştur. 1983 yılında geliştirilen Poser tanı kriterleri Schumacher kriterlerinin yerini almış ve uzun yıllar MS tanısında kullanılmıştır (Poser CM ve ark 1983). Poser kriterlerinde laboratuvar verileri de tanıda yer almıştır. Temel labaratuvar kanıt BOS'ta oligoklonal band (OKB) varlığı olarak görülse de MRG ve uyandırılmış potansiyeller de paraklinik kanıt olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlere göre; klinik olarak kesin MS, laboratuvar destekli kesin MS, klinik olarak olası MS ve laboratuvar destekli olası MS olmak üzere 4 tanı kategorisi tanımlanmıştır (TND MS'de Tanı ve tedavi kılavuzu 2016).

2001 yılında McDonald kriterleri olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır (McDonald WI ve ark 2001). Hastaları MS, olası MS ve MS değil kategorilerine ayırmıştır. Bu tanı kriterlerinde; MRG ve görsel uyartılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış, PMS tanı kriterleri eklenmiştir.BOS bulgularının tanıya katkısı aynen devam etmiştir. Ancak pozitif BOS olarak OKB pozitifliği yanında IgG indeks yüksekliği de kabul edilmiştir.Böylece ilk atakta dahi MS tanısı koyma şansı ortaya çıkmıştır. 2005'te McDonald kriterlerinde yeni bir revizyon yapılmıştır (Polman CH ve ark 2005). Bu revizyonda kriterlerin temel özellikleri korunmuş fakat özellikle görüntüleme ve BOS ile ilgili özellikler basitleştirilmiştir. Son olarak McDonald kriterleri 2010 yılında gözden geçirilmiştir (Polman CH ve ark 2011) (Tablo 2). Bu revizyon ile 2001 ve 2005 McDonald kriterlerinin özgüllüğü korunurken duyarlılığı arttırılmış, zamanda ve mekanda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir. KİS iken kesin MS tanısı koyma imkanı kolaylaştırılmış, öykudeki belirti MS ile uyumlu ve güvenilir ise objektif bulgu olarak kabul edilmiştir. Ancak bu yeni kriterler bazı eleştiriler de almıştır. Kriterlerin basitleştirilmesi ve daha az

kısıtlayıcı olmasının özgüllükten ödün verip MS olmayan hastalarda bile MS tanısının konabileceği gibi bir endişe doğurmuştur. RRMS tanısında BOS bulgularının yer almaması özellikle tipik olmayan olgularda tanıda sıkıntılara neden olmuştur. Eğer kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik için daha iyi bir açıklama yoksa tanı ‘’MS’’dir. Eğer şüpheli ise ve kriterleri tam olarak karşılamıyorsa tanı ‘’olası MS’’dir. Eğer kliniği tanımlayan daha iyi bir tanı varsa tanı ‘’MS değil’’dir (TND MS'de Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016).

Tablo 2. 2010 Revize McDonald Kriterleri (TND MS'de Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016).

Atak	Klinik Bulgular	Gerekli Ek Veri
≥2 atak[a]	≥2 lezyona ait objektif klinik bulgu veya 1 lezyona ait objektif klinik bulgu + önceki atağa ait güvenilir öykü[b]	Yok[c]
≥2 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	Mekanda yayılım: Yeni bir atak veya MRG’de MS tipik (periventriküler, juxtakortikal, posterior fossa, spinal kordalanların ≥2’sinde ≥1lezyon
1 atak	≥2 lezyona ait objektif klinik bulgu	Zamanda yayılım: Yeni bir atak veyaMRG’de kontrast tutmayan bir lezyonla asemptomatikkontrastlanan bir lezyonun birlikte bulunması veya ilk MRG’dan sonra herhangi bir zamanda yapılan takip MRG’lerinde yeni T2 lezyon saptanması
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	Mekanda yayılım + zamanda yayılım Yeni bir atak veya zamanda ve mekanda yayılımı karşılayan MRG bulguları
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif)	Aşağıdakilerin ikisi *Beyinde ≥1 lezyon *Spinal kordda ≥2 lezyon *BOS’ta izoelektrik foküsleme ile OKB pozitifliği veya IgG indeksinde↑

a.Bir atak; ateş ya da enfeksiyon olmaksızın, en az 24 saat süren, SSS’de akut enflamatuar demiyelinizan bir olaya ait tipik bir belirtinin hasta tarafından bildirilmesi ya da objektif olarak gözlenmesi olarak tanımlanır. Eş zamanlı olarak nörolojik bulgular dökümante edilmelidir. Fakat öyküde MS için karakteristik özellikler gösteren semptomların olması objektif nörolojik bulgu olmasa bile önceki demiyelinizan olay için mantıklı bir kanıt sağlar. Yirmi dört saatten uzun süre tekrarlayan multipl paroksismal belirtiler atak sayılır. Kesin MS tanısı konmadan önce en az 1 atak nörolojik muayene bulguları, önceden görme bozukluğu tanımlayan hastalarda görsel uyandırılmış potansiyel yanıtları veya öyküsünde nörolojik

semptomu olanlarda SSS'de demiyelinizasyon ile uyumlu MRG bulguları ile doğrulanmalıdır.

b.İki atak için; objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Dökümante edilmiş objektif nörolojik bulgular yokluğunda, geçmişteki bir atak için uyumlu öyküsel kanıt, önceki enflamatuar demiyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir.

c. Ek bir teste gerek yoktur. Ancak MS tanısının bu kriterler temelinde MRG görüntüleri ile konulması beklenmektedir. Görüntüleme ve BOS gibi diğer tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce çok dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

d. Gadolinyum tutan lezyona ihtiyaç yoktur; Beyin sapı ve Spinal kord sendromu olan kişilerde semptomatik lezyonlar değerlendirme dışında tutulmalıdır.

1.7.TEDAVİ

MS'in tedavisi 4 başlık altında incelenebilir. Atak tedavisi, semptomatik tedavi, hastalığı modifiye edici tedavi ve rehabilitasyon. Ancak halen MS, kesin tedavisi yapılabilen bir hastalık değildir.

1.7.1. ATAK TEDAVİSİ

Akut atak tedavisinde; kortikosteroidler (KS) ve daha nadir olarak adrenokortikotrofik hormon (ACTH) kullanılır (Ropper AH ve Brown R 2005; Gilroy J 2002). Her iki ilacın da antiinflamatuar ve immunsupresif etkileri vardır ve MS'de klinik relaps süresini kısaltırlar.Bunlara yanıt vermeyen ağır ataklarda plazmaferez önerilmektedir.

Atak tedavisinde KS olarak Metilprednizolon (MP) intravenöz (iv) kullanılmaktadır. Atağın ağırlığına göre 500-2000 mg/gün, sıklıkla 1000 mg/gün, 3-10 gün verilmektedir. İzotonik ya da %5 dekstroz içinde 60-240 dakikada gidecek şekilde verilir. Kısa süre oral KS ile devam edilmesinde görüş birliği yoktur. Bunu hiç uygulamayan, hep uygulayan, atağa ve hastaya göre her iki yöntemi de kullanan MS'e özelleşmiş nörologlar vardır.

ACTH, MP'nin uygulanamadığı durumlarda tercih edilir. Doğal ACTH'ın etkisi MP'a yakındır. Ülkemizde sentetik formu vardır. Sentetik formun doğal kadar etkili olmadığı yönünde görüşler vardır. 5-7 gün 1 mg/gün, sonraki 3-5 günde de gün aşırı 1mg/gün intramüsküler (im) kullanılmaktadır.

Plazmaferez, MP ve ACTH'a yanıt vermeyen ağır ataklarda ikinci basamak olarak uygulanır. MP tedavisinden 2 hafta sonra yeterince düzelme olmazsa, genellikle gün aşırı 5 kür olarak uygulanmaktadır. İhtiyaç halinde 7 küre kadar uzatılabilir. Yan etki riski daha yüksek bir tedavidir.

1.7.2. HASTALIĞI MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

Hastalığı modifiye edici tedaviler atak sıklığını, atak şiddetini, beyinde ve spinal kordda lezyon aktivasyonu ve birikimini ve uzun vadede özürlülük progresyonunu azaltan ilaçlardır. Bunların içinde subkutan (sk), im enjeksiyon veya iv infüzyon şeklinde uygulananlar ve oral tedaviler mevcuttur. MS tedavisinde FDA onayı olan 11 ilaç vardır. Bunlar;

(parantez içinde FDA onayı aldığı yıllar yazılmıştır.)

- Interferon beta-1b (Betaseron, Extavia) (1993)(Betaseron 2010)
- Interferon beta-1a-İM (Avonex) (1996) (Sanford M ve Lyseng-Williamson KA 2011)
- Interferon beta 1 a-SC (Rebif) (1996)
- Glatiramer acetate (Copaxone) (1996) (Copaxone 2009)
- Natalizumab (Tysabri) (2004) (Pucci E ve ark 2011; Tysabri 2011)
- Mitoxantrone (2000) (Novantrone 2012)
- Fingolimod (Gilenya) (2010) (Gilenya 2010)
- Teriflunomide (Aubagio) (2012) (Aubagio2012)
- Dimethyl fumarate (Tecfidera) (2013) (Jeffrey S 2013; Tecfidera 2013; Gold R ve ark 2012; Fox RJ ve ark 2012)
- Alemtuzumab (Lemtrada) (2014) (Cohen JA ve ark 2012; Coles AJ, Fox E ve ark. 2012)
- Daclizumab (Zinbryta) (2016) (Kappos L ve ark 2015; Gold R ve ark 2013)
- Ocrelizumab (Ocrevus) (2017)

Bunlardan çoğu sadece RRMS tedavisinde onay almıştır. Sadece mitoxantrone ek olarak sekonder progressif ve ataklı progressif formlarda, Ocrelizumab ise primer progresif MS'de onay almıştır.

1.7.2.1.KLASİK ENJEKSİYON TEDAVİLERİ

Beta Interferonlar (IFN-β)

RRMS tedavisinde hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebildiği saptanan ilk ajanlardır.Anti-viral, anti-profileratif ve immunmodülatör özelliklere sahiptir. Klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni lezyon gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkilerivardır.İlk plasebo kontrollü çalışmalarda genel olarak IFN-β'ların yıllık atak oranını üçte bir oranında radyolojik aktiviteyi %70-90 oranında azalttıkları gösterilmiştir. Ayrıca KİS'de ilk klinik ataktan sonra PPMS'e dönüşüm riskini anlamlı azaltırlar (TND MS'de Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016). IFN-β1b (Betaferon) ve IFN-β1a (Avonex ve Rebif) olmak üzere iki tip rekombinant IFN-β ürünü vardır.

IFN-β 1b, 1993 yılında FDA tarafından MS tedavisi için onaylanan ilk ilaçtır. Çift-kör plasebo kontrollü çalışmada, RRMS'de günaşırı 8 milyon ünite sk uygulanan IFN-β 1b'nin2 yıl sonunda %34 oranında relaps oranını ve lezyon yükünü azalttığı gösterilmiştir (Interferon beta-1b, 1993).Grip benzeri semptomlar, karaciğer enzim yüksekliği, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları en sık rastlanılan yan etkilerdir. Gribe benzer belirtileri engellemek için özellikle tedaviye başlangıçta uygulama öncesi analjezik-antipiretik verilmektedir.

Haftada bir im uygulanan IFN-β la (Avonex)'in, RRMS hastalığı olan hastalarda2 yıl sonunda, plaseboya göre % 29 yıllık atak sayısında, hastalık progresyonunda ve ek olarak MRG'de ortalama lezyon hacminde ve kontrast tutan lezyonların sayısında anlamlı (%70-90) azalma yaptığı gösterilmiştir (Jacobs LD ve ark 1996). Yan etkileri IFN-β 1b'ye benzemektedir. Ancak

enjeksiyon yeri reaksiyonu daha azdır. 2 haftada bir uygulanan peginterferon formu da 2014'te onaylanmıştır.

Haftada 3 kez sk uygulanan IFN- β 1a(Rebif)'in, 66 µg/hafta doz alan RRMS'lilerde relaps hızında % 27'lik bir azalma ve 132 µg/hafta alanlarda%33'lük bir azalma yaptığı bildirilmiştir.Aynı zamanda, yüksek doz ile özürlüğün ilerlemesinde ve MRG lezyon yükünde de plaseboya göre azalma olduğu gösterilmiştir (Lancet 1998). Yan etkiler diğer IFN-β'lara benzerdir.

Kontrolsüz depresyonu olan hastalarda, interferonlar dikkatle kullanılmalıdır. Bu gibi durumlarda Glatiramer Asetat uygun bir seçim olabilir.

Glatiramer asetat (GA)

Glatiramer asetat (Copaxone), ilk klinik epizod yaşayan ve MS ile tutarlı MRG özelliklerine sahip hastalar da dahil olmak üzere RRMS'li hastalardaki nüks sıklığını azaltmak için onaylanmış bir sentetik polipeptiddir. Glatiramer asetatın etki mekanizması bilinmemekle birlikte, bu ajan teorik olarak MS patogenezinde rol aldığı düşünülen bağışıklık süreçlerini değiştirebilir (Copaxone 2009).

RRMS'li 251 hastayı içeren çift kör bir çalışma günde bir kez glatiramer asetat 20 mg sk ile tedavi sonucu 2 yıl içinde relaps hızında %29'luk bir azalma ile sonuçlandı. Engellilik üzerine olumlu bir etkisi öne sürülmüş ancak bu etki, bu çalışmada önceden belirlenmiş engelleyici önlemlerde gösterilmemiştir (Johnson KP ve ark 1995; Johnson KP ve ark 2000).

Ocak 2014'te, GA'ın haftada 3 kez 40 mg dozu onaylanmıştır.Bu dozla yapılan GALA çalışmasında GA'ın 12 ayda, plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama yıllık nüks oranlarını %34 azalttığı gösterilmiştir (Khan O ve ark 2013).

Klasik enjeksiyon tedavileri ile ilgili özet bilgiler tablo 3'tedir. (TND MS'de Tanı ve Tedavi Kıavuzu, 2016)

Tablo 3. Klasik Enjekte Edilebilen immünomodülatuvarlar (birinci basamak tedaviler)

Ürün	Uygulama	Karşılaştırmalı çalışmalar	Yan etkiler
IFN-β 1b (Betaferon)	250 µg/sk/günaşırı	GA ile benzer etki IFN-beta 1a İM'den daha etkin	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık NAb
IFN-β 1a SK (Rebif)	22/44 µg/sk/haftada üç kez	GA ile benzer etki IFN-beta 1a İM'den daha etkin	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık NAb
IFN-β 1a (Avonex)	30 µg/im/haftada bir kez	z IFN beta1a SC, IFN beta 1b, GA'dan atak azaltmada daha az etkin	Grip benzeri reaksiyon, transaminazlarda yükselme
*Pegylated IFN-β 1a (plegridy)	125 µg 2 haftada bir SK	-	Grip benzeri reaksiyon, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları
Glatiramer asetat (Copaxone)	20 mg/sc/her gün veya **40 mg/sk/haftada üç kez	IFN-β 1b, IFN-β 1a SC ile benzer etki IFN-β 1a İM den atak azaltmada daha etkin	Enjeksiyon yeri reaksiyonları, enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon
* FDA, EMA onaylı, ülkemizde ruhsat başvuru aşamasındadır. **FDA onaylı ülkemizde ruhsatlı, geri ödeme kapsamındadır.			

1.7.2.2 ORAL TEDAVİLER

Fingolimod, Teriflunomid, Dimetilfumarat; özellikle enjeksiyon korkusu olan ve bu nedenle tedaviye devam konusunda sıkıntı yaşayan olgular için uygundur. Güncel enjekte edilebilen im tedavilerle kıyaslandığında yapılan ana çalışmalarda enjeksiyonlara göre atak sayısı ve MRG üzerine etkilerinin daha güçlü olduğu bildirilmiştir. Ancak etkinlik ve güvenilirlik konusunda gerçek yaşam deneyimleri enjeksiyon tedavileri kadar fazla değildir.

Fingolimod

Fingolimod, 2010'da FDA tarafından RRMS için onaylanmış ilk oral ilaçtır. Lenfositlerin lenf nodundan çıkışını önleyen sfingozin-1 fosfat reseptör (S1P1) modülatörüdür.Böylece dolaşımda bulunan ve MSS'ne giren immunoaktif lenfosit sayısı azalmaktadır.Yapılan ana çalışmalarda Fingolimod'un yıllık atak oranını plaseboya göre % 48-54 oranında, IFNB-1a im uygulanana göre de % 52 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (Kappos L ve ark 2006; Calabresi PA2012; Khatri B ve ark 2011). Bu çalışmaların hepsinde MRG'deki hastalık aktivasyonunu da anlamlı azalttığı saptanmıştır. FREEDOM I çalışmasında özürlülük artışında da plaseboya göre anlamlı düşüklük bildirilmiştir (Kappos L ve ark 2006). Fingolimod için önerilen doz günde bir kez 0.5 mg'dır.

Fingolimod; makula ödemi, semptomatik bradikardi, AV blok, özellikle herpes grubu olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar, karaciğer toksisitesi gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle ilk uygulamadan önce kalp ve göz bakısı, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, varisella zoster antikor testleri yapılmalıdır.Fingolimod yenilerde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kararsız angina, inme, geçici iskemik atak (GIA), hastaneye yatış gerektiren dekompanse kalp yetmezliği veya Sınıf III / IV kalp yetmezliği olan hastalarda ayrıca pacemaker olmayan Mobitz tip II, 2. veya 3.derece AV blok veya hasta sinüs sendromu olan hastalarda, QT aralığı ≥ 500 ms olan kişilerde kontrendikedir (Gilenya 2010).İlk tablet alındıktan sonraki 6 saatte bradikardi gelişebilir. Fingolimod tedavisine başlanan tüm hastalar ilk dozu takiben en az 6 saat boyunca hastanede monitorize edilerek izlenmelidir. 3 ay sonra göz kontrolü, 1-3-6. aylarda ve sorun yoksa daha sonra her 6 ayda bir hemogram, KCFT bakılmalıdır. Lenfosit 200/µl altı çıkarsa ilaca ara verilmelidir.15 günden daha fazla ara verilirse kardiak açıdan tekrar mönitörize edilerek başlanmalıdır.

Teriflunomid

Teriflunomid, RRMS olan hastaların tedavisi için 2012'de FDA tarafından onaylanmıştır. Reçeteleme bilgileri,hepatotoksisite ve teratojenisite (gebelik kategorisi X) riskleri için bir kara kutu uyarısı içermektedir.Teriflunomide Romatoid Artrit (RA) tedavisinde kullanılan leflunomidin aktif metabolitidir. Yeni pirimidin sentezinde anahtar rol oynayan bir mitokondrial enzim olan dihidro-oratate dehidrogenaz enzimini seçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Böylelikle aktive T ve B lenfositlerim çoğalmasını engeller(Bar-Or ve ark 2014; Gold R and Wolinsky JS 2011).

Teriflunomidin onay almasını sağlayan TEMSO çalışmasında, yıllık atak oranının plaseboya kıyasla % 31 azalttığı, ek olarak özürlülük artışını ve beyin hacmi kaybını azalttığı gösterilmiştir (O'Connor P ve ark 2011; Semedo D 2015). 14 mg/gün tek doz olarak verilmelidir.

Teriflunomid'in en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, saç dökülmesi ve incelmesi, diyare, mide bulantısı, artmış ALT, influenza ve parestezidir. Ciddi karaciğer toksisitesi, akut böbrek yetmezliği, ciddi deri reaksiyonları, periferik nöropati, interstisyel akciğer hastalığı seyrek ama ciddi olabilecek yan etkileridir.Bu nedenle ilaca başlamadan önce hemogram, KCFT, böbrek fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri bakılmalı ve ilaca başladıktan sonra ilk 3 ay ayda bir, daha sonra duruma göre 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir.

Teriflunomid kesildikten sonra vücuttan tamamen elimine edilmesi için 8-24 ay geçmesi gerekmektedir.Bu sebeple ilaç kesildikten sonra kolestramin veya aktif kömür ile hızlı eliminasyon yapmak gerekmektedir.

Dimetil fumarat (DMF)

RRMS tedavisi için 2013 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Dimetil fumarat, bir oral Nrf2 yol aktivatörüdür. Oksidatif stresin sitotoksik etkisine

karşı primer savunma sağlayan Nükleer faktör(eritroid kaynaklı 2) benzeri 2 (Nrf2) antioksidan yolağı harekete geçirir (Linker RA ve ark 2011).Aynı zamanda dendritik hücre diferansiyasyonunu şift ederek, proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak ve direkt proinflamatuvar yolakları inhibe ederek immun yanıt modülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (Loewe R ve ark 2002).

FDA'dan onay almasını sağlayan DEFINE ve CONFIRM çalışmalarında DMF'nin 2 yıl sonunda plaseboya göre ataksız hasta oranını %49, %34, yıllık atak oranının %53, %44 oranında düşürdüğü ve beyindeki lezyonları önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Gold R ve ark 2012; Fox RJ ve ark 2012). Ayrıca DEFINE'da özürlülük progresyonunu da %38 oranında yavaşlattığı saptanmıştır.

DMF 2*120 mg/gün başlanıp 2*240 mg/gün dozda idame olarak verilmektedir. En sık görülen yan etkileri bulantı-kusma, karın ağrısı, diyare gibi gastrointestinal yakınmalar ve kızarma-ateş basmadır.Genellikle başlangıçta görülüp zaman içinde kendiliğinden geçer. Lenfopeni yapabilir. 500/µl altına düşerse ara verilmesi önerilmektedir. Ciddi yan etki oranı plasebodan fazla bildirilmemiştir. Hastanın durumuna göre değişmekle birlikte 1,3,6.aylarda daha sonra da 6 ayda bir hemogram ve KCFT takibi yapmak uygun görünmektedir.

1.7.2.3 MONOKLONAL ANTİKORLAR

Natalizumab (tysabri), alemtuzumab (lemtrada), daclizumab, ocrelizumab RRMS hastalarında onaylanmış monoklonal antikorlardır. Ocrelizumab ek olarak PPMS hastalarında da onaylanan tek ilaçtır. Aktif ve dirençli olgularda atak, MRG aktivitesi ve özürlülük üzerine oldukça etkili olmalarına rağmen ciddi fırsatçı enfeksiyonlar, otoimmun hastalıklar, hepatotoksisite gibi ciddi yan etkileri nedeniyle günümüzde daha çok ikinci ve üçüncü basamak tedavi olarak kullanılmaktadırlar.

Natalizumab (Tysabri)

Natalizumab, RRMS tedavisinde ilk onaylanan monoklonal antikordur. 2004 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) olguları nedeni ile 2005 yılında piyasadan geçici olarak geri çekilmiş, 2006 yılında TOUCH programı olarak bilinen özel bir program çerçevesinde uygulanmak üzere yeniden onaylanmıştır.

Natalizumab, alfa-4 integrin adezyon molekülüne bağlanan ve reseptörlerine yapışmasını engelleyen, hümanize bir monoklonal antikordur. Böylelikle immunoaktif T hücrelerinin KBB'den beyne geçmesini engeller.

AFFIRM çalışmasında natalizumabınplaseboya göre yıllık atak hızında %68, T2 lezyonlarında %83, özürlülüğün ilerlemesinde %42 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (Polman CH ve ark 2006). 5 klinik çalışmadan 906 hastayı retrospektif olarak değerlendiren bir çalışmada natalizumabın 25 adım yürüme zamanını %24-44 oranında kısalttığı saptanmıştır (Cadavid D ve ark 2013). Bu çalışmada özürlü SPMS'li hastalarda da bazı etkileri olduğu gözlenmiştir.

Genellikle birinci basamak tedaviye cevap vermeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Ancak çok aktif bir hastalığa sahip olanlarda birinci basmak olarak da kullanılabilir (Tysabri 2011). Ülkemizde sadece ikinci basamak olarak onay almıştır.Natalizumab her 4 haftada bir 300 mg IV infüzyon olarak verilir.

Natalizumabın en ciddi yan etkisi PML'dir. PML riski, önceden immunosupressif kullanma öyküsü, 2 yıldan fazla natalizumab kullanma ve JC virüs antikor pozitifliği ile artmaktadır. Bu nedenle risk yönetimi açısından uygulama öncesi ve uygulamaya başladıktan sonra 6 ayda bir serumda JCV bakılması önerilmektedir. Bunun dışında nadiren enjeksiyon sırasında ciddi hipersensitivite reaksiyonu ve ciddi hepatotoksisite olabilir (Polman CH ve ark 2006).Herpes gibi diğer fırsatçı MSS enfeksiyonları açısından da izlenmelidir.

Alemtuzumab (Lemtrada)

Alemtuzumab, 2013'te EMA (European Medicines Agency) tarafından aktif RRMS ve 2014'te FDA tarafından 2 veya daha fazla sayıda tedaviye yetersiz yanıt veren RRMS tipleri içinonaylandı.

Alemtuzumab, CD52'ye (lenfosit antijeni) karşı rekombinant bir monoklonal antikordur. Böylece dolaşımda bulunan T ve B lenfositlerin lizisi ile sayılarında azalmaya neden olur. 6 ay sonra tekrar sayıları normale döner (Rao S ve ark 2012).

İlacın onay almasını sağlayan CARE-I ve Care IIMS çalışmalarında Alemtuzumabın yıllık atak oranını ve özürlülük artışını sık kullanılan IFNβ-1a'ya göre anlamlı düzeyde azalttığı gösterildi (Cohen JA ve ark 2012; Coles AJ ve ark 2012). Bu çalışmaların 4 yıllık uzatma değerlendirmesinde benzer etkilerin devam ettiği ve hastalık aktivitesi (NEDA) olmayanların oranının %55-60 olduğu bildirildi (Havrdova E ve ark 2015; Compston A ve ark 2015).

Alemtezumab 1 yıl arayla iki kür şeklinde uygulanır. Uygulamanın risk yönetimi programı ile yapılması önerilmektedir. Çünkü fatal otoimmun tiroid hastalığı, ITP, glomerulonefrit, malignite gibi ciddi yan etkileri olabilir. İlaç öncesi, kullanım sırasında ve son dozdan sonra 48 ay aylık testlerle takip edilmesi önerilmektedir (EMA, FDA).

Daclizumab (Zinbryta)

Daclizumab, Mayıs 2016'da FDA tarafından RRMS için onaylandı.

Yüksek afiniteli interlökin-2 (IL-2) reseptör altbirimine (CD25) bağlanan bir hümanize monoklonal antikordur. Bu altbirimler MS'deanormal olarak aktive olan T hücrelerinde yüksek seviyelerde eksprese edilir.

İlaç, DECIDE ve SELECT çalışmalarından sonra verildi. DECIDE çalışmasında, daclizumab, IFNβ-la (30 mcg / hafta IM) ile karşılaştırıldı. Yıllık relaps oranı, daclizumab ile IFNβ-la'dan %45 daha düşüktü (Kappos L ve ark 2015).SELECT çalışmasında, daclizumab verilen hastalar için yıllık relaps oranının plaseboyla karşılaştırıldığında %54 oranında daha düşük olduğu gösterilmiştir (Gold R ve ark 2013).

Ayda bir 150 mg sk uygulanmaktadır.

Ciddi yan etki riski nedeni ile sadece 2 veya daha fazla sayıda ilaca yetersiz yanıt veren RRMS tipleri için ve özel risk yönetimi programı ile kullanılması önerilmektedir. Fatal hepatik hasarlanma, kolon enflamasyonu, deri reaksiyonları, lenf bezlerinde büyüme, anaflaksi,ciddi depresyon, döküntü, ALT yüksekliği ise en sık görülen yan etkiler olarak bildirilmektedir. İlaç öncesi, kullanım sırasında ve son dozdan sonra 6 ay aylık testlerle takip edilmesi önerilmektedir.

Ocrelizumab (Ocrevus)

Ocrelizumab, Mart 2017'de RRMS ve PPMS'te FDA tarafından onaylandı.Ocrelizumab, PPMS'te progresyon üzerine olumlu etkinliğini gösterilmiş ilk tedavidir. CD20 eksprese eden B hücrelerine bağlanarak apopitozuna dolayısıyla dolaşımdaki B hücrelerinin azalmasına yol açar.

Onay almasını sağlayan OPERA 1 ve 2 çalışmalarında sk uygulanan IFNβ-1a'ya göre yıllık atak oranını %46-47 ve gadolinyum tutan lezyon oranını % 93-94 oranında azalttığı gösterildi (Hauser SL ve ark 2017; Montalban X ve ark 2017). Özürlülük progresyonunda da anlamlı azalma sağladı.Daha sonra yapılan analizde de görmede düzelme yaptığı bildirildi (Brauser D 2017).

Önerilen doz 6 ay ara ile 2 kür halinde 600 mg ilacın iv infüzyon olarak verilmesidir. İlk kür 2 hafta ara ile 300 mg olarak verilir.

En sık görülen yan etkileri infüzyon reaksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonudur. İnfüzyon öncesi antihistaminik ve kortizonla premedikasyon önerilmektedir.Özellikle meme malignensisi açısından da takip önerilmektedir.

1.7.2.4. İMMUNSUPRESİF TEDAVİLER

Birinci basamak immunmodülatör tedavilerle beklenen yanıt alınamayan veya progresif forma dönüşen, başlangıçtan itibaren çok agresif seyreden hastalarda başvurulabilecek tedavi seçenekleridir. Bunlardan sadece mitoksantron onay almıştır.

Mitoksantron

Mitoksantron, bazı kanserlerin tedavisinde kullanılan genel bir immunospressiftir. Antrasiklin analogudur. Kötü giden RRMS, PRMS formları için ruhsatlandırılmıştır. En büyük çalışmada, 2 yıl boyunca 3 ayda bir ivverilen 12 mg/m^2 mitoksantronun plaseboya göre anlamlı düzeyde özürlülük ilerlemesini ve klinik alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir (Hartung HP ve ark 2002). 2013'te yapılan bir Cochrane taramada da benzer klinik faydalar ve MRG üzerine de pozitif etki bildirilmiştir (Martinelli BF ve ark 2013).

2000 yılında FDA, kötü giden RRMS, SPMS ve PRMS'tekullanımını onaylamıştır. Akut miyeloid lösemi ve kardiyotoksisite gibi ağır yan etkiler nedeni ile kara kutu uyarısı vardır ve ikinci-üçüncü basamakta önerilmektedir.

Kümülatif dozun 140 mg/m^2üzerine çıkılmaması, tedavi öncesi ve her kürden önce kardiak bakı ve EKO yapılarak ejeksiyon fraksiyonu <50 olanlara uygulanmaması yan etki risklerini düşürmektedir. Ayrıca infüzyondan 7-11 gün sonra hemogram yapılarak lökopeni açısından izlemi uygun olacaktır.

Azatioprin (Imuran)

MS'de ruhsatlı olmamakla birlikte günlük pratikte özellikle SPMS ve PPMS hastalarında en yaygın kullanılan genel immunosupresiftir. Pürin antagonistidir. 5 randomize kontrollü çalışmayı değerlendiren sistematik bir gözden geçirmede azatioprinin plaseboya göre atak geçiren hasta sayısını ve özürlülük progresyonunu anlamlı düzeyde düşürdüğü gösterilmiştir (Casetta I ve ark 2007).

Hemogram takibi ile titre edilerek 2mg/gün dozda verilir. Genellikle iyi tolere edilir. Bulantı, kusma, lökopeni, ateş, halsizlik yapabilir. Nadiren ağır lökopeni, hepatotoksisite, pankreatit gibi ağır yan etkiler ortaya çıkar. Uzun süreli kullanımda özellikle mesane malignitesi açısından dikkatli olmak gerekir.

Siklofosfamid

Siklofosfamid MS için onaylanmamıştır ancak bazı çalışmalarda yararlı etkileri gösterildiği (Zephir H ve ark 2004; Hauser SL ve ark 1983; Weiner HL ve ark 1993) içinbirçok MS nörologu tarafından kötü gidişli MS'de indüksiyon tedavisi olarak kullanılmaktadır.Ancak dört çalışmayı gözden geçiren bir Cochrane çalışmasında etkisiz bulunmuştur (La Mantia L ve ark 2007). Lösemi, lenfoma, enfeksiyon ve hemorajik sistit ile gibi ciddi yan etkileri vardır (Confavreux C ve ark 2001).

DNA'ya bağlanarak mitoz ve bağışıklık sistemini engelleyerek bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli etkilere neden olur. MS'de IL-12 ve IFN-gama tip cevapları baskılar ve IL-4, IL-10, TGF-beta gibi enflamatuar mediatörleri potansiyalize eder.

Birçok tedavi protokolü uygulansa da ayda bir 1 gm/gün İVMP tedavisini takiben 800 mg/m^2 veya 1 gm iv siklofosfamid en yaygın uygulanan rejim gibi görünmektedir. Tedavi süresi hastaya, lökositteki düşüşe ve yan etkilere göre ayarlanır.

Metotreksat

Metotreksat, MS için onaylı değildir. Ancak siklofosfamid kadar olmasa da günlük pratikte bazı agresif gidişli PMS hastalarında kullanılmıştır. Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek genel bağışıklığı baskılamaktadır (Neuhaus O ve ark 2007). MS'de etkinliğine dair çalışmalar sınırlıdır. Goodkin ve arkadaşları (Fazekas F ve ark 1988) plasebo ve düşük doz 7.5 mg/hafta metotreksat kullanan grup arasında uzun süreli EDSS ilerlemesi veya ilk atağa kadar geçen süre açılarından fark olmadığı gözlemlenmiştir. Dizabilite üzerine belirgin etki olmasa da özellikle üst ekstremite

fonksiyonlarında kısmi düzelme gözlenmiştir. Bu dozlarda ciddi yan etki beklenmez.

1.7.3. SEMPTOMATİK TEDAVİ

Depresyon

MS'li hastalarda sık görülen depresif belirtilerin tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörleri öncelikle tercih edilir. Hastanın uykusuzluk, aşırı uyuma,anksiyete gibi belirtilerine göre seçim yapılıp diğer antidepresanlar da kullanılabilir. Trisiklik antidepresanların antikolinerjik yan etkileri, inkontinans veya kronik ağrısı olan hastalara yardımcı olabilir.

Yorgunluk

MS'de bahsedilen yorgunluk, önemli bir motor kayıp olmadığı halde yapılan işle orantısız olarak fizik olarak tükenme halidir. MS hastalarının yaklaşık%76-92'sinde ortaya çıkan ve en önemli disabilite nedeni olduğu düşünülen semptomlardan biridir. Mesleki, evle ilgilive sosyal aktiviteleri etkiler. Öncelikle hasta yorgunluğa neden olabilecek analjezikler, antikonvülzanlar, antidepresanlar, kas gevşeticiler, sedatifler ve immün modüle edici ilaçların kulllanımı açısından sorgulanmalıdır. Depresyon açısından da değerlendirmek gerekir. Ek bir etken yoksa ilk adım olarak yeterli fizik aktivite ve egzersiz, sıcak arttırdığı için aktif soğutma, enerji koruma teknikleri gibi non-farmakolojik yaklaşımlarda bulunulur. Yeterli olmazsa Amantadin, Modafinil, Metilfenidat, Amfetamin, Fluoksetin gibi ilaçlar kullanılabilir. Bunların yararı ile ilgili yeterli çalışma ve bilimsel veri yoktur. Dolayısı ile hiçbir ilaç onaylı değildir. 2014'te yapılan bir metaanaliz çalışmasında 10 çalışmanın 3'ünde egzersizin, 8 çalışmanın 6'sında eğitimin, 7 çalışmanın 1'inde medikal tedavinin yararlı olduğu saptanmıştır (Asano M ve Finlayson ML 2014).

Amantadin ile igili çalışmaları gözden geçiren bir cochrane çalışmasında bazı MS'lilerde yorgunluğa etkili olduğu, ancak ileri evrelerde etkisi ile ilgili kanıt olmadığı bildirilmiştir (Payne ve ark 2012). 100-200 mg oral yoldan günde iki kez uygulanır. Modafinil'in MS hastalarında yorgunluk üzerine etkili olduğunu bildiren çalışmalar yanı sıra (Lange R ve ark 2009), yarar bildirmeyen de vardır (Stankoff B ve ark 2005). Günde 100-200 mg sabah kullanılmaktadır. Daha yeni olan armodafinil de bir başka alternatif olarak görünmektedir. Metilfenidat, amfetamin gibi ilaçlar kötüye kullanım riski nedeni ile günlük pratikte çok kullanılmamaktadır. Eşzamanlı depresyonu olan hastalar için fluoksetin her iki sorunu da çözmeye yardımcı olabilir.

Spastisite

Spastisite MS'lilerde sık görülen, ambulasyon ve özürlülük üzerine bazen güçsüzlükten daha fazla etki eden bir bulgudur. Ağrılı spazmlar eşlik edebilir. Hafif, yeti kaybı oluşturmayan spastisiteyi tedavi etmek gerekmez. Tedavi gerektiğinde tıbbi tedavi öncesinde ya da birlikte non-farmakolojik düzenlemeler uygun olacaktır. Germe, su, aeorobik, yoga, Tai-Chi gibi egzersizler yararlı olabilir. Medikal tedavide ilk tercihler GABAerjik etkili Baklofen ile α-adrenerjik etkili tizanidindir. Baklofen titre edilerek 10-60 mg dozlarda kullanılır. Tizanidin ise 4-24 mg dozlarda kullanılır.Baklofen aşırı gevşeme ve yorgunluk, Tizanidin sedasyon gibi yan etkiler yapabilir.

Benzodiazepinler de spastisite üzerine etkilidir ama bağımlılık yapıcı etkileri nedeni ile uzun süreli kullanıma uygun değillerdir. Dantrolen sodyum spastisiteyi azaltmak için doğrudan iskelet kasına etki eder. Bu madde, yüksek dozlarda hepatotoksisitesi yapabilir. Diğer ilaçların etkili olmadığı ağır spastisitede kullanılabilir. Gabapentin de GABAerjik etki ile spastisite ve nöropatik ağrı yaşayan hastalarda yararlıdır. 300 ila 3600 mg / gün dozlarda titre edilerek kullanılabilir. Daha ağır ve tibbi tedaviye yanıt vermeyen spastisitelerde intramüsküler botulinum toksini, fenol sinir blokları ve intratekal baklofen pompa uygulanabilir. Birlikte fizik tedavi yöntemlerinin

uygulanması etkiyi arttırır. Cannobionidler de Avrupa'da birçok ülkede ve Kanada'da spastisite tedavisinde onay almıştır.

Sfinkter Kusurları

Hastaların 2/3'ünde işeme ile ilgili problemler vardır. Bunlar; urgency, idrar inkontinansı, hesitancy, retansiyon ya da bunların kombinasyonu şeklindedir. Sıvı alınımını kısıtlama, işeme programlanması, diüretik etkili içeceklerin varsa ilaçların kısıtlanması non-farmakolojik yaklaşımlardır.

İdrar depolama ile ilgili bozukluklarda antikolinerjik ve antimuskarinik ajanlar ilk seçeneklerdir. Oksibutinin, tolteridon, propantelin, solifenasin gibi antikolinerjikler ve yaşlı ve kognitif bozukluğu olanlarda santral etkisi olmayan trospium hidroklorid, darifenasin gibi antimuskarinik ajanlar kullanılmaktadır (Fowler CJ ve ark 2009; Nicholas RS ve ark 2009). Bunların etkisiz olduğu durumlarda detrüsör kasa botulinum toksin enjeksiyonu yararlı olabilir (FDA Botox 2011). Buna da yanıt vermeyenlerde sakral nöromodülasyon denenebilir.

Mesaneyi boşaltma ile ilgi problemlerde Crede manevrası, temiz aralıklı kateterizasyon, alfa adrenerjik blokerler kullanılan tedavi yöntemleridir. Bazen kolinesteraz inhibitörleri de yarar sağlayabilir.

Noktürilerde desmopressin etkili olabilir.

MS hastalarında en sık görülen bağırsak problemi olan kabızlık; nörojenik barsak, hareketsizlik veya sıvı alımının kısıtlanmasından kaynaklanabilir. Kabızlıkların tedavisinde ilk adım sıvı alımını ve diyette lifi arttırmaktır. Düzenli defekasyona oturmak, dik konumda defekasyon, yürüyüş gibi düzenlemeler yapılabilir. Medikal tedavi olarak da laksatifler, enamalar kullanılabilir. Fekal inkontinans daha seyrek görülür. Su tutucu yiyeceklerin alınmı, antidiyareik ilaçlar faydalı olabilir.

Yürüme Bozuklukları

Yürüme bozuklukları MS'lilerde sık görülen ve özürlülüğün en önemli nedenlerinden olan fonksiyon bozukluğudur. Fizyoterapi, destek cihazlar,

spastisiteye yönelik tedaviler dışında MS yürüme bozukluklarında onaylanmış bir potasyum kanal blokeri olan dalfampiridin yararlı olabilmektedir.

Dalfampridin ile yapılan randomize, çok merkezli, çift kör, bir çalışmada hastaların önemli bir yüzdesinde yürüme hızında düzelme bildirilmiştir (Goodman AD ve ark 2009). Dalfampridin alan hastalarda nöbet riski artmıştır. Bu nedenle nöbet öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Ayrıca orta- şiddetli böbrek yetmezliğinde kontrendikedir (Ampyra 2010).

Titreme

MS hastalarında titremenin yönetilmesi zordur. Tedavilere antikonvülzanlar, izoniazid, primidon, benzodiazepinler, propranolol ve ondansetron dahildir.

Ağrı ve Paroksismal Semptomlar

Ağrı, MS hastalarında sık ortaya çıkan semptomlardır. Bunlar mekanik, nöropatik-nevraljik, osteoporoz, spazm, distoni veya spastisiteye bağlı olabilir. Ayrıca kısa süreli ortaya çıkan tekrarlayıcı paroksismal semptomlar olabilir. Bu semptomlar; trigeminal nevralji, Lhermit belirtisi, nöropatik ağrı gibi duysal olabildiği gibi, ağrılı tonik spazmlar, akinezi, hemifasiyal spazm, koreatetoz gibi motor fenomenler de olabilir. Daha nadir olarak narkolepsi, nistagmus, afazi ve epileptik nöbet de görülebilir. Karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, lamotrijin, valproat gibi antiepileptikler nevraljiye, nöropatik ağrılara, ağrılı tonik spazmlara ve distoniye etkili olmaktadır. Mekanik ağrılar için nonsteroid antienflamatuvarlar ve analjezikler yararlıdır. Ayrıca rehabilitasyon yapılmalıdır.

Cinsel işlev bozukluğu

MS'li hastalarda libido azalması, orgazm olamama, erkeklerde ejakülasyon ve ereksiyon güçlüğü şeklinde cinsel işlev bozuklukları oldukça

sıktır ve genç hasta grubunda yaşam kalitesini oldukça bozar. Bu bozukluklar direkt MS hastalığı ile ilişkili olabildiği gibi yorgunluk, spastisite, depresyon, kullanılan antidepresanlar da katkı sağlar. Bu bozuklukların yönetiminde katkı sağlayan durumlara yönelik tedavi; erektil disfonksiyon için sildenafil, tadalafil, vardenafilgibi oral fosfodiesteraz-5inhibitörleridir (Tsertsvadze A ve ark 2009; Fowler CJ ve ark 2005).

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

MS hastalarında fizik tedavi ve rehabilitasyon hastalık boyunca ihmal edilmemesi gereken bir tedavi yaklaşımıdır. Fizyoterapistler, kas gücünü maksimuma çıkarmak, spastisiteyi azaltmak, hareket aralıklarını korumak ve koordinasyonu geliştirmek için uygun egzersiz programları düzenleyip hastayı eğitirler. Ayrıca hastanın mobilizasyonunu arttırmak ortez ve cihazları belirlerler. Ağrı için fizik tedavi yöntemleri uygulanır.

İş-uğraşı terapistleri günlük yaşam aktivitelerini tamamlama, ince motor becerilerini değerlendirme ve adaptif ekipman ve yardımcı teknoloji ihtiyaçlarını değerlendirmede hastanın işlevsel yeteneklerini değerlendirmede etkilidirler.

Telafi edici stratejiler, hastaların göreli zayıflık alanlarını telafi etmek için güçlerini kullanmalarına yardımcı olmak için baş etme yöntemlerini veya örgütsel becerileri vurgular.

1.8.PROGNOZ

MS, malign MS olguları dışarıda tutulduğunda genel olarak yaşam süresini etkilemeyen bir hastalık olarak bilinir. Daha çok yaşam kalitesini etkiler. Yine de büyük MS kohortlarını gözden geçiren bir çalışmada MS'lilerin ortalama yaşam sürelerinin normal popülasyona göre 7-14 yıl daha kısa olduğu hesaplanmıştır (Scalfari A ve ark 2013). Hastaların yarıdan

fazlasında ölüm nedeni MS ile ilgili komplikasyonlar olarak tespit edilmiştir. Bu gözden geçirmede hastalığı ileri yaşta başlayanların ve progressif seyir gösterenlerin yaşam sürelerinin daha kısa olduğu gözlenmiştir. Özürlülükle ilgili prognostik faktörler değerlendirildiğinde bir çok klinik ve demografik faktörün prognoz üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Tablo 4'te bu prognostik faktörler listelenmiştir.

Tablo 4. Prognostik faktörler (Runmarker B, 1993)

Faktörler	**İyi prognoz kriterleri**	**Kötü prognoz kriterleri**
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Başlangıç yaşı	Genç(<25y)	Geç(>40y)
Başlangıç belirtisi	Sensorial	Motor
Klinik gidiş	Relapslarla	Kr.progresif
EDSS 3 olmasına kadar geçen süre	Uzun	Kısa
İlk iki yılda relaps oranı	Düşük	Yüksek

III.MS'DE KOGNİSYON

Daha 1877'de MS'in babası sayılan Charcot, hastalarında belirgin bellek sorunları olduğunu, kavram oluşumunun yavaşladığını ve genelde zihinsel yetilerin köreldiğini bildirmiştir(Feinstein A 1999). 1980-90'lara kadar MS'te bilişsel bozuklukların seyrek olduğu düşünülüyordu. Son 30 yılda daha duyarlı ve detaylı nöropsikolojik testler ile yapılan çalışmalar MS'de kognitif bozukluğun sık karşılaşılan bir sorun olduğunu göstermiştir (Benedict RH ve ark 2006; Peyser JM ve ark 1980; Lyon-Caen 0 ve ark1986; Rao SM 1991; McIntosh-Michaelis SA ve ark 1991). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kognitif bozukluk sıklığı %43-70 arasında bildirilmiştir. Çalışmalar MS ile ilişkili kognitif bozukluğun hastalığın erken dönemlerinden itibaren, hatta klinik izole sendrom döneminde dahi görülebildiğini

göstermektedir (Chiaravalloti ND ve DeLuca J 2008, Glanz BI ve ark 2007). Yeni MS tanısı almış ya da hafif MS'li hastalarda bile kognitif kayıp %30-54 oranında bildirilmektedir(Patti F 2009; Rovaris M ve ark 2008,Achiron A ve Barak Y 2003). Callanan ve ark (1988), klinik izole sendromu olan hastaların kognitif performansını, MSS hastalığı dışında romatolojik ve nörolojik hastalığa bağlı özürlülüğü olan hastalardan kötü bulmuşlardır. Yakın zamanda RIS'de bile hastaların %27.6'sında kognitif bozukluk rapor edilmiştir (Amato MP ve ark 2012).

Ülkemizde MS hastalarında kognitif bozukluk sıklığı ile ilişkili çalışmalar sınırlıdır. Bilgi ve ark (2013), yaptıkları çalışmada bu oranı %41.7 olarak bildirmişlerdir. Topçular ve ark (2012), ise RRMS hastalarının % 41.17'sinde kognitif bozukluk saptamışlardır. Piri Çınar ve ark (2016), BICAMS ile yaptıkları çalışmada MS'li hastaların kognitif performanslarını kontrollerden düşük bulmuşlardır. MS ile ilişkili kognitif bozukluğun yaşam kalitesinde, günlük yaşam aktivitelerinde, sosyal yaşamda bozulmalara ve iş kaybına neden olduğu bildirilmiştir (Langdon D 2010).

MS'de kognitif bozukluk sık olmakla birlikte demans düzeyinde görülmesi nadirdir. Kognitif bozulma olan MS hastalarının ancak %20-30'unda hastalığın son dönemlerinde demans geliştiğini bildirenler vardır (Rao SM ve ark 1993). MS'li hastaların IQ'larının genelde normal değerler içinde kaldığı gösterilmiştir (Matthews CG ve ark 1970; Goldstein G ve Shelly CH 1974; Ivnik RJ 1978; Heaton RK ve ark 1985). Ayrıca MS hastalarında sözel ve performans IQ puanları arasındauyumsuzluklar vardır (Glanz BI ve Houtchens M 2014). Performans IQ skorları daha çok etkilenmiştir. Muhtemelen bu durum MS'deki yeti kayıpları ile ilişkilidir.

MS'de en sık etkilenen kognitif işlevler bilgi işleme hızı, bellek, yürütücü fonksiyonlar, dikkat, görsel-algısal fonksiyonlardır(Penner IK 2017,Grzegorski T ve Losy J 2017). Ayrıca hastalık seyrinin kognitif performans profilini de etkilediği yönünde veriler vardır . Örneğin KİS döneminde kognitif etkilenme varsa daha çok bilgi işleme hızı ve yürütücü fonksiyonların (Ruano D ve ark 2016, Amato MP ve ark 2001), RRMS tipinde aynı zamanda verbal ve görsel belleğin bozulduğu (Ruano D ve ark 2016, Schulz D ve ark 2006), kronik

seyirlilerde kognitif etkilenmenin daha sık, ağır ve yaygın (Ruano D ve ark 2016, Nocentini U ve ark 2006) olduğu bildirilmiştir. Çok yeni yayınlanan bir İtalyan çalışmasında, MACFIMS bataryası ile, çok hafif özürlülüğü olan (EDSS ≤2.5 altı) RRMS hastalarının %51'inde verbal ve görsel bellek, çalışma belleği ve yürütücü fonksiyonlarda kognitif bozulma olduğu saptanmıştır. EDSS ≤1.5 olanlarda verbal bellek ve yürütücü fonksiyonların, 2≤ EDSS ≤2.5 olanlarda ise ek olarak bilgi işleme hızı ve görsel belleğin bozulduğu gözlenmiştir**(**Migliore S ve ark 2017).

MS hastalarında bilgi işlem hızında etkilenme % 20-50 oranında bildirilmiştir (Grzegorski T ve Losy J 2017). Kognitif bozuklukların içinde en sık etkilenen alan olduğu ileri sürülmektedir(Janculjak D ve ark 2002; Bergendal G ve ark 2007). Bilgi işleme iki kognitif süreci içerir. Çalışma belleği ve işleme hızı (Chiaravalloti N ve DeLuca J 2008). Bilgi işleme hızının değerlendirilmesinde kullanılan testlerden birisi MSFC'nin alt testlerinden biri olan PASAT'dır (Fischer JS ve ark 1999). Birçok çalışmada MS hastalarında PASAT performansının sağlıklı kontrollerden daha kötü olduğu bildirilmiştir (Rao SM ve ark 1991; Feinstein A ve ark 1992; Glanz BI ve ark 2007). PASAT'ın duyarlılığı % 74 ve özgüllüğü % 65 bulunmuştur (Rosti E ve ark 2007). MS hastalarında bilgi işlemeyi değerlendiren bir diğer test ise Sembol Rakam Modalite Testi (SDMT; Symbol Digit Modalities Test)'dir (Smith A 1991). MS hastalarında SDMT'deki performansın bozulduğu gösterilmiştir. Benedict ve ark (2006), MACFIMS bataryasının bir parçası olarak SDMT uygulamışlar ve hastaların %51.9'unda bozukluk olduğunu bildirmişlerdir. Parmenter ve ark (2007), SDMT'nin duyarlılığının %82 ve özgüllüğünün %60 olduğunu ve 55 puan kesme değeri kabul edildiğinde bilişsel bozukluğu olan hastaların % 72'sinin ayırtedilebildiğini bildirmişlerdir.

MS'de en sık görülen kognitif defisitlerden bir diğeri bellektir ve hastaların %40-50'sinde etkilendiği bildirilmektedir (Glanz BI ve Houtchens M 2014). Thornton ve Raz, MS'de kısa süreli bellek işlevini değerlendiren bir meta analizde kısa süreli bellekte hafif ya da orta şiddette defisitler bildirmiştir (Thornton AE ve Raz N 1997). MS hastalarınınçoğunluğunda uzun süreli bellek bozukluğuvardır. (Rao SM ve ark 1984; Caine EDve ark 1986;

Beatty WW ve ark 1988; Chiaravalloti ve DeLuca 2008). Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi 2 (California Verbal Learning Test-II) (CVLT-II) verbal belleği, Kısa Görsel-Uzamsal Bellek Testi (Brief Visuospatial Memory Test-Revised) (BVMT-R) görsel belleği değerlendirmektedir. Bu 2 testte anında hatırlama, gecikmiş hatırlama ve tanıma test edilmektedir. Benedict ve ark (2006), MS hastalarında bu iki testte de anlamlı derecede bozulma saptamıştır. Araştırmalarda MS hastalarında örtülü bellekte fazla etkilenme olmadığı gösterilmiştir (Beatty WW ve Monson N 1990; Rao SM ve ark.1993). MS hastalarında uzak bellek işlevi netlik kazanamamıştır (Glanz BI ve Houtchens M 2014).

Amaca yönelik kompleks kognitif işlevleri ifade ede yürütücü fonksiyonlarda bozukluk MS'lilerin %17-19'unda bildirilmiştir (Rao SM ve ark 1991; Chiaravalloti and DeLuca 2008; Drew M ve ark 2008).

MS'de sık etkilenen bir diğer kognitif alan dikkattir. Hastaların % 12-25'inde görülmektedir (Winkelmann A ve ark 2007; Guimaraes J ve Jose S 2012). Daha çok kompleks dikkat ve uzamış dikkat etkilenmiştir (Beatty WW ve ark 1995; McCarthy ve ark 2005). Dikkat, bellek ve bilgi işleme hızı gibi diğer kognitif fonksiyonları da etkilediği ve bunlardan etkilendiği için tek başına değerlendirilmesi zordur. Yorgunluktan da oldukça etkilendiği bildirilmektedir (Winkelmann A ve ark 2007).

MS hastalarında farklı testlerle yapılan birçok çalışmada görsel-uzamsal işlemlerin bozulduğu gösterilmiştir (Heaton RK ve ark 1985; Rao SM ve ark 1991; Benedict RH ve ark 2006; Benedict RH ve ark 2004). Buna karşılık bazı çalışmalarda kontrollerden anlamlı bir fark bulunmamıştır (Rao SM ve ark 1991; Beatty WW ve ark 1995). Bu kognitif alanda bozulmanın optik nörit ile ilişkili olabileceği tartışılsa da bu konuda yeterince araştırma yoktur. Yenilerde yayınlanan bir çalışmada Lopes Costa ve ark (2016), vizüel işleme defisiti ile görsel stimulusu saptama kapasitesinde azalma ve görsel zamansal işlemleme kapasitesinde kısıtlama arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

MS hastalarında kavram oluşturma ve soyut akıl yürütmede performans bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Hastalar soyut kavramları saptamada, diziler

arasında geçiş yapmakta ve çevresel geribildirime yanıt vermede güçlük çekmektedirler (Glanz BI ve Houtchens M 2014).

MS'de afazi çok seyrek bildirilmiştir. Sözel akıcılık defisitleri çok sık görülür ve COWAT ile kolayca değerlendirilebilir. İsimlendimede sorun olmadığı ya da sorunların hafif olduğu düşünülmektedir (Glanz BI ve Houtchens M 2014).

MS'de Kognitif Fonksiyonları Etkileyen Diğer Etmenler

Eğitim süresi, yaş, cinsiyet gibi demografik faktörlerle, seyir tipi, hastalık süresi, özürlülük düzeyi, yorgunluk, depresyon gibi hastalıkla ilgili faktörlerin kognitif disfonksiyon ile ilişkilerini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır.

Literatürde MS hastalarında yaş ile kognitif performans arasında ters ilişki bildiren birçok yayın vardır (Bodling AM ve ark 2009; Leclercq E ve ark 2014; Amato MP ve ark 2010; Sacca F ve ark 2016; Goretti B ve ark 2014). Eğitim düzeyi ile kognisyon arasında da pozitif ilişki bildirilmiştir (Prakash RS ve ark 2008; Goretti B ve ark 2014). Cinsiyetin kognitif performans üzerine etkisi biraz daha belirsizdir. Erkek MS hastalarında kognitif etkilenmenin daha fazla olduğunu rapor eden çalışmalar vardır (Beatty WW ve Aupperle RL 2002; Sacca F ve ark 2016; Goretti B ve ark 2014).

PPMS ve SPMS'de kognitif bozukluğun RRMS'e göre daha belirgin olduğunu bildiren birçok çalışma vardır (Rao SM ve ark 1984; Heaton RK ve ark 1985; Planche V ve ark 2016; Sacca F ve ark 2016). SPMS seyir gösteren hastalarda bilişsel işlev bozukluğunun RRMS hastalarından daha fazla olduğunu bildirenler de olmuştur (Heaton RK ve ark 1985; Rao SM ve ark 1987, Ruano D ve ark 2016).Comi ve arkadaşları (1995), SPMS hastalarının %53'ünde, PPMS hastalarının ise sadece %7'sinde bilişsel bozukluk olduğunu bildirmişlerdir. Öte yandan, Foong ve ark (2000) PPMS ve SPMS hastalarının bilişsel test performansları arasında herhangi bir fark saptamamışlardır. Daha yeni bir çalışmada (Huijbregts SC ve ark 2004) RRMS, SPMS, PPMS ve sağlıklı kontrol gruplarında bilişsel işlevler karşılaştırılmıştır. Katılımcılara Rao-BRNB uygulanmıştır. MS gruplarının üçünde de bilişsel bozukluk gözlemlenmiştir. En ağır defisitler SPMS

grubunda bulunmuştur. Sonra sırayla PPMS ve RRMS gelmektedir. MACFIMS test bataryasını kullanan Benedict ve arkadaşları (Benedict RH ve ark 2006) RRMS ve SPMS hastalarında dokuz bilişsel değişkenin hepsinin anlamlı ölçüde farklı olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak RRMS hastalarının performansları SPMS hastalarından daha iyi bulunmuştur. .

Hastalık süresinin kognisyon üzerine etkisi ile ilgili veriler farklıdır. Rao ve arkadaşları (Rao SM ve ark 1991) hastalık süresiyle bilişsel işlev bozukluğunun ağırlık derecesi arasında herhangi bir ilişki bildirmemiştir
Buna karşılık daha yeni bir çalışmada hastalık süresi uzun olanlarda kognitif bozulmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir (Sacca F ve ark 2016)

Hastalık başlangıç yaşı ile kognitif performans arasındaki ilişki ile ilgili veriler daha azdır. Smestad ve ark (2010) ve Piri Çınar B ve ark (2016), MS'de kognitif bozukluğun hastalığı erken yaşta başlayanlarda daha kötü olduğunu bildirmişlerdir.

Özürlülükle ilişki konusunda da çelişkili veriler vardır. Bazı çalışmalarda EDSS ile kognitif performans arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Sacca F ve ark 2016; Topçular B ve ark2012). Rao ve ark (1991) 100 MS hastasını inceledikleri bir çalışmada EDSS sonucuyla bilişsel test performansı arasında anlamlı bir bağıntı olduğunu, ancak bunun ortak varyansın sadece %6'sını açıklayabildiğini belirtmektedir. Bazı çalışmacılar anlamlı ilişki saptamamıştır. Ruggieri ve ark (2003), Kujala ve ark (1995) ise EDSS skorları ile bazı kognitif testler arasında korelasyon bulmuş bazıları ile bulamamıştır.

MS hastalarının yaklaşık %90'nında görülen yorgunluk, kognitif performansı düşürdüğü gibi, kognitif bozukluklar da yorgunluk oluşturmaktadır (Engel C ve ark 2007). Yorgunluğun mental eforu sürdürme, çalışma belleği, görsel vijilans gibi kognitif fonksiyonlar üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Krupp LB and Elkins LE 2000). Yorgunluk ve bilgi işlem hızı arasında korelasyon bildiren de vardır (Penner IK ve ark 2009). Ancak çok yeni bir çalışmada kognitif yorgunluk ile kognitif bozulma arasında bağımsız bir korelasyon olmadığı rapor edilmiştir (Golan D ve ark 2017).

Depresyon MS hastalarında sık görülen bir psikiyatrik tablodur. Depresyonun MS'li hastalarda çalışma belleği, işlemleme hızı, öğrenme,

bellek, soyutlama ve yürütücü fonksiyonları etkilediği bildirilmektedir (Chiaravalloti ND ve DeLuca J 2008). Daha yeni bir çalışmada da kognitif fonksiyonlar üzerine anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır (Nunnari D ve ark 2015).

MS'de Kognisyonda Uzunlamasına Değişiklikler

Bu konu ile ilgili literatür incelendiğinde, MS'de kognisyon ile ilgili uzunlamasına çalışmaların kesitsel çalışmalara göre daha az sayıda olduğu görülmektedir. MS'te bilişsel işlevleri uzunlamasına değerlendiren çalışmalarda, zamanla bilişsel bozulma olduğunu (Feinstein A ve ark 1992; Amato MP ve ark 2001; Zivadinov R ve ark 2001, Smestad ve ark 2010) bildirenler olduğu gibi bilişsel durumun değişmediğini (Jennekens-Schinkel A ve ark 1990; Sperling RAve ark 2001;Jonsson A ve ark 2006) bildirenler de vardır.

Smestad ve ark (2010) ortalama 34.5 yıl takip ettikleri 123 MS hastasının; yarısında kognitif bozulma olduğunu buna karşılık sadece 1/3'ünde EDSS'de hafif özürlülük geliştiğini bildirmişler. Staff ve ark (2009) ağır kognitif bozukluğu olan erkek hastaları incelediklerinde; bu düzeye hastalık başladıktan 6 yıl sonra, ortanca 39 yaşında geldiklerini saptamışlardır. Bu çalışmada kognitif bozukluğun, hastalık seyrinin RRMS veya progressif oluşuna göre subakut, fulminan veya kronik progressif bir şekilde geliştiği bildirilmiştir. Amato ve ark (2001) erken başlangıçlı 50 MS hastasını ve 70 sağlıklı kontrolü 4 ve 10 yıl arayla değerlendirmişlerdir. Başlangıçta MS hastalarında dikkat/konsantrasyon, sözel bellek ve soyut akıl yürütme testlerinde defisitler olduğu gösterilmiştir. Dördüncü yılda sözel akıcılık ve kavrama testlerinde de defisitler saptanmış, 10. yılda uzamsal bellekte yeni bazı defisitler ortaya çıktığı görülmüştür.

Kujala ve ark (1995), MS hastalarını 3 yıl boyunca takip etmişler.Başlangıçta kognisyonu iyi olan hastalarda bir bozulma görmezken, kognisyonu bozuk olan hastalarda progressif kognitif bozulma bildirmişlerdir. Mariani ve ark.'nın (1991) 2 yıllık izlem çalışmasında; nöropsikolojik ve MRG

görüntüleme bulgularında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Passafiume ve ark (1993) 3.5 yıl takip ettikleri hastalarında nöropsikolojik test performansında bir değişiklik gözlememişlerdir. Sperling ve ark (2001) 4 yıl sonunda; uzamış dikkatlerinde, işlemleme hızında ve verbal belleklerinde bir kötüleşme bulamamışlardır. Öte yandan 4 yıl ve 4.3 yıl süre ile hastaların takip edildiği iki çalışmada ise (Jonsson A ve ark. 2006, Jennekens SA ve ark 1990) kognitif fonksiyonlardaki değişim daha karışık bir patternde saptanmıştır. Bazıları düzelirken, bazıları stabil kalmış ve bazıları kötüleşmiştir. Bazı yazarlar, çalışmalardaki bu farklı sonuçları çalışmalar arasındaki farklılıklara, kullanılan farklı nöropsikolojik test bataryalarına, izleme sürelerindeki farklılıklara, örnek gruplarının küçüklüğüne, çalışmadan ayrılma oranının yüksek olmasına ve pratik uygulama etkisine bağlamışlardır (Glanz BI ve Houtchens M 2014).

MS'de Kognitif Değerlendirme İçin Kullanılan Ölçekler

MS'de kognitif bozukluklar, bu kadar sık görülmesine ve özürlülüğün önemli bir nedeni olmasına karşın MS'li hastaların takibinde en yaygın kullanılan özürlülük ölçeği EDSS kognisyona ait değerlendirmeleri kapsamamaktadır. Bununla birlikte, rutinde kognitif fonksiyonları ölçen ayrı ölçekler de pek kullanılmamaktadır. Yukarıdaki bilgilerden de anlaşılacağı üzere MS'de kognitif fonksiyonlarla ilgili erken dönemlerde yapılan çalışmalarda kullanılan kognitif ölçekler birbirinden farklıdır ve çalışma sonuçları arasında çelişkili veriler vardır. MS'de kognitif fonksiyon bozuklukları ile ilgili veriler ve farkındalık arttıkça, özellikle son 20 yılda bu eksiği ve sorunları gidermeye yönelik çalışmalar da artmıştır. Bunlardan birisi MSFC'nin geliştirilmesidir (Cutter GR ve ark 1999). MSFC kognisyonu ölçen PASAT testini içermektedir. Ancak vakit alması, PASAT'ın kolay uygulanabilir bir test olmaması nedeniyle günlük kullanımda MSFC, EDSS'nin yerini alamamıştır. Ayrıca PASAT'ın tek başına MS'deki kognitif bozuklukları yeterince değerlendiremediği anlaşılmış ve yeni ölçek arayışlarına girilmiştir. Doksanlı yıllardan sonra Rao ve ark (1991) ile

başlayan ve diğer çalışmacılarla devam ettirilen birçok kognitif batarya çalışması yayınlanmıştır (Benedict RH ve ark 2002; Montalban X ve ark 2006; Benedict RH ve ark 2007; Strober L ve ark 2009; Comi G ve ark 2010; Ferreira MLB 2010; Kinsinger SWve ark 2010; Lyros E ve ark 2010; Messinis L ve ark 2010; Arnett PA ve Strober LB 2011; Langdon DW 2011).

Bunlardan Rao-BRNB MS ile ilişkili kognitif bozukluk için en sık kullanılan batarya olup, Multiple Skleroz Kognitif Fonksiyon Çalışma Grubu tarafından geliştirilen ve Rao ve ark tarafından modifiye edilen beş adet testten oluşmaktadır (Rao SM ve ark 1990; Rao SM ve ark 1991). Bunlar; PASAT, SRT, Spatial Recall Test (SPART), SDMT ve COWAT testleridir (Boringa JB ve ark 2001; Portaccio E ve ark 2010; Tombaugh TN2006; Ehrenreich JH1995; Lezak MD ve ark2004).Geliştirilen bir diğer batarya, MACFIMS'tir. MACFIMS;COWAT, Judgment of Line Orientation Test (JLO), California Verbal Learning Test second edition (CVLT-II), Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) , PASAT, Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test (DKEFS) ve SDMT olmak üzere 7 ölçekten oluşmaktadır. MACFIMS'in güçlü psikometrik temeli vardır ve tekrarlanan değerlendirmelere uygundur (Benedict RH 2002). Ancak BRNB, MACFIMS'ten daha az zaman gerektirir ve birden fazla Avrupa diline çevrilmiştir. Bununla birlikte, karşılaştırmalı bir çalışmada her iki bataryanın aynı duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (Strober L ve ark 2009).BICAMS, MS'de kognitif fonksiyonları kısa sürede ama güvenli bir şekilde değerlendirmek üzere en son oluşturulan bir bataryadır. Birçok dilde geçerlilik güvenilirliği çalışılmıştır. 15 dakika içinde tamamlanır. Özel ekipmana ve uygulamak için özel eğitime gerek yoktur. Bilgi işleme hızı, sözel bellek, görsel hafıza ile ilgili bilgi verir (Langdon DW ve ark 2012). Batarya; SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerini içerir (Benedict RHB ve ark 1996). SDMT, BICAMS, BRNB ve MACFIMS için ortak testtir veen hassas ölçektir (Parmenter BA ve ark 2007). CVLT-II ve BVMTR ise sadece MACFIMS ile ortak testlerdir. PASAT ve SDMT bilgi işlem hızını ölçmek için tasarlanmıştır. CVLT-II ve BVMT-R'de anında hatırlama, gecikmiş hatırlama ve tanıma test edilmektedir.

Tüm dünyada otörler tarafından MS hastalarında kognitif durumun mutlak değerlendirilmesi ve periyodik olarak takibi önerilmektedir. Özellikle hastalık modifiye edici tedavilerin etkisini izlemede kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve tedavi değiştirmede bir kriter olarak ele alınmasına vurgu yapılmaktadır. Bunun için de geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış testlerin uygulanması gerekmektedir. BICAMS'ın geçerlilik ve güvenilirliği ülkemizde Özakbaş ve ark (2017) tarafından yapılmıştır. Biz de bu tez çalışmasında kliniğimiz MS polikliniği tarafından izlenen MS popülasyonunda yeni bir test bataryası olan BICAMS ile kognitif bozuklukları değerlendirmeyi ve 1 yıl süre ile uzunlamasına takibini hedefledik.

MS'de Kognitif Fonksiyon Bozukluklarının Tedavisi

MS seyrine yönelik tedavilerin diğer fonksiyon bozukluklarına olduğu kadar kognitif bozukluklara da etki etmesini beklemek mantıklı olur. Ancak erken dönemde yapılan tedavi çalışmalarında kognitif fonksiyonlar üzerine etki tedavi çıktıları içine konulmadığı için bu döneme ait pek veri yoktur ve olanlar indirekt gözlemlerdir. Sınırlı da olsa Natalizumab (Wilken J ve ark 2013; Morrow SA ve ark 2010; Stephenson JJ ve ark 2012), Fingolimod (Cohen JA ve ark 2013; Langdon D ve ark 2016) ve Dimetilfumarat (Forsberg L ve ark 2015)'ın kognitif fonksiyonları stabilize ettiği yönünde veriler yayınlanmıştır. En son Daclizumab'un kognisyon üzerine IFNB-1a'ya kıyasla anlamlı düzeyde yarar sağladığı bildirilmiştir (Benedict RH ve ark 2017). Semptomatik tedavi ile yapılmış iyi düzenlenmiş ve yeterli sayıda çalışma yoktur. Kogntif rehabilitasyon umut vadediyor gibi görünmektedir.

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya CBÜTF Nöroloji AD MS polikliniği tarafından izlenen, 41'i RRMS ve 10'u progressif MS (PMS) (primer progressif ve sekonder progressif) olmak üzere 51 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri McDonald 2010 kriterlerine göre kesin MS tanılı olmak, 18 yaşından büyük olmak, son 4 haftada atak geçirmemiş ve steroid almamış olmak, kognitif etkilenmeye neden olacak başka bir metabolik, nörolojik, gelişimsel, MS'le ilişkisiz psikiyatrik hastalığının ve madde kullanımının olmaması olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen tüm MS hastalarına ilk değerlendirmede (0.ay), 48'ne 6.ayda ve 12'sine 12. ayda nörolojik muayene ve özürlülük ölçeği olarak EDSS ve MSFC yapıldı. Ayrıca yorgunluk için FIS(Fatigue Impact Scale, Yorgunluk Etki Ölçeği), depresyon için Beck depresyon ölçeği, yaşam kalitesi için MusiQoL ve kognitif fonksiyonları ölçmek için BICAMS bataryası uygulandı. Ayrıca hastanın yaşı, eğitim süresi, cinsiyeti, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, atak sayısı, yıllık atak oranı, kontrollerde arada atak geçirip geçirmediği ve geçirdi ise test ile atak arasındaki süre kaydedildi.

Kullanılan Ölçekler

Nörolojik özürlülük düzeyi, en yaygın kullanılan MS özürlülük ölçeği olan EDSS (Kurtzke JF 1970) ve daha yakın zamanda geliştirilmiş olan MSFC (Fischer JS ve ark 1999) kullanılarak değerlendirildi.

Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Ek-1): EDSS puanı, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakı temel alınarak elde edilir. 0.5 aralıklı 20 basamaktan oluşan bu ölçekte, basamaklardan 0; normal nörolojik bakıyı, 10; MS'e bağlı ölümü ifade eder. EDSS'de puanlar, MS'de kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar. 0'dan sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0.5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir.

Piramidal, serebellar, beyinsapı, duysal, görsel, barsak-mesane fonksiyonları ve mental fonksiyonlar değerlendirilerek EDSS puanı hesaplanır. Derecelendirme, hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa göre yapılır.

Buna göre; 0-4 puan arası hasta bağımsızdır, 6.0 puan tek taraflı desteği, 6.5 puan çift taraflı desteği ve 7 puan ve üzeri tekerlekli sandalyeye ve yatağa bağımlılığı ifade eder (Kurtzke JF 1970).

Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Ek-2): MSFC, 1994 yılında ABD MS Derneği'nin önderliğinde geliştirilen ve 1999'da son şekli verilen nicel bir ölçektir (Fischer JS 1999). MSFC, alt ekstremite fonksiyonlarını değerlendiren "Timed 25-Foot Walk (T25W)'', üst ekstremite fonksiyonlarını değerlendiren "9-Hole Peg Test (9HPT)'' ve bilişsel işlevleri değerlendiren"Paced Auditory Serial Additional 3 (PASAT)''başlıklı 3 testten oluşur.

Alt ekstremite işlevleri için T25W kullanılır. Burada hastanın 25 feet (yaklaşık 8 metre)'lik bir uzaklığı ne kadar sürede kat ettiği hesaplanır. Test iki kez yinelenerek ortalaması alınır. Üst ekstremite işlevleri için 9HPT kullanılır. 9 delikli test materyaline, bu deliklere uygun çubukların mümkün olduğunca hızlı bir biçimde yerleştirilmesine dayanır. Sağ ve sol eller için ikişer kez olmak üzere dört kez yinelenen testte, ortalama alınarak sonuç elde edilir. Bilişsel işlevler için Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT)'in 3 saniyelik versiyonu kullanılır (PASAT-3). Hastadan üçer saniye aralıklarla bir teypten duyduğu tek basamaklı sayıları toplaması istenir (her defasında son duyduğu sayıyı bir önceki duyduğu sayıyla).

Üst ekstremite ve alt ekstremite fonksiyonlarını değerlendiren testlerin skoru zaman birimi ile belirlendiği ve yüksek skor kötü performansı ifade ettiği buna karşılık kognisyonu ölçen testin skorunu doğru sayısı belirlediği ve skor artışı iyi performansı gösterdiği için farklı boyutları birleştirmek amacıyla Z skoru hesaplanmaktadır. 3 test sonucunda elde edilen puanlar Z skoruna dönüştürülerek ortalamaları alınıp 3'e bölündüğünde her bir hastanın MSFC skoru elde edilmektedir.

Z puanı hesaplama formülü:

Z Skor 9HPT : { [(1/9HPT Sağ ortalama +1/9HPT Sol ortalama)/2]-(Başlangıç (1/9HPT ortalama)} / Başlangıç standart deviasyon (SD) (1/9HPT)

Z Skor T25W : (Ortalama T25W - Başlangıç ortalama T25W) / Başlangıç SD (T25W)

Z Skor PASAT3 :(PASAT3 - Başlangıç ortalama PASAT3) / Başlangıç SD PASAT3

MSFC puanı=(Z Skor 9HPT+ Z Skor PASAT3- Z Skor T25W) / 3

MSFC skoru yükseldikçe iyi, düştükçe kötü performansı ifade eder. Kol, bacak ve kognisyona ait Z skorları da MSFC skoru ile paralel yöndedir.

BICAMS: Bilgi işleme hızı, sözel bellek, görsel hafıza ile ilgili bilgi verir. Batarya; SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerini içerir. 15 dakika içinde tamamlanır. Özel ekipmana ve uygulamak için özel eğitime gerek yoktur (Langdon DW ve ark 2012). Türkçe geçerliliği Özakbaş ve ark tarafından yapılmıştır (Özakbaş S ve ark 2017).

Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Ek-3): Kısa, uygulaması kolay ve anlaşılabilir bir test olan SDMT; nörolojik hastalıklarda bilişsel durumu ve özellikle işlemleme kapasitesini değerlendirmede kullanılır. SDMT'de belirli geometrik şekiller ile belirli rakamların eşleştirildiği önermeye bakarak hastadan 90 saniyede olabildiği kadar hızlı biçimde her şeklin altında önermede belirtilen rakamı yazması istenir. Yanıtlar yazılı ya da sözlü olabilir. Böylece üst ekstremite motor disfonksiyonu ya da konuşma bozukluğunun bilişsel durumu değerlendirmede sınırlayıcı etkisi önlenmiş olur. Ayrıca geometrik şekiller ve rakamların olması da sosyokültürel ve eğitim düzeyinin bilişsel durumun değerlendirmede karıştırıcı etkisini ortadan kaldırır.

California Verbal Learning Test II (CVLT-II) (Ek-4): CVLT-II; işitsel/ sözel öğrenme testidir.Test 16 kelimeden oluşan listenin uygulayıcı tarafından okunmasıyla başlar. Hasta dinlediği listeden hatırladıklarını söyler, uygulayıcı tarafından bu kelimeler kaydedilir. Ancak hastaya geri çağırma ile ilgili herhangi bir ipucu verilmez. Bu işlem 5 defa tekrarlanır, her uygulamada hatırlanan kelimeler kaydedilir. Bu 16 kelimelik liste 4 kategoriden oluşur. Bunlar; spor, kıyafet, sebze ve araçlardır.Hastanın skoru 5 denemede hatırlananların toplamıdır ve maksimum 80'dir.

Brief Visuospatial Memory Test-Revize (BVMT-R) (Ek-5): BVMT-R görsel uzamsal bellek için kullanılır. Bir kağıt üzerinde bulunan 6 şekil hastaya verilir ve 10 saniye boyunca incelemesi istenir. Daha sonra şekillerin bulunduğu kağıt hastanın önünden alınarak boş bir kağıda hatırladığı şekilleri doğru yerinde çizmesi istenir. Her tasarım doğruluk ve konumu için 0 ya da 2 puan verilir ve 1 deneme için hastanın alabileceği toplam puan aralığı 0 ile 12 arasında değişir. 3 defa tekrarlanan denemenin ardından her denemenin puanı toplanarak toplam puan hesaplanır.

Multiple Sclerosis International Quality of Life (MusiQol) (Ek-6): Olguların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde Türk Toplumu için geçerliliği ve güvenilirliliği gösterilen Türkçe MusiQoL (Simeoni M ve ark 2008; İdiman E ve ark 2004) anketi kullanılmıştır. Türkçe MusiQoL anketi 9 alt grup ve toplam 31 soru içermektedir. Ortalama puanı 0-100 arasında değişmektedir. Puan arttıkça yaşam kalitesinin kötüleştiği ortaya çıkmaktadır.

Alt gruplar aşağıda listelenmiştir:

1. Günlük Yaşam Aktiviteleri (8 Madde)
2. Psikolojik Durum (4 Madde)
3. Bulgular (4 Madde)
4. Arkadaşlarla ilişkiler (3 Madde)

5. Aile ilişkileri (3 Madde)

6. Duygusal ve Cinsel Yaşam (2 Madde)

7. Hastalığı Kabullenme(2 Madde)

8. Hastalıkla Mücadele (2 Madde)

9. Tıbbi Personelle Olan ilişkiler (3 Madde)

Değerlendirme sırasında olgulardan son 4 haftalık durumlarını dikkate alarak ankette yer alan her bir soruya durumlarına en uygun seçeneği işaretleyerek yanıt vermeleri istenmiştir. Her bir soruda aşağıdaki seçenekler mevcuttur:

- Asla, Hiçbir zaman
- Nadiren, Ara Sıra
- Bazen, Bir Miktar
- Sıklıkla, Çok
- Her Zaman, Çok Fazla

Bu bölüm sonuçlarını değerlendirirken “Günlük Yaşam Aktiviteleri”, “Psikolojik Durum”, “Bulgular”, “Hastalığı Kabullenme” ve “Hastalıkla Mücadele” gruplarındaki sorularda puanlamada aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

0 Puan: Asla, Hiçbir zaman

1 Puan: Nadiren, Ara Sıra

2 Puan: Bazen, Bir Miktar

3 Puan: Sıklıkla, Çok

4 Puan: Her zaman, Çok Fazla

“Arkadaşlarla ilişkiler”, Aile ilişkileri”, “Duygusal ve Cinsel Yaşam” ve“Tıbbi Personelle Olan ilişkiler” gruplarında ise puanlama tersten uygulanmışıtır:

4 Puan: Asla, Hiçbir zaman

3 Puan: Nadiren, Ara Sıra

2 Puan: Bazen, Bir Miktar

1 Puan: Sıklıkla, Çok

0 Puan: Her zaman, Çok Fazla

Yorgunluk Etki Ölçeği (Fatigue Impact Scale-FIS) (Fisk JD ve ark 1994): Kırk sorudan oluşur. İlk 10 madde kognitif durumu, ikinci 10 madde fiziksel durumu, üçüncü 20 madde ise psikolojik durumu değerlendirir. Her soru 0 (problem yok) 4 (maksimum problem) arasında puan alır. En yüksek skor 160’tır. Yüksek skorlar yorgunluğu gösterir. Ölçeğin Türkiye için geçerlik ve güvenirlilik çalışmaları ise 2007 yılında Armutlu ve arktarafından yapılmış ve Türkçe versiyonu da geçerli ve güvenilir bulunmuştur (Armutlu K ve ark 2007).

Ölçekler doldurulduğu günü de kapsayarak son 1 ay içerisindeki yorgunluk durumunu sorgulamaktadır (Benedetto S 2008; James F ve Julia N2010). MS’de yorgunluğun değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçeklerden biridir (Karakoç Kumsar A ve ark 2009).

Beck Depresyon Ölçeği(Ek-8): Beck (1961) tarafından geliştirilen ve depresyonda görülen somatik, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri, belirtilerinin derecesini objektif olarak ölçmeye yarayan bir ölçektir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenirliği Tegin (1980) tarafından yapılmıştır. Toplam puan 0 ile 63 arasında değişir. Ölçeğin Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik makalesinde kesme puanının 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir (Hisli N 1988). Hastanın algıladığı depresif belirtileri, nicel olarak değerlendirmek ve hastanın

depresyonunu daha çok bilişsel açıdan belirlemek amacıyla 21 cümle grubundan oluşan ve hastanın doldurması istenen bir ölçek olarak geliştirilmiştir. Kısa olduğu ve nörolojik semptomlarla karışmadığı için, MS'lilerde depresyon taraması için önerilmektedir (Di Legge S ve ark 2003). 1-10 arası normal, 11-16 arası hafif ruhsal sıkıntıi 17-20 arası sınırda klinik depresyon, 21-30 arası ciddi, 40 üzeri ağır depresyon olarak değerlendirilmektedir.

Hastaların demografik, hastalığa ait verileri ve tüm testler tanımlayıcı olarak ve RRMS-PMS arasında farklılıklar açısından istatistik olarak bağımsız gruplarda t testi, bağımlı gruplarda t testi, Man-Whitney u testi, Wilcoxon pearson korelasyon ve spearman korelasyon testleri ile değerlendirildi. Hastalara ilk başvuruda uygulanan BICAMS bataryasındaki SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerinden elde edilen skorların; yaş, eğitim süresi, cinsiyet, gibi demografik özelliklerle, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık tipi, özürlülük düzeyi (EDDS ve MSFC) gibi hastalığa ait özellikler ile ve yorgunluk (FIS), depresyon (Beck depresyon ölçeği) ve yaşam kalitesi (MusiQoL) gibi diğer özelliklerle korelasyonuna Pearson korelasyon testi ile bakıldı. Ayrıca 0, 6, 12. Aylarda tekrarlanan BICAMS testlerindeki farklılıklar istatistiksel Wilcoxon Signed Ranks Test ile değerlendirildi. Oluşan anlamlı farklılıkların diğer değişkenlerle ilişkisine Npar test ile bakıldı.

V. BULGULAR

1.Demografik Veriler

51 MS'li hastanın 41'i (%80.4) RRMS, 10'u (%19.6)'sı progressif (Primer+sekonder) MS olgusuydu. Gruplara ait demografik özellikler Tablo 5'te gösterilmiştir. RRMS grubunda kadın, PMS grubunda erkek hasta çoktu. PMS grubunun ortalama yaşı anlamlı düzeyde daha yüksekti. Eğitim düzeyinde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 5. Hastaların Demografik özellikleri (ki kare testi)

	Kadın/erkek yüzdesi (p:0.030)	**Ortalama Yaş (p:0.036)**	**Ortalama Eğitim Süresi(p: 0.177)**
RRMS	75.6 / 24.4	38.7±10.29	10.7±4.41
PMS	40 / 60	47.2±10.53	8.6±3.71
Tüm MS grubu	68.6 / 31.4	40.4±8.0	10.2±4.33

2. Hastalığa ait Veriler (0. ay değerlendirmesi)

Hastalığa ait veriler tablo6'da dökümante edilmiştir. Hastalık başlangıç yaşı RRMS'de anlamlı olarak daha erkendi. Hastalık süresi de RRMS grubunda daha kısa olmakla birlikte anlamlı düzeye ulaşmamıştı. Atak sayısı açısından RRMS ve PMS arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte yıllık atak oranı PMS grubunda anlamlı düzeyde düşüktü.

Tablo 6. Hastaların Klinik özellikleri * (pearson korelasyon testi)

Ölçek	**Alt Ölçekler**	**Tüm MS**	**RRMS**	**PMS**	**p değeri**
Hastalık başlangıç yaşı		32.61±9.60	31.44±9.25	37.40±9.54	**0.036**
Hastalık süresi (yıl)		8.06±5.25	7.45±5.25	10.50±4.5	0.065
Atak sayısı		4.96±4.08	5.19±4.35	4.00±2.48	0.607
Yıllık atak oranı		0.75±0.49	0.84±0.50	0.45±0.29	**0.027**
EDSS	Piramidal	1.71±1.23	1.27±0.86	3.50±0.85	**0.000**
	Serebellar	0.76±1.22	0.59±0.97	1.50±1.84	0.097
	Beyin Sapı	0.25±0.74	0.15±0.47	0.70±1.33	0.084
	Görme	0.84±1.54	0.71±1.43	1.40±1.89	0.074
	Duyu	0.61±0.75	0.51±0.71	1.00±0.81	0.057
	Barsak-mesane	0.63±1.19	0.37±0.80	1.70±1.89	**0.002**
	Mental	0.41±0.75	0.29±0.64	0.90±0.99	**0.014**
	EDSS skor	3.05±2.08	2.41±1.71	5.70±1.15	**0.000**
MSFC	9HPT	26.19±9.78	23.92±6.31	35.51±15.30	**0.001**
	T25W	22.54±29.24	15.12±5.86	52.97±57.60	**0.000**
	PASAT	30.96±15.74	32.39±15.60	25.10±15.73	0.184
	MSFC Z Skoru	0,02±0,71	0,19±0,57	-0,72±0,82	**0,001**

*anlamlı olanlar koyu renk ile belirtilmiştir.

3.Uygulanan özürlülük, kognitif, yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesi ölçeklerine ait bulgular (0. ayda) (tablo 7)

Tablo 7. Hastaların Özürlülük ve Fonksiyonel Skorları 0. Ay (N= 51) (Pearson korelasyon testi)

Ölçek	Alt Ölçekler	Tüm MS	RRMS	PMS	p değeri
EDSS	Piramidal	1.71±1.23	1.27±0.86	3.50±0.85	**0.000**
	Serebellar	0.76±1.22	0.59±0.97	1.50±1.84	0.097
	Beyin Sapı	0.25±0.74	0.15±0.47	0.70±1.33	0.084
	Görme	0.84±1.54	0.71±1.43	1.40±1.89	0.074
	Duyu	0.61±0.75	0.51±0.71	1.00±0.81	**0.057**
	Barsak-mesane	0.63±1.19	0.37±0.80	1.70±1.89	**0.002**
	Mental	0.41±0.75	0.29±0.64	0.90±0.99	**0.014**
	EDSS toplam skor	3.05±2.08	2.41±1.71	5.70±1.15	**0.000**
MSFC	9HPT	26.19±9.78	23.92±6.31	35.51±15.30	**0.001**
	T25W	22.54±29.24	15.12±5.86	52.97±57.60	**0.000**
	Passat	30.96±15.74	32.39±15.60	25.10±15.73	0.184
	MSFC Z Skoru	0,02±0,71	0,19±0,57	-0,72±0,82	**0,001**
BICAMS	SDMT	36.96±21.75	39.95±21.26	24.70±20.27	**0.050**
	CVLT-II	43.35±13.27	45.39±13.40	35.00±9.19	**0.030**
	BVMT-R	16.31±9.30	17.71±9.12	10.600±8.12	**0.050**
FIS		42.78±34.14	35.44±31.55	72.90±28.25	**0.003**
BECK		15.88±11.77	14.49±11.51	21.60±11.64	0.059
MusiQoL	GYA	13.20±9.98	10.44±9.02	24.50±3.92	**0.000**
	Duygusal	1.63±2.22	1.41±2.19	2.50±2.27	0.061
	Psikoloji	6.25±4.45	5.39±4.08	9.80±4.31	**0.007**
	Bulgular	4.08±3.95	3.34±3.37	7.10±4.86	**0.014**
	Arkadaşla İlişki	3.94±3.18	3.88±3.35	4.20±2.53	0.558
	Aileyle İlişki	2.53±2.47	2.34±2.37	3.30±2.83	0.230
	Hastalık Kabullenme	1.47±1.86	1.46±1.80	1.50±2.17	0.863
	Hastalıkla Mücadele	1.96±2.14	1.66±1.87	3.20±2.82	0.078
	Tıbbi Personelle İlişki	1.57±2.15	1.49±2.16	1.90±2.18	0.521
	MusiQoL toplam skor	36.55±22.74	31.41±20.96	57.60±17.54	**0.001**

a) Özürlülüğe ait veriler

Tüm hastaların ortalama EDSS skorları çok yüksek değildi (3.06 ±2.08), RRMS grubunun EDSS skoru anlamlı düzeyde PMS grubundan daha düşüktü. Fonksiyonel alt ölçeklerden elde edilen skorlar da RRMS grubunda daha düşük olmakla birlikte piramidal ve barsak-mesane ölçeklerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştı. MSFC ölçeğinden de benzer sonuçlar elde edildi. Toplam skor ve 9HPT, T25W alt skorları RRMS grubunda anlamlı olarak daha iyiydi. Ölçek ve alt ölçeklere ait skorlar tablo 7'de detaylı olarak gösterilmiştir.

b)Kognisyona, yorgunluğa , depresyona ve yaşam kalitesine ait veriler

Hastalara ilk değerlendirmede yapılan test skorları ve RRMS - PMS arasındaki farklılıkları tablo 7'de gösterilmiştir. Kognisyonu ölçen SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerine ait skorlar RRMS grubunda PMS grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek (iyi) bulundu.Yorgunluk ve depresyon ölçeklerinden elde edilen skorlar da PMS grubunda daha kötüydü. Yine yaşam kalitesi ölçeği MusiQoL'den elde edilen toplam skor ve psikoloji, günlük yaşam aktiviteleri (GYA) alt test skorları RRMS grubunda yaşam kalitesi algısının daha iyi olduğunu işaret ediyordu.

c)Kognitif testlerin demografik, hastalığa ait veriler ve diğer ölçeklerle ilişkisi

Demografik faktörlerle ilişki

Kognitif testlerin üçünün de yaşla ters korelasyon gösterdiği yani yaş arttıkça skorun kötüleştiği gözlendi. Hasta alt gruplarına bakıldığında RRMS grubunda bu anlamlı ilişkinin SDMT ve BVMT-R ile sebat ettiği CVLT-II ile de bir ilişkisi olsa bile anlamlılık düzeyine ulaşmadığı gözlendi. PMS grubunda muhtemelen hasta sayısının az oluşuyla ilişkili olabilecek anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo 7)

Üç testin de tüm MS grubunda ve RRMS alt grubunda eğitim süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği yani eğitim süresi arttıkça test skorlarının pozitif

yönde arttığı gözlendi. Yine PMS grubunda anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 7).

Cinsiyetten kognitif testler etkilenmiyordu.

Hastalığa ait özelliklerle ilişkisi

Tüm MS grubunda hastalık başlangıç yaşı arttıkça test skorlarında anlamlı düzeyde düşme gözlendi (Tablo 8).

Tüm MS grubunda hastalık süresi arttıkça SDMT ve BVMT-R skorları anlamlı düşük bulundu. CVLT-II ile anlamlı bir ilişki izlenmedi (Tablo 8). MS alt tiplerine bakıldığında sadece PMS grubunda SDMT'nin hastalık süresiyle anlamlı bir ilişkisinin olduğu gözlendi (Tablo 9). Toplam atak sayısıyla hiçbir kognitif testin hem toplam MS hem de RRMS ve PMS grubunda bir ilişkisi olmadığı saptandı (Tablo 8-9). Buna karşılık toplam MS grubunda yıllık atak oranının SDMT ve BVMT-R ile anlamlı düzeyde CVLT-II ile anlamlılığa ulaşmayan ters ilişkisi gözlendi (Tablo8). MS alt gruplarına baktığımızda sadece PMS grubunda SDMT skorunun, RRMS grubunda da BVMT-R skorunun yıllık atak oranıyla ters ilişki gösterdiği görüldü (Tablo 9).

Tüm MS grubunda EDSS skoru üç test skoru ile de anlamlı düzeyde ters korelasyon gösteriyordu (Tablo 8). RRMS grubunda SDMT ve BVMT-R ile EDSS arasında anlamlı bir ilişki vardı. PMS grubunda muhtemelen hasta sayısının düşüklüğü ile ilişkili anlamlı bir ilişki saptanmadı(Tablo 9). EDSS'nin fonksiyonel alt ölçeklerinin kognitif testler ile ilişkisine bakıldığında tüm MS grubunda piramidal ve serebellar fonksiyonel skorları ile testler arasında aynı ilişkiler gözlendi. Görsel skor sadece SDMT, duyu skoru sadece CVLT-II ile ilişkiliydi(Tablo 8).

MSFC skoru, PASAT, 9HPT skorları her üç test ile de anlamlı düzeyde korelasyon gösteriyordu. Yani skor kötüleştikçe kognitif test skorları da kötüleşiyordu. T25W testi ise sadece SDMT ve BVMT-R ile korele bulundu (Tablo 8). MS alt tipleri ile ilişkisine bakıldığında MSFC skoru SDMT testi ile

Tablo 8. MS grubunda BICAMS kognitif testlerinin demografik, hastalıkla ilişkili ve diğer testlerle korelasyonu (pearson korelasyon testi)

		SDMT	CVLT-II	BVMT-R
		MS	MS	MS
Yaş		r :-0.494 **p :0.000**	r :-0.373 **p :0.007**	r :-0.576 **p :0.000**
Eğitim Süresi		r :0.664 **p :0.000**	r :0.522 **p :0.000**	r :0.374 **p :0.007**
Hastalık başlangıç Yaşı		r :-0.383 **p :0.006**	r :-0.353 **p :0.011**	r :-0.478 **p :0.000**
Hastalık Süresi		r :-0.325 p :0.021	r :-0.180 p :0.211	r :-0.355 **p :0.011**
Yıllık Atak Oranı		r :0.292 **p :0.040**	r :0.261 p :0.067	r :0.339 **p :0.016**
Toplam Atak sayısı		r :0.006 p :0.968	r :0.123 p :0.389	r :-0.030 p :0.832
EDSS	Piramidal	r :-0,409 **p :0,003**	r :-0,331 **p :0,018**	r :-0,464 **p :0,001**
	Serebellar	r :-0,402 **p :0,003**	r :-0,293 **p :0,037**	r :-0,398 **p :0,004**
	Beyin Sapı	r :-0,197 p :0,166	r :-0,054 p :0,708	r :0,098 p :0,494
	Görme	r :-0,270 **p :0,055**	r :-0,077 p :0,589	r :-0,137 p :0,337
	Duyu	r :-0,204 p :0,150	r :-0,351 **p :0,012**	r :-0,197 p :0,166
	Barsak-mesane	r :-0,180 p :0,206	r :-0,204 p :0,151	r :-0,246 p :0,082
	Mental	r :-0,204 p :0,151	r :-0,177 p :0,214	r :-0,213 p :0,134
	EDSS toplam	r :-0,476 **p :0,000**	r :-0,313 **p :0,025**	r :-0,521 **p :0,000**
MSFC	T25W	r :-0,309 **p :0,027**	r :-0,173 p :0,225	r :-0,313 **p :0,025**
	9HPT	r :-0,473 **p :0,000**	r :-0,323 **p :0,021**	r :-0,277 **p :0,049**
	PASAT	r :0,530 **p :0,000**	r :0,502 **p :0,000**	r :0,592 **p :0,000**
	MSFC Toplam	r :0,613 **p :0,000**	r :0,476 **p :0,000**	r :0,594 **p :0,000**
FIS		r :-0,243 p :0,085	r :-0,314 **p :0,025**	r :-0,296 **p :0,035**
BECK		r :-0,378 **p :0,006**	r :-0,355 **p :0,010**	r :-0,373 **p :0,007**
MusiQoL	GYA	r :-0,373 **p :0,007**	r :-0,399 **p :0,004**	r :-0,471 **p :0,000**
	Duygusal	r :-0,004 p :0,980	r :0,025 p :0,863	r :-0,031 p :0,829
	Psikoloji	r :-0,273 **p :0,052**	r :-0,413 **p :0,003**	r :-0,487 **p :0,000**
	Bulgular	r :-0,316 **p :0,024**	r :-0,335 **p :0,016**	r :-0,366 **p :0,008**
	Arkadaş İlişki	r :-0,033 p :0,817	r :-0,171 p :0,229	r :-0,207 p :0,144
	Aile İlişki	r :-0,055 p :0,699	r :-0,151 p :0,290	r :-0,071 p :0,621
	Hastalık Kabullenme	r :-0,025 p :0,860	r :0,104 p :0,467	r :-0,141 p :0,325
	Hastalık Mücadele	r :-0,093 p :0,518	r :-0,100 p :0,485	r :-0,207 p :0,145
	Tıbbi Per. İlişki	r :0,136 p :0,342	r :0,046 p :0,748	r :-0,048 p :0,737
	MusiQoL toplam	r :-0,283 **p :0,044**	r :-0,344 **p :0,013**	r :-0,438 **p :0,001**

Tablo 9. MS alt gruplarında BICAMS kognitif testlerinin demografik, hastalıkla ilişkili ve diğer testlerle korelasyonu (Pearson korelasyon testi)

		SDMT		CVLT-II		BVMT-R	
		RRMS	**PMS**	**RRMS**	**PMS**	**RRMS**	**PMS**
Yaş		r :-0,476 **p:0,002**	r :-0,301 p :0,398	r :-0,287 p :0,069	r :-0,435 P :0,209	r :-0,615 **p :0,000**	r :-0,125 p :0,731
Eğitim süresi		r :0,665 **p:0,000**	r :0,558 p :0,093	r :0,546 **p :0,000**	r :0,124 p :0,734	r :0,370 **p :0,017**	r :0,149 p :0,682
Hastalık başlangıç yaşı		r :-0,414 **p:0,007**	r :-0,008 p :0,984	r :-0,296 p :0,060	r :-0,345 p :0,329	r :-0,533 **p :0,000**	r :0,005 p :0,989
Hastalık süresi		r :-0,187 p :0,249	r :-0,755 **p :0,012**	r :-0,094 p :0,566	r :-0,235 p :0,514	r :-0,288 p :0,071	r :-0,401 p :0,251
Yıllık atak oranı		r :0,154 p :0,343	r :0,786 **p :0,007**	r :0,145 p :0,374	r :0,472 p :0,169	r :0,313 **p :0,050**	r :-0,107 p :0,768
Toplam atak sayısı		r :-0,049 p :0,761	r :0,132 p :0,717	r :0,076 p :0,636	r :0,267 p :0,455	r :-0,030 p :0,854	r :-0,412 p :0,237
EDSS	Piramidal	r :-0,330 **p :0,035**	r :-0,216 p :0,549	r :-0,188 p :0,239	r :0,028 p :0,938	r :-0,394 **p :0,011**	r :-0,241 p :0,502
	Serebellar	r :-0,353 **p :0,023**	r :-0,391 p :0,263	r :0,290 p :0,066	r :-0,072 p :0,843	r :-0,439 **p :0,004**	r :-0,141 p :0,697
	Beyin sapı	r :-0,115 p :0,474	r :-0,184 p :0,611	r :0,155 p :0,333	r :-0,181 p :0,617	r :0,085 p :0,599	r :0,519 p :0,124
	Görsel	r :-0,236 p :0,137	r :-0,230 p :0,522	r :-0,046 p :0,776	r :0,089 p :0,806	r :-0,260 p :0,487	r :0,559 p :0,093
	Duyu	r :-0,091 p :0,572	r :-0,349 p :0,323	r :-0,278 p :0,078	r :-0,415 p :0,233	r :-0,204 p :0,202	r :0,201 p :0.578
	Barsak-mesane	r :-0,176 p :0,272	r :0,140 p :0,701	r :-0,093 p :0,563	r :-0,070 p :0,847	r :-0,211 p :0,185	r :0,006 p :0,987
	Mental	r :-0,090 p :0,574	r :-0,239 p :0,507	r :-0,109 p :0,496	r :0,000 p :1,000	r :-0,448 p :0,226	r :-0,225 p :0,531
	EDSS toplam	r :-0,424 **p :0,006**	r :-0,262 p :0,465	r :-0,154 p :0,336	r :-0,167 p :0,645	r :-0,435 **p :0,004**	r :-0,521 p :0,122
MSFC	T25W	r :-0,494 **p :0,001**	r :-0,419 p :0,228	r :-0,322 p :0,040	r :-0,073 p :0,841	r :-0,284 p :0,072	r :-0,433 p :0,211
	9HPT	r :-0,451 **p :0,003**	r :-0,535 p :0,111	r :-0,273 p :0,085	r :-0,383 p :0,275	r :0,165 p :0,649	r :-0,4 **p :0,002**
	PASAT	r :0,500 **p :0,001**	r :0,626 p :0,053	r :0,562 p :0,000	r :0,164 p :0,650	r :0,611 p :0,000	r :0,476 p :0,165
	MSFC toplam	r :0,583 **p :0,000**	r :0,729 **p :0,017**	r :0,477 **p :0,002**	r :0,377 p :0,283	r :0,335 p :0,343	r :0,624 **p :0,000**
FIS		r :-0,185 p :0,247	r :0,012 p :0,973	r :-0,267 p :0,091	r :0,140 p :0,700	r :0,171 p :0,637	r :-0,311 **p :0,048**
BECK		r :-0,419 **p :0,006**	r :0,034 p :0,926	r :-0,353 **p :0,024**	r :0,070 p :0,847	r :-0,372 p :0,017	r :-0,006 p :0,987
MusiQoL	GYA	r :-0,370 **p :0,017**	r :-0,347 p :0326	r :-0,323 **p :0,030**	r :-0,167 p :0,644	r :-0,453 **p :0,003**	r :-0,106 p :0,772
	Duygusal	r :0,002 p :0,991	r :-0,065 p :0,858	r :0,163 p :0,309	r :-0,300 p :0,399	r :-0,156 p :0,330	r :0,581 p :0,078
	Psikoloji	r :-0,294 p :0,062	r :-0,043 p :0,907	r :-0,374 **p :0,016**	r :-0,141 p :0,698	r :-0,474 **p :0,002**	r :-0,322 p :0,364
	Bulgular	r :-0142 p :0,377	r :-0,162 p :0,656	r :-0,247 p :0,119	r :-0,146 p :0,687	r :-0,319 **p :0,042**	r :-0,248 p :0,490
	Arkadaş İlişki	r :0,027 p :0,867	r :-0,380 p :0,278	r :-0,086 p :0,594	r :-0,337 p :0,340	r :-0,145 p :0,365	r :-0,231 p :0,521
	Aile İlişki	r :0,088 p :0,585	r :-0,606 p :0,063	r :0,038 p :0,814	r :-0,657 **p :0,039**	r :0,038 p :0,813	r :-0,263 p :0,463
	Hastalık Kabullenme	r :0,095 p :0,554	r :-0,076 p :0,834	r :0,202 p :0,205	r :0,162 p :0,655	r :-0,145 p :0,364	r :0,182 p :0,615
	Hastalık Mücadele	r :0,130 p :0,419	r :-0,041 p :0,911	r :0,007 p :0,967	r :0,201 p :0,577	r :-0,093 **p :0,002**	r :-0,218 p :0,546
	Tıbbi Per. İlişki	r :0,240 p :0,130	r :-0,151 p :0,677	r :0,209 p :0,191	r :-0,286 p :0,423	r :0,259 p :0,111	r :-0,477 p :0,164
	MusiQoL toplam	r :-0179 p :0,263	r :-0,426 p :0,220	r :-0,235 p :0,139	r :-0,353 p :0,318	r :-0,393 **p :0,011**	r :-0,427 p :0,219

hem RRMS hem PMS grubunda, CVLT-II ile sadece RRMS grubunda; BVMT-R ile sadece PMS grubunda anlamlı ilişki gösterdi (Tablo 9).

Yorgunluk ölçeği FIS tüm MS grubunda CVLT-II ve BVMT-R ile anlamlı, SDMT ile anlamlılık düzeyine ulaşmayan ters ilişki gösterdi (Tablo 8). MS alt tiplerinde yorgunlukla kognitif testler ilişkisine bakıldığında sadece PMS grubunda BVMT-R ile anlamlı bir ilişki gözlendi (Tablo 9).

Beck depresyon ölçeği ile kognitif testler ilişkisi değerlendirildiğinde tüm MS grubunda ve RRMS grubunda her üç testle de ters korelasyon gözlendi. PMS grubuında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 9).

Tüm MS grubunda yaşam kalitesi ölçeği MusiQoL toplam skoru ile her üç test arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 8). Ancak MS alt tiplerine göre bakıldığında sadece RRMS grubunda BVMT-R skoru ile anlamlı korelasyon gözlendi. Yaşam kalitesindeki bu etkilenmenin GYA, psikolojik durum ve semptomlardan kaynaklandığı izlendi (Tablo 9).

4. Uzunlamasına takipte özürlülük, kognitif testler, yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesi skorlarındaki değişiklikler

51 hastanın 48'ine 6. ayda, 12'sine 12. ayda tekrar nörolojik muayene yapıldı ve testler uygulandı.

Hastaların uzunlamasına takipte ölçek değişimlerine baktığımızda SDMT ve CVLT-II test skorlarında 6. ayda ve 12. ayda anlamlı bir değişiklik gözlemedik. BVMT-R skoru ise toplam MS ve RRMS grubunda 6. ayda anlamlı olarak artmıştı. MSFC'nin kognitif alt testi olan PASAT skorunda benzer şekilde anlamlı artış görüldü. BVMT-R test skorunu etkileyebilecek diğer değişkenler açısından değerlendirildiğinde artış gösteren hastaların bu sürede MSFC ve EDSS özürlülük skorlarında hafif bir kötüleşme olmakla birlikte anlamlı düzeyde bir değişiklik gözlenmedi. Fakat aynı grupta yorgunluk ölçeği FIS skorunda anlamlı kötüleşme vardı. EDSS, RRMS grubunda 6 - 12. ay arasında anlamlı düzeyde bir artış göstermişti ama bu

periyotta kognitif testlerde bir değişiklik yoktu. Yaşam kalitesi ölçeği MusiQoL skoru tüm MS ve RRMS grubunda 6. ayda ek olarak MS grubunda 12. ayda anlamlı bir kötüleşme vardı. Depresyon ölçeğinde hiçbir grupta anlamlı değişilik gözlenmedi.

Tablo 10. Hastaların 0., 6. Ve 12.aydaki fonksiyonel, özürlülük, kognitif, yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesi ortalama skorları ve tüm MS grubu ve alt tiplerine ait ölçek skorlarının 0-6, 6-12, 0-12. aylar arasındaki değişimlerin p değerleri (Wilcoxon ve Npar test)

	0.-6. Ay (Ortalamalar)			**6.-12. Ay (Ortalamalar)**			**0.-12. Ay (Ortalamalar)**		
Ölçek	RRMS (n:41-38)	PMS (n:10-9)	MS (n:51-48)	RRMS (n:39-9)	PMS (n:9-3)	MS (n:48-12)	RRMS (n:41-9)	PMS (n:10-3)	MS (n:51-12)
SDMT	39,95 39,10 p:0.426	24.70 24.78 p:0.674	36.96 36.41 p:0.196	39.10 39,11 p:0.192	24,78 31.33 p:1.000	36.41 37.17 p:0.198	39.95 39.11 p:0.953	24.70 31.33 p:0.109	36.96 37.17 p:0.371
CVLT-II	45,39 47.08 p:0.489	35,00 33.56 p:0.342	43,35 44,54 p:0.516	47,08 50.44 p:0.123	33,56 39.00 p:0.593	44,54 47,58 p:0.487	45.39 50,44 p:0.313	35.00 39,00 p:0.593	43,35 47,58 p: 0.948
BVMT-R	17,71 21.03 **p:0.013**	10,60 13.00 p:0.397	16,31 19,52 **p:0.003**	21,03 18.22 p:0.091	13,00 17.33 p:0.285	19,52 18,00 p:0.327	17.71 18,22 p:0.726	10.60 17,33 p:0.285	16,31 18,00 p:0.253
9HPT	23,92 23.26 p:0,325	35,51 33,82 p:0,594	26,20 25,24 p:0,502	23,26 23,95 p:0,139	33,82 29,96 p:0,109	25,24 25,45 p:0,937	23,92 23,95 p:0,110	35,51 29,96 p:0,285	26,20 25,45 p:0,583
T25W	15,12 16,13 p: 0.163	52,97 36,34 p:0.859	22,54 19,93 p: 0.162	16,13 14,89 p: 0.139	36,34 44,29 p: 0.109	19,93 22,25 p: 0.814	15,12 14,89 p: 0.953	52,97 44,29 p: 0.109	22,54 22,25 p: 0.182
PASAT	32,39 35,72 **p: 0.030**	25,10 31,33 p:0.085	30,96 34,90 **p: 0.006**	35,72 34,33 p: 0.944	31,33 41,67 p: 0.109	34,90 36,17 p: 0.349	32,39 34,33 p: 0.677	25,10 41,67 p: 0.285	30,96 36,17 p: 0.345
MSFC	0,19 0,18 p: 0.577	-0,73 -0,80 p:0.066	-0,09 0,00 p: 0.234	0,18 0,18 p: 0.214	-0,80 -0,56 p:0.593	0,00 0,00 p: 0.419	0,19 0,18 p: 0.678	-0,73 -0,56 p: 0.593	-0,09 0,00 p: 0.972
EDSS	2,415 2,500 p: 0.605	5,700 5,83 p:0.157	3,06 3,13 p: 0.244	2,50 3,33 **p: 0.046**	5,83 6,16 p: 0.655	3,13 4,04 p: 0.317	2,415 3,33 p: 0.408	5,700 6,16 p: 0.109	3,06 4,04 p: 0.087
BECK	14,49 12,67 p: 0.087	21,60 18,67 p:0.906	15,88 13,79 p: 0.116	12,67 14,67 p: 0.528	18,67 20,00 p: 0.276	13,79 16,00 p: 0.894	14,49 14,67 p: 0.944	21,60 20,00 p: 0.593	15,88 16,00 p: 0.929
MusiQoL	31,41 36,51 **p: 0.028**	57,60 61,00 p:0.259	36,55 41,10 **p: 0.013**	36,51 43,33 p: 0.726	61,00 66,33 p: 0.317	41,10 49,08 p: 0.593	31,41 43,33 p: 0.086	57,60 66,33 p: 0.109	36,55 49,08 **p: 0.023**
FIS	35,44 45,95 **p: 0.013**	72,90 76,67 p:0.312	42,78 51,71 **p: 0.008**	45,95 45,89 p: 0.441	76,67 94,33 p: 0.285	51,71 58,00 p: 0.844	35,44 45,89 p: 0.906	72,90 94,33 p: 0.285	42,78 58,00 p: 0.456

VI. TARTIŞMA VE SONUÇ

Genel bilgilerde de detaylı olarak bahsedildiği gibi, MS hastalarında kognitif bozukluk sıklığı %43-70 arasında değişmektedir (Grzegorski T ve Losy J2017). Bu kadar yüksek oranda kognitif fonksiyon bozukluğu görülmesi ve erken dönemde bile bildirilmesine rağmen kognisyon MS hastalarının rutin takibinde yıllarca monitorize edilmemiştir. Halbuki kognitif fonksiyonlarda bozulma, MS hastalarının mesleki, sosyal ve hatta ailevi yaşamındaki kayıplarının en önemli nedenidir (Deloire M ve ark 2010; Ruet A ve ark 2013 a,b). Bunun farkındalığının artması ile birlikte özellikle son 20 yılda bu konuda yapılan kesitsel ve uzunlamasına çalışmalar oldukça artmıştır. Son yıllarda MS'de tedavnin etkisini değerlendirme ve ilaç değişim kararını vermede NEDA-3(No Evidince of Disease Activity-3) kavramı kullanılmaya başlanmıştır. NEDA-3, özürlülük progresyonu, yıllık atak sayısı, MRG lezyon aktivasyonununu içermektedir. Ama beyin atrofisi ve kognitif bozulma hastalık aktivasyonu göstergesi olarak halen rutinde kullanılmamaktadır. Bu eksiklik MS otörleri tarafından toplantılarda, yayınlarda sıklıkla dile getirilmektedir. NEDA-4 (+beyin atrofisi) ve NEDA-5 (+Kognitif bozulma) kavramlarının kullanılmasını öneren yazarlar vardır (Giovannoni G ve ark 2015).

Son yıllarda MS'de kognitif fonksiyonları en iyi şekilde değerlendirecek ama bir taraftan da günlük pratikte rahatça kullanılabilecek kognitif bataryalar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan Rao-BRNB MS ile ilişkili kognitif bozukluk için en sık kullanılan batarya olup, Multiple Skleroz Kognitif Fonksiyon Çalışma Grubu tarafından geliştirilen ve Rao ve ark tarafından modifiye edilen beş adet testten oluşmaktadır (Rao SM ve ark 1990; Rao SM ve ark 1991). Geliştirilen bir diğer batarya, MACFIMS'tir (Benedict RH 2002). 7 ölçekten oluşmaktadır. MACFIMS'in güçlü psikometrik temeli vardır ve tekrarlanan değerlendirmelere uygundur. Ancak bu testlerin uygulanması

sırası ile 45 ve 90 dk sürmektedir. BICAMS, MS'de kognitif fonksiyonları kısa sürede ama güvenli bir şekilde değerlendirmek üzere en son oluşturulan bir bataryadır. 15 dakika içinde tamamlanır. Özel ekipmana ve uygulamak için özel eğitime gerek yoktur. Bilgi işleme hızı, sözel bellek, görsel hafıza ile ilgili bilgi verir (Langdon DW ve ark 2012). Batarya; SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerini içerir (Benedict RHB ve ark 1996). SDMT, BICAMS, BRNB ve MACFIMS için ortak testtir ve en hassas ölçektir (Parmenter BA ve ark 2007). CVLT-II ve BVMTR ise sadece MACFIMS ile ortak testlerdir. SDMT bilgi işlem hızını, CVLT-II ve BVMT-R verbal ve görsel belleği ölçmektedir. BICAMS'ın birçok kültürde geçerlilik güvenilirliği çalışılmıştır.

Bu tez çalışmasında, şimdiye kadar yapılan çalışma sonuçları ve kendi deneyimlerimizden yola çıkarak, MS hastalarının kognitif fonksiyonları hastalık seyri boyunca kötüleşme göstermektedir ve bu bozulma sanılandan hızlı olabilir hipotezi kurulmuştur. Bu hipotez doğrultusunda kliniğimiz MS polikliniği tarafından izlenen hastaların kognitif fonksiyonları bazal, 6. ay ve 12. ayda PASAT ve BICAMS bataryası ile değerlendirilerek kısa bir periyotta uzunlamasına takip edilmiştir.

Bu çalışmaya 51 MS hastası alındı. Çalışmanın birincil hedefi hastalardaki kognitif değişimi belirlemek olduğu için kontrol grubu alınmadı. Hastaların 41'i RRMS, 10'u PMS (sekonder ya da primer progressif) hastasıydı. PMS hasta sayısı RRMS grubuna göre oldukça az olmakla birlikte yine de istatistik olarak değerlendirildi. Tüm MS hastalarının 2/3'ü kadın olmakla birlikte RRMS grubunda kadın, PMS grubunda erkek hasta çoktu. PMS grubunun ortalama yaşı anlamlı düzeyde daha yüksekti. Eğitim düzeyinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5). Hastalık başlangıç yaşı RRMS'de anlamlı olarak daha erkendi. Hastalık süresi de RRMS grubunda daha kısa olmakla birlikte anlamlı düzeye ulaşmamıştı. Atak sayısı açısından RRMS ve PMS arasında anlamı bir fark olmamakla birlikte yıllık atak oranı PMS grubunda anlamlı düzeyde düşüktü (Tablo 6). Tüm hastaların ortalama EDSS skorları çok yüksek değildi (3.06 ± 2.08) ama bu düşüklük RRMS hastalarından kaynaklanıyordu. Çünkü RRMS grubunun EDSS skoru anlamlı düzeyde PMS grubundan daha düşüktü (2.41±1.71'e karşın 5.70±1.15).

Fonksiyonel alt ölçeklerden elde edilen skorlar da RRMS grubunda daha düşük olmakla birlikte piramidal ve barsak-mesane ölçeklerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştı. MSFC ölçeğinden de benzer sonuçlar elde edildi. Toplam skor, 9HPT, ve T25W alt skorları RRMS grubunda anlamlı olarak daha iyiydi. MSFC'nin kognitif alt testi olan PASAT gruplar arasında anlamlı bir fark göstermiyordu (Tablo 7).

Tüm MS hastalarında ortalama SDMT skoru 36.96±21.75, CVLT-II ortalama skoru 43.35±13.27, BVMT-R ortalama skoru 16.31±9.30 bulundu. Toplumumuzda bu testlerin yaş ve eğitim gruplarına göre yayınlanmış normatif değerleri olmadığı için karşılaştırma yapılamadı. Ancak Özakbaş ve ark (2017) tarafından BICAMS kullanılarak yapılan bir çalışmada kullanılan kontrol grubunda ortalama SDMT skoru 52.6 ±14.2, CVLT-II skoru 61.7 ± 9.4 ve BVMT-R skoru 31.6±5.7 olarak bildirilmiştir. Bu kontrol grubunun ortalama yaşı bizim hasta grubumuza göre daha düşük (31,5'a karşılık 40,4), ortalama eğitim düzeyi daha yüksek (14,1 yıla karşılık 10,2) olmasına rağmen görüldüğü gibi ortalamalar arasında standart sapmadan da daha yüksek skor farkı vardır. Birebir karşılaştırma için uygun olmasa da bu fark bize çalışmamızın hasta grubunda kognitif skorların normallerden düşük olduğunu işaret etmektedir. Özakbaş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada benzer demografik özelliklere sahip RRMS grubunun SDMT ortalaması 40,3±15,1, CVLT-II ortalaması 24.5±8.1 ve BVMT-R ortalaması 51.5±13.7bulunmuştur ve kontrollere göre anlamlı düzeyde düşüktür. Bu ortalamalar bizim hasta grubuna göre biraz daha yüksek olmakla birlikte, yaş ortalamasının daha düşük (30,4±11,2), eğitim düzeyinin daha yüksek ve hastalık süresinin daha kısa oluşuyla ilişkili olabilir. Ayrıca bu çalışma sadece RRMS grubu ile yapıldığı halde bizim hasta grubumuzda PMS grubunun da olmasıyla ilişkili olabilir. Literatürde bu testler kullanılarak yapılan başka çalışmalar da vardır. Sandi ve ark (2015), SDMT, CVLT-II ve BVMT-R test skorlarını hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulmuşlardır. Sacca F ve ark (2016), hastaların % 28'inde testlerden en az birinde, %18.2'sinde iki testte, %17.4'ünde her üç testte de bozulma bulmuştur En sık etkilenen testlerin sırası ile CVLT-II, SDMT ve BVMT-R olduğu bildirilmiştir. Bu yıl yayınlanan

bir çalışmada hastaların % 58'inde BRNB testinde ve %24'inde SDMT'de kognitif bozukluk bildirilmiştir (Vanotti S ve Caceres FJ 2017).

Kognitif testlerin demografik özelliklerle ilişkisi değerlendirildiğinde tüm MS grubunda kognitif testlerin üçünün de yaşla negatif korelasyon gösterdiği yani yaş arttıkça performansın düştüğü gözlendi (Tablo 8). RRMS grubunda bu anlamlı ilişkinin SDMT ve BVMT-R ile sebat ettiği CVLT-II ile de bir ilişkisi olsa bile anlamlılık düzeyine ulaşmadığı gözlendi. PMS grubunda kognitif testlerle yaş arasında bir ilişki bulunmadı. Literatürde de MS hastalarında yaş ile kognitif performans arasında ters ilişki bildiren birçok yayın vardır (Bodling ve ark 2009; Leclercq ve ark 2014; Amato ve ark 2010; Sacca F 2016, Goretti ve ark 2014). Üç testin de tüm MS grubunda ve RRMS alt grubunda eğitim süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlendi. Yine PMS grubunda anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 9). Eğitim düzeyi ile kognitif performans arasında benzer ilişki literatürde de bildirilmiştir (Prakash 2008-Meta analiz; Goretti ve ark 2014). Bu tez çalışmasında kognitif testler cinsiyetten etkilenmemiştir. Literatürde erkeklerde daha fazla kognitif etkilenme olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Beatty ve ark 2002; Sacca F 2016; Goretti ve ark 2014). Çalışmamızda tüm MS ve RRMS grubunda kognitif performansın yaş ve eğitim düzeyinden etkilenmesine rağmen, PMS grubunda bu ilişkinin gözlenmemesi olasılıkla PMS grubundaki hasta sayısının az olması ile ilişkilidir.

Kognitif performansla hastalıkla ilişkili özellikler arasındaki ilişki de değerlendirildi. Hastalık seyrine göre değerlendirildiğinde; SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerine ait skorlar RRMS grubunda PMS grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek (iyi) bulundu. Kognitif skorları etkileyebilecek demografik etkenler açısından bakıldığında, bu iki grubun eğitim süreleri arasında anlamlı bir fark yoktu. PMS grubunun ortalama yaşı RRMS grubundan yüksekti ama bu grupta da yaş ile kognisyon arasında bir ilişki saptanmadı. Bu veriler kognitif performansta ki bu farklılığın direkt hastalık seyrinden kaynaklandığını telkin ediyordu. Literatürde de PPMS ve SPMS'te kognitif bozuklukların RRMS'e göre daha belirgin olduğunu bildiren yayınlar

vardır (Rao SM ve ark 1984; Heaton RK ve ark 1985; Planche V ve ark 2016; Sacca F ve ark 2016). Yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi etkilerini ortadan kaldıracak daha iyi metodolojilerle yapılan bazı çalışmalarda da kognitif performansın PPMS grubunda daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (Ruet A ve ark 2013).

Tüm MS grubunda her üç kognitif test skoru ile başlangıç yaşı arasında ters ilişki gözlendi. Alt gruplara bakıldığında RRMS grubunda SDMT ve BVMT-R skorları ile hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişki sebat ediyordu. PMS grubunda ise böyle bir ilişki gözlenmedi. Smestad ve ark. (2010) ve Piri Çınar ve ark. (2016), bizim verilerimizden farklı olarak MS'de kognitif bozukluğun hastalığı erken yaşta başlayanlarda daha kötü olduğunu bildirmişlerdir.

Tüm MS grubunda hastalık süresi arttıkça SDMT ve BVMT-R skorları anlamlı düşük bulundu. CVLT-II ile anlamlı bir ilişki izlenmedi (Tablo 8). MS alt tiplerine bakıldığında sadece PMS grubunda SDMT'nin hastalık süresiyle anlamlı bir ilişkisinin olduğu gözlendi (Tablo 9). RRMS grubunda ilişki olmaması muhtemelen hastalık süresinin RRMS grubunda daha kısa olması ile ilişkiliydi. Kognitif performasın hastalık süresi ile ilişkisini değerlendiren literatüre bakıldığında farklı sonuçlar bildirildiği görülmektedir. Örneğin Rao ve ark (1991) hastalık süresiyle bilişsel işlev bozukluğunun ağırlık derecesi arasında herhangi bir ilişki bildirmemiştir. Buna karşılık daha yeni bir çalışmada hastalık süresi uzun olanlarda kognitif bozulmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir (Sacca F ve ark 2016).

Atak sayısının hiçbir kognitif testle ilişkisi gözlenmedi. Yıllık atak oranı SDMT ve BMVT-R ile doğrusal ilişki gösterdi. Yani yıllık atak oranı fazla olan hastalarda kognitif performans daha iyiydi. Bu muhtemelen bu hastaların büyük çoğunluğunun RRMS olması ile ilişkiliydi. Literatürde atak sayısı ve oranı ile kognitif performans ilişkisini değerlendiren çalışma bulunamadı.

Kognitif performans ile özürlülük arasındaki ilişkiye bakıldığında, MSFC ile daha güçlü olmak üzere hem MSFC hem EDSS skoru her üç kognitif test ile ters korelasyon gösterdi. SDMT ve BVMT-R ile korelasyon katsayısı biraz daha yüksekti. Bu özürlülük ölçeklerinin alt testleri ile kognitif

test ilişkileri incelendiğinde EDSS'nin piramidal ve serebellar skorları en güçlü ilişkiyi gösteriyordu. MSFC'nin alt ölçeklerine bakıldığında alt ve üst ekstremite motor fonksiyonları ile de bazı ilişkiler olsa da en güçlü ilişki PASAT ile gözlendi. Hastalık alt tiplerine göre değerlendirildiğinde RRMS grubunda EDSS ile SDMT ve BVMT-R, MSFC ile SDMT ve CVLT-II arasında anlamlı ilişki gözlendi. PMS grubunda ise SDMT ve BVMT-R ile korelasyon mevcuttu. Bu sonuçlar bize hastalığın motor özürlülüğünü belirleyen faktörlerin kognitif özürlülüğü de belirlediğini düşündürmektedir. EDSS ile kognitif bozukluk arasındaki ilişki hakkında literatürde farklı sonuçlar vardır. Bazı çalışmalar kognitif performans ile EDSS arasında ilişki bildirirken (Sacca F ve ark 2016; Rao SM ve ark 1991), bazıları anlamlı ilişki saptamamıştır (Ruggieri RM ve ark 2003). Ülkemizde Topçular ve ark.nın (2012) yaptığı çalışmada da EDSS ve kognisyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Kujala ve ark (1997)ise EDSS skorları ile bazı kognitif testler arasında korelasyon olduğunu bazıları ile olmadığını bildirmiştir. Smestad ve ark (2010) 30 yıllık MS hastası olanlarda MS'de özürlülük ve kognisyonu değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. Bu hastaların en az yarısında kognisyonda bozulma bulurken EDSS skorunda ise sadece 1/3'ünde ılımlı özürlülük saptamışlardır.

Çalışmamızda yorgunluk etki ölçeği skoru RRMS grubunda anlamlı düzeyde daha iyiydi (Tablo 7).Yorgunluk etki ölçeği FIS tüm MS grubunda CVLT-II ve BVMT-R ile anlamlı, SDMT ile anlamlılık düzeyine ulaşmayan ters ilişki gösterdi (Tablo 8). MS alt tiplerinde yorgunlukla kognitif testler ilişkisine bakıldığında sadece PMS grubunda BVMT-R ile anlamlı bir ilişki gözlendi (Tablo 9). MS hastalarının yaklaşık %90'nında görülen yorgunluk kognitif performansı düşürdüğü gibi, kognitif bozukluklar da yorgunluk oluşturmaktadır (Engel C ve ark 2007). Yorgunluğun mental eforu sürdürme, çalışma belleği, görsel vijilans gibi kognitif fonksiyonlar üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Krupp LB and Elkins LE 2000).

Çalışmamıza depresyon tanısı olan hastalar dahil edilmedi ancak yine de hastaların duygu durumlarının kognisyonu etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için Beck Depresyon ölçeği uygulandı. Tüm MS grubunun ortalaması 15.88±11.77 bulundu. Yani hafif ruhsal sıkıntı aralığına uyuyordu.

RRMS grubunun ortalaması da bu aralıkta ama daha düşüktü. Ancak PMS grubunun ortalaması 21.60±11.64 bulundu ve orta depresyon aralığına düşüyordu. İki grup arasındaki fark anlamlılık sınırında bulundu. Beck depresyon ölçeği ile kognitif testlerin ilişkisi değerlendirildiğinde tüm MS grubunda ve RRMS grubunda her üç testle de ters korelasyon gözlendi. PMS grubunda anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 8-9). PMS grubunda depresyon skorları daha yüksekken bir ilişkinin ortaya çıkmaması büyük olasılıkla hasta sayısının düşük olması ile ilişkiliydi. Bu bulgular gösterdi ki hem yorgunluk hem de depresyon kognitif performansı negatif yönde etkiliyordu. Depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik semtomlar MS hastalarının %50'sinde bildirilmektedir (Landro NI ve ark 2004). Depresyon, çalışma belleği, işlemleme hızı, öğrenme ve belleği, soyutlama, yürütücü fonksiyonları etkileyerek MS'te görülen kognitif fonksiyon bozukluklarına katkıda bulunmaktadır (Chiaravalloti ND ve DeLuca J 2008).

Tüm MS grubunda Yaşam kalitesi ölçeği MusiQoL toplam skoru ile her üç test arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 10). Ancak MS alt tiplerine göre bakıldığında sadece RRMS grubunda BVMT-R skoru ile anlamlı korelasyon gözlendi. Yaşam kalitesindeki bu etkilenmenin günlük yaşam aktiviteleri (GYA), psikolojik durum ve semptomlardan kaynaklandığı izlendi. Literatürde bu konuda fazla çalışma olmamakla birlikte, Barrau ve ark.nın (2011) BRNB bataryası ile yaptıkları bir çalışmada kognitif fonksiyonlarla MusiQoL arasında bir ilişki bulunamamıştır. Rao ve ark. (1991) Sickness Impact Profile ile baktıkları yaşam kalitesi ile kognitif bozulma arasında anlamlı olmayan bir ilişki bildirmişlerdir.

Hastaların hepsi çalışmaya başladığımızda MS hastalığına yönelik modifiye edici bir tedavi alıyordu. Tedavi öncesi kognitif değerlendirmeleri olmadığı ve çok farklı ilaçlar almaları nedeniyle ilaçların kognisyon üzerindeki etkilerini değerlendirme şansı olmadı.

Hastaların uzunlamasına takipte ölçek değişimlerine baktıldığında genel olarak skorlarda hafif bir artış eğilimi gözlense de SDMT ve CVLT-II test skorlarında 6. ayda ve 12. ayda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. BVMT-R skoru ise toplam MS ve RRMS grubunda 6. ayda anlamlı olarak artmıştı.

MSFC'nin kognitif alt testi olan PASAT skorunda da toplam MS ve RRMS grubunda benzer şekilde 6. ayda anlamlı artış görüldü. BVMT-R test skorunu etkileyebilecek hastalıkla ilgili değişkenler açısından değerlendirildiğinde 6.ayda MSFC ve EDSS özürlülük skorlarında hafif bir kötüleşme olmakla birlikte anlamlı düzeyde bir değişiklik gözlenmedi. Fakat aynı grupta yorgunluk ölçeği FIS skorunda anlamlı kötüleşme vardı. EDSS sadece RRMS grubunda 6-12. ay arasında anlamlı düzeyde bir artış göstermişti ama bu periyotta kognitif testlerde bir değişiklik yoktu. Depresyon ölçeğinde de hiçbir grupta anlamlı değişilik gözlenmedi. Özürlülük skorlarında düzelme olmadığı, yorgunluk skoru arttığı halde kognitif testlerde artış meyili öğrenme etkisine bağlı görünmektedir. Bu konu ile ilgili literatür incelendiğinde, uzunlamasına yapılan çalışmaların bazıları MS'de bilişsel bozukluğun zamanla arttığını bildirirken (Feinstein A ve ark 1992; Amato MP ve ark 2001; Zivadinov R ve ark 2001, Smestad ve ark 2010), bir kısmı ise hiçbir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (Jennekens-Schinkel A ve ark 1990; Sperling RA ve ark 2001, Passafiume ve ark 1993). Smestad ve ark (2010) ortalama 34.5 yıl takip ettikleri 123 MS hastasının; yarısında kognitif bozulma olduğunu buna karşılık sadece 1/3'ünde EDSS'de hafif özürlülük geliştiğini bildirmişler. Amato ve ark (2001) 10 yıl kognitif olarak takip ettikleri MS hastalarında, başlangıçta kognitif etkilenmesi olmayan hasta oranı tüm MS hastalarında %74 iken 4.yılda %51'e, 10.yılda ise %44'e düştüğünü bildirmişlerdir. Buna karşılık hafif ve orta düzeyde kognitif bozukluğu olan hasta oranlarında bu periyodlarda progressif artış saptamışlardır. EDSS, progressif seyir ve yaşın, progressif bozulmanın öngörücüleri olduğunu bildirmişlerdir. Staff ve ark (2009) ağır kognitif bozukluğu olan erkek hastaları incelediklerinde; bu düzeye hastalık başladıktan 6 yıl sonra, ortanca 39 yaşında geldiklerini saptamışlardır. Bu çalışmada kognitif bozukluğun, hastalık seyrinin RRMS veya progressif oluşuna göre subakut, fulminan veya kronik progressif bir şekilde geliştiği bildirilmiştir. Kujala ve ark (1995) kontrol grubunu, kognitif olarak korunmuş MS hastalarını ve hafif kognitif bozukluğu olan MS hastalarını 3 yıl boyunca takip etmiş ve başlangıçta kognisyonu iyi olan hastalarda bir bozulma görmezken, kognisyonu bozuk olan hastalarda

progressif kognitif bozulma bildirmişlerdir. Mariani ve ark.'nın (1991) 19 MS hastasında yapmış oldukları 2 yıllık izlem çalışmasında nörofizyolojik ve MRG görüntüleme bulgularında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Passafiume ve ark (1993) 3.5 yıl takip ettikleri hastalarında nöropsikolojik test performansında bir değişiklik gözlememişlerdir. Benzer şekilde Sperling ve ark (2001) 4 yıl sonunda hastaların uzamış dikkatlerinde, işlemleme hızında ve verbal belleklerinde bir kötüleşme bulamamışlardır. 4 yıl ve 4.3 yıl süre ile hastaların takip edildiği iki çalışmada ise kognitif fonksiyonlardaki değişim daha karışık bir patternde saptanmış, bazıları düzelirken, bazıları stabil kalmış ve bazıları kötüleşmiştir (Jennekens-Schinkel A ve ark 1990; Jonsson A ve ark 2006). Literatür verilerinden göze çarpan şey genelde kısa süreli izlemlerde kognitif fonksiyonların pek değişim göstermediği ama uzun süre izlemlerde kötüleşme gözlendiğidir. Ayrıca öyle görünüyor ki erken dönemde kognitif bozukluğu olmak sonraki süreçte kognitif bozukluğun ilerlemesinin öngörücüsüdür. Bazı yazarlar, çalışmalardaki bu farklı sonuçları çalışmalar arasındaki farklılıklara, kullanılan farklı nöropsikolojik test bataryalarına, izleme sürelerindeki farklılıklara, örnek gruplarının küçüklüğüne, çalışmadan ayrılma oranının yüksek olmasına ve pratik uygulama etkisine bağlamışlardır (Glanz BI ve Houtchens M 2014). Bizim çalışmamızda 1 yıllık süreçte kognitif test performanslarında değişim olmaması izlem süresinin kısa olması ile açıklanabilir. Hatta skorların yükselme eğilimi de öğrenme etkisini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarını özetleyecek olursak; MS hastalarının kognitif performansları başka çalışmalarda kullanılan kontrollerin ortalaması ile karşılaştırıldığında düşük görünmektedir. PMS grubunda kognisyon RRMS grubuna göre belirgin kötüdür. Kognitif performans yaş ile ters, eğitim düzeyi ile doğrusal bir ilişki göstermiştir. Hastalığa ait özelliklerle kognitif performansın ilişkisine bakıldığında, hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı arttıkça kognitif performansın düştüğü izlendi. Yıllık atak oranı kognitif performansla pozitif ilişkili görünüyordu ki muhtemelen bu RRMS hastalarının sayısının fazlalığı ile alakalıydı. EDSS ve MSFC skorları tüm kognitif testlerle ilişkili bulundu. Yani özürlülük arttıkça kognitif performans düşüyordu.

Yorgunluk ve depresyonun da kognitif performansı negatif yönde etkilediği gözlendi. Yaşam kalitesi de kognitif performansla ters ilişki gösteriyordu. Kognitif performansın, BMVT-R ve PASAT skorunda 6.ayda artış dışında değişmediği izlendi. Özürlülük değişmediği ve yorgunluk skoru arttığı halde kognitif performansın genelde değişiklik göstermemesi, hatta bir testte artması izlem süresinin kısa olması ve kısa aralıklarla testlerin tekrarlanması nedeniyle öğrenme etkisine bağlandı. Hastalık alt gruplarına bakıldığında genel olarak RRMS grubu toplam MS grubuna benzer korelasyonlar gösterdiği halde PMS grubunda çoğunlukla fazla ilişki gözlenmemesi bu gruptaki hasta sayısının azlığına bağlandı.

İzlem süresinin kısa olması, 12.ayda değerlendirilen hasta sayısının oldukça düşmesi, PMS grubundaki hasta sayısının az olması, kontrol grubunun olmaması bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Çalışmadan çıkarılabilecek pratik mesajlar; MS hastalarında kognisyon mutlaka rutin takip edilmeli, kognisyon hastalık aktivasyonu kriteri olarak kabul edilmeli, takip periyodları öğrenme etkisi nedeni ile 1 yıldan kısa olmamalı, takipte uygun psikometrik testler kullanılmalıdır.

VII.ÖZET

Giriş: MS hastalarında kogntif bozukluk sıklığı %43-70 arasındadır. MS'de en sık etkilenen kognitif işlevler bilgi işleme hızı, bellek, yürütücü fonksiyonlar, dikkat, görsel-algısal fonksiyonlardır. Rutinde kullanılan özürlülük ölçekleri kognitif performansı değerlendirmemektedir. Halbuki kognitif kayıp iş, sosyal ve ailevi yaşamda sorunlara neden olan önemli bir etkendir. Bu sebeple MS hastalarında, kognitif durumun uygun ölçeklerle mutlaka değerlendirilmesi ve periyodik olarak takibi önerilmektedir. BICAMS bataryası bu amaçla geliştirilen bataryalar içinde en son oluşturulan ve pratik kullanıma en uygun olan bataryadır.

Amaç: Bu tez çalışmasında kliniğimiz MS polikliniği tarafından izlenen MS hastalarında SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerini içeren BICAMS bataryası ile kognitif bozuklukların değerlendirilmesi ve 1 yıl süre ile uzunlamasına takibi hedeflenmiştir.

Yöntem: Bu çalışmaya CBÜTF Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniği tarafından izlenen, 41'i RRMS ve 10'u progressif MS (PMS) olmak üzere 51 hasta alındı. Bazal, 6. ve 12. aylarda nörolojik muayene ve özürlülük ölçeği olarak EDSS ve MSFC yapıldı. Ayrıca yorgunluk için FIS, depresyon için Beck depresyon ölçeği, yaşam kalitesi için MusiQoL ve kognitif fonksiyonları ölçmek için BICAMS bataryası uygulandı.

Bulgular: Kognitif performans, PMS grubunda RRMS grubuna göre belirgin düşük bulundu. Kognitif performans yaş ile ters, eğitim düzeyi ile doğrusal bir ilişki gösteriyordu. Cinsiyet ile ilişki saptanmadı. Hastalığa ait özelliklerle kognitif performansın ilişkisine bakıldığında, hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı arttıkça kognitif performansın düştüğü izlendi. Yıllık atak oranı kognitif performansla pozitif ilişkili görünüyordu ki muhtemelen bu RRMS hastalarının sayısının fazlalığı ile alakalıydı. EDSS ve MSFC skorları tüm kognitif testlerle ilişkili bulundu. Yani özürlülük arttıkça kognitif performans düşüyordu. Yorgunluk ve depresyonun da kognitif performansı

negatif yönde etkilediği gözlendi. Yaşam kalitesi de kognitif performansla ters ilişki gösteriyordu. Kognitif performansın, BMVT-R ve PASAT skorunda 6.ayda artış dışında değişmediği izlendi. Özürlülük değişmediği ve yorgunluk skoru arttığı halde kognitif performansın genelde değişiklik göstermemesi, hatta bir testte artması izlem süresinin kısa olması ve kısa aralıklarla testlerin tekrarlanması nedeniyle öğrenme etkisine bağlandı. Hastalık alt gruplarına bakıldığında genel olarak RRMS grubu toplam MS grubuna benzer korelasyonlar gösterdiği halde PMS grubunda çoğunlukla fazla ilişki gözlenmemesi bu gruptaki hasta sayısının azlığına bağlandı.

Sonuç: MS hastalarında kognisyon rutin takip edilmeli, kognisyon hastalık aktivasyonu kriteri olarak kabul edilmeli, takip periyodları öğrenme etkisi nedeni ile bir yıldan kısa olmamalı ve takipte uygun psikometrik testler kullanılmalıdır.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of cognitive impairment in MS patients is 43-70%. The most frequently affected cognitive functions are; speed of information processing, memory, executive functions, attention, visual-perceptual functions. Disability scales used in the routine do not assess cognitive performance. However, cognitive loss is an important influence that causes problems in business, social and family life. For this reason, in MS patients, cognitive status is definitely evaluated with appropriate scales and it is recommended to follow it periodically. The BICAMS battery is the battery that has been developed for this purpose and is the most convenient to use in practice.

Objective: In this longitudinal study, we aimed to evaluate cognitive disorders in MS patients through the BICAMS battery consisting of SDMT, CVLT-II, BVMT-R tests, and to follow them longitudinally for 1 year.

Method: 51 patients were enrolled in this study, 41 of whom had RRMS and 10 of whom had progressive MS (PMS), who were followed by Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Neurology MS policlinic. EDSS and MSFC were performed as the neurological examinations and disability scale, at 6th and 12th months in the baseline. Additionally, FIS for fatigue, Beck depression scale for depression, MusiQoL for quality of life, and BICAMS battery for cognitive functions were applied.

Findings: Cognitive performance was significantly lower in the PMS group than in the RRMS group.The cognitive performance showed an inverse correlation with age, yet, a linear correlation with the level of education. The gender factor was not found to be effective, in this study. Examining the relationship between the characteristics of the disease and the cognitive performance, it was observed that the cognitive performance decreased as the duration of illness and the age of onset increased. The annual incidence of attacks appeared to be positively correlated with the cognitive performance, which was probably related to the high number of

RRMS patients. EDSS and MSFC scores were found to be associated with all the cognitive tests. So as the disability increased, the cognitive performance decreased. Fatigue and depression were also observed to negatively affect the cognitive performance. The quality of life was also inversely related to the cognitive performance. It was observed that the cognitive performance did not change except for the increase in the BMW-R and PASAT score in the 6th month. The fact that the cognitive performance did not generally show a change and even showed a change in one of the tests, although the status of disability did not change and the fatigue score increased, was found to be due to the short duration of the follow-up and the learning effect arising from the repetition of the tests at short intervals. When the subgroups of the disease were examined, the fact that not many associations were observed in the PMS group, while, in general, the RMS group showed similar correlations to the total MS group, was associated with the low number of patients in this group.

Conclusion: In MS patients, cognition should certainly be monitored routinely and accepted as a criterion for disease activation, and the follow-up periods should not be shorter than one year due to the learning effect and appropriate psychometric tests should be utilized during the follow-up.

KAYNAKLAR

Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiat 2003 Apr; 74(4): 443-6.

Akdemir N, Terzi M, Arslan N, Onar M. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients. Arch Neuropsychiatry 2017; 54.

Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L.Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors and impact on everyday life in a 4 year follow-up. Arch Neurol 1995 Feb; 52(2): 168-72.

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

Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro Mfi Ricchiuti L, et al. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. J Neurol 2006; 253 (8): 1054-9.

Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Moiola L, Falautano M, De Caro MF, Viterbo R, Patti F et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. Neurology 75, (2010). 1134–1140.

Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A, Roscio M, Ghezzi A, Guidi L, Bartolozzi ML, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. Neurology *78*, 2012, 309–314.

Ampyra [package insert]. Hawthorne, NY: Acorda Therapeutics, Inc. 2010.

Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbıyık DI, Guney Z, Karabudak Ri The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patientsiInt. J Rehabil Res. 2007;30(1):81-5.

Arnett PA and Strober LB. Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. (2011). Expert Rev.Neurother. 11, 411–424.

Asano M, Finlayson ML . Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education and medication. Mult Scler Int. 2014;2014:798285. Epub 2014 5 14.

Ascherio A, Munger K. Enviromental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The roel of infection. Ann Neurol 2007; 61:288-289.

Ascherio A, Munger KL, White R,et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression.JAMA Neurol. 2014;71(3):306-314.

Atlas of MS. https: // www.msif.org /about-us / who- we- are- and – what – we –do / advocacy / atlas / atlas-of-ms-faqs/)

Aubagio (teriflunomide) [package insert]. Cambridge, MA: Genentech Corp. September, 2012. Available at

Bar-Or A, Pachner A, Menguy Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H.Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. 2014.Drugs74, 659–674

Barrau KB, Simeoni MC, Reuter F, et all. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. BMC Neurology 2011;11:17

Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA, Hertsgaard D. Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. Arch Neurol 1988 Jun; 45(6): 611-19.

Beatty WW, Monson N. Semantic priming in multiple sclerosis. Bull PsychonomSoc 1990; 28: 397-400.

Beatty WW, Paul RH, Blanco CR, Hames KA and Wilbanks SL.Attention in multiple sclerosis: correlates of impairmenton the WAIS-R digit span test. Appl. Neuropsychol. (1995). *2*, 139–144.

Beatty WW and Aupperle RL. Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. Clin. Neuropsychol. (2002). 16, 472–480.

Beck AT.An Inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry, 7:151-169) (1961)

Benedetto S. Atlas Multiple Sclerosis Resources in the Worldi WHO Library Cataloguingi Geneva. Publications of the World Health Organization can be Obtained From WHO Press, Geneva.2008.

Benedict RHB, Schretlen DS, Groninger L, Dobraski M. Revision of the brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability andvalidity. Psychological Assesment 1996, 8:145–153.

Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA., Beatty WW, Bobholz J, Chelune GJ, Fisk JD, Langdon DW, Caruso L, Foley F, LaRocca NG, Vowels L, Weinstein A, DeLuca J, Rao SM and Munschauer F. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. (2002). Clin.Neuropsychol. 16, 381–397.

Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison ofconventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. Arch Neurol 2004 Feb; 61(2): 226-30.

Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). J Int Neuropsychol Soc 2006; 12:549-558.

Benedict RH and Zivadinov R. Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. 2007.J. Neu- rol. 254(Suppl.2),II/22–II/25.

Benedict RH, Cohan S, Lynch SG *et al.* Improved cognitive outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with daclizumab beta: results from the DECIDE study. *Mult. Scler.* 1 , (2017).

Bergendal G, Fredrikson S, and Almkvist O Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis:an 8 year old longitudinal study. 2007. Eur. Neurol. *5*7, 193–202.

Betaseron [package insert]. Montville, NJ: Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. May 2010.

Bilgi E, Özdemir HH, Bulut S. Determining the Frequency of Depression and Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. Turkish Journal of Neurology 2013; 19:11-4.

Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. Brain 2000;123:1174-83.

Bodling AM, Denney DR and Lynch SG. Cognitive aging in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional analysis of speeded processing. Arch. Clin. Neuropsychol. (2009). 24, 761–767.

Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Ader HJ, Pfennings L, Lindeboom J, de Sonneville LM, Kalkers NF, Polman CH. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. Mult Scler 2001; 7:263-267.

Boz C. Multipl sklerozda klinik bulgular ve semptomlar. Efendi H, ed; Türkiye Klinikleri Multipl Skleroz Özel Sayısı (içinde). Ankara: 2009

Börü ÜT, Alp R, Sur H et al. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul; Turkey. Neuroepidemiology. 2006;27:17-21

Bradley WG; Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer İnflamatuar Demyelinizan Hastalıkları. Selekler K, Türkçe ed. Pocket Companion to Neurology in Clinical Practice (içinde). 3. Baskı. Ankara: Güneş yayınevi. 2003; 325

Bradley WG, Daroff BR, Fenichel MG. Multipl skleroz ve santral sinir sisteminin diğer demiyelinizan hastalıkları. Neurology in clinical practise. 5. Türkçe Baskı (içinde). Veri Medikal Yayıncılık. 2008; s.1583-1612.

Brauser, D. Ocrelizumab Linked to Improved Visual Outcomes in Relapsing MS. Medscape Medical News. Available at https://www.medscape.com/viewarticle/887722. October 27, 2017; Accessed: October 27, 2017.

Bulut S, Kılıç H, Demir CF. Yukarı Fırat Bölgesinde Multipl Skleroz Tanısı İle İzlenen Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri. Fırat Tıp Dergisi 2011;16(2): 84-90.

Cadavid D, Jurgensen S, Lee S. Impact of natalizumab on ambulatory improvement in secondary progressive and disabled relapsing-remitting multiple sclerosis. PLoS One. 2013. 8(1):e53297.

Caine ED, Bamford KA, Schiffer RB, Shoulson I, Levy S. A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. Arch Neurol 1986 Mar; 43(3): 249-54.

Calabresi PA. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS): results from an additional 24-month double-blind, placebo-controlled study (FREEDOMS II Study). Presented at: American Academy of Neurology 64th Annual Meeting. New Orleans, LA, USA, 25 April 2012.

Callanan MM, Logsdail SJ, Ron MA, Warrington EK. Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. A psychometric and MRI study. Brain 1989 Apr; 112 (Pt 2): 361-74.

Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007.

Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008;7:1139 1151.

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012 Nov 24. 380(9856):1819-28.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G *et al.* Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J. Neurol.* 260(8), 2023–2032 (2013).

Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon ß-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. Neurology. 2012 Apr 3. 78(14):1069-78.

Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012 Nov 24. 380(9856):1829-39.

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

Comi G. Effects of disease modifying treatments on cognitive dysfunction in multiple sclerosis.2010. Neurol.Sci. 31(Suppl.2), S261–S264.

Compston A, Coles A . Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372(9648):1502

Compston A, Giovannoni G, Arnold D, et al. Durable effect of alemtuzumab on clinical outcomes in treatment-naïve relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 4-year follow-up of CARE-MS I. In: 67th annual meeting of the American Academy of Neurology; 18–25 Apr 2015; Washington, DC: S4.007.

Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med. 2001 Feb 1. 344(5):319-26.

Copaxone [package insert] [package insert]. North Wales, PA: Teva Pharmaceuticals USA. February 2009.

Cutter GR, Baier ML, Rudick RA et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain. 1999;122 (5):871-82

Dawson JW. The histology of disseminated sclerosis. Trans R Soc 1916;50:517-540.

Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M and Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. Mult. Scler. 16, 581–587. (2010).

Di Legge S, Piattella MC, Pozzilli C, Pantano P, Caramia F, Pestalozza IF, et al. Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. Mult Scler 2003; 9(3): 302-6.

Dincic E, Zivkovic M; Stankovic A, et al. Association of polymorphism in CTLA-4, IL-1 ra and IL-1 beta genes with multiple sclerosis in Serbian population. J Neuroimmunol 2006; 177 (1-2):146-150.

Drew M, Tippett LJ, Starkey NJ, Isler RB, Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study, Arch Clin Neuropsychol, 2008;23(1):1–19.

Ehrenreich JH. Normative data for adults on a short form of the Selective Reminding Test. Psychol Rep 1995; 76:387-390.

Engel C, Greim B, Zettl UK. Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. J. Neurol. (2007). 254, II/30–II/34.10.1007/s00415-007-2009-2.

Eraksoy M, Demir AG. Merkezi sinir sisteminin myelin hastalıkları. Nöroloji İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. İstanbul.Nobel tıp Kitabevleri; 2004 : s. 505 -33

Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. Neurology. 1988 Dec. 38(12):1822-5.

Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. J NeurolNeurosurgPsychiat 1992 Oct; 55(10): 869-76

Feinstein A. The Clinical Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1999.

Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC, et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity : a review and pooled analysis. PloS Genet 2008 Apr 25; 4 (4): e1000024. Review.

Ferreira MLB. Cognitive deficits in multiple sclerosis. A systematic review. Arq.Neuropsiquiatr. 2010.68, 632–641

Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MSSociety Clinical Outcomes Assessment Task Force. Mult Scler 1999 Aug; 5b (4): 244-50.

Fisk JD, Ritvo PG, Ross L et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl. 1):S79–S83.

Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol 2000 Feb; 247(2): 97

Forsberg L, Johansson S, Nordin N *et al.* A Swedish nationwide pharmaco-epidemiological and genetic study (IMSE) of the long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate. *Congress of the European Committee for*

Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Barcelona, Spain, 7–10 October 2015 (Poster P600).

Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20. 367(12):1087-97.

Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, Hussain IF, Stecher VJ, Sweeney M . A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(5):700.

Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SC, Kirby M, Lucas M, Macleod N, Mangnall J, North A, Porter B, Reid S, Russell N, Watkiss K, Wells M A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(5):470.

Garren H, Steinman L, Lock C: The specifity of the antibody response in multiple sclerosis. Ann Neurol 1998, 43:4-6.

Gilden DH: Infectious causes of multiple sclerosis. Lancet Neurol 2005, 4:195-202.

Gilenya [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis. September 2010.

Gilroy J. Multipl Skleroz. Karabudak R, Türkçe ed. Temel Nöroloji (içinde). 3. Baskı, Ankara: Güneş yayınevi. 2002;199-219.

Giovannoni G, Cutter Gri Lunemann J, et al. Infectious causes of multiple sclerosis. Lancet Neurol 2006; 5: 887-94.

Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? Multiple Sclerosis and Related Disorders (2015) 4, 329–33

Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis.MuItScler 2007 Sep; 13(8): 1004-10.

Glanz BI, Houtchens M. Multipl Sklerozda Bilişsel İşlev Bozukluğu. Weiner H., Stankiewicz J, ed. Çeviri ed Sevim S.; Multipl Skleroz Tanı Ve Tedavi (içinde). Boston, MA, Wiley-Blackwell, 2014: 239-262.

Golan D, Doniger GM, Wissemann K, Zarif M, Bumstead B, Buhse M, Fafard L, Lavi I, Wilken J and Gudesblatt M. The impact of subjective cognitive fatigue and depression on cognitive function in patients with multiple sclerosis. Mult. Scler. (2017). *1*, 1352458517695470.

Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. ActaNeurol.Scand.2011,124,75–84

Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20. 367(12):1098-107.

Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013 Jun 22. 381 (9884):2167-75.

Goldstein G, Shelly CH. Neuropsychological diagnosis of multiple sclerosis in a neuropsychiatric setting. J Nery Ment Dis 1974 Apr; 158(4): 280-90.

Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR, Fampridine MS-F203 Investigators Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2009;373(9665):732.

Goretti B, Niccolai C, Hakiki B, et all. The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the .Italian population. BMC Neurology 2014, 14:171

Grzegorski T and Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis – areview of current knowledge and recent research. DE Gruyter,Rev. Neurosci. 2017.

Guimarães J, José SáM. Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. Front Neurol. 2012; 3: 74.

Haahr S, Höllsberg P, Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection. Rev Med Virol 2006; 16:297-310.

Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T, Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial.Group (MIMS) Lancet. 2002;360(9350):2018.

Hauser SL, Dawson DM, lehrich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, et al. Intensive immunsuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide,plasma exchange, and ACTH. N Engl J Med 1983 Jan; 308 (4): 173-80.

Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19. 376 (3):221-234.

Havrdova E, Giovannoni G, Arnold D, et al. Durable effect of alemtuzumab on clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who relapsed on prior therapy: 4-year follow-up of CARE-MS II. In: 67th annual meeting of the American Academy of Neurology; 18–25 Apr 2015; Washington, DC: P7.276.

Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. J Consult ClinPsychol 1985 Feb; 53(1): 103-10.

Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliliği üzerine bir çalışma. Psikoloji Dergisi, 1988; 6:118-122

Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting,

secondary, and primary progressive MS. Neurology 2004 Jul; 63(2): 335-9.

İdiman E, Özakbaş S, Uzunel F. Hafif Özürlülüğe Sahip Multipl Sklerozlu Hastalarda Yaşam Kalitesi Ölçümünde Multiple Sclerosis International Quality of Life (Birinci versiyon)'ın kullanımı: 2 yıllık izlem sonuçları. Türk Nöroloji Dergisi. 2004; 10(3):219-223.

Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. 1993 Apr. 43(4):655-61.

Ivnik RJ. Neuropsychological stability in multiple sclerosis. J Consult ClinPsychol 1978 Oct; 46(5): 913-23.

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol. 1996 Mar. 39(3):285-94.

James F and Julia N. Fatigue Impact Scale. Occupational Medicine. 2010;60: 159

Janculjak D, Mubrin A, Brinar V and Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. Clin. Neurol. Neurosurg. 2002,104, 221–227.

Jeffrey S. FDA approves third oral agent for MS. March 27, 2013. Medscape Medical News. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/781450. Accessed: April 2, 2013

Jennekens-Schinkel A, Laboyrie PM, Lanser JB, van der Velde EA. Cognition in patients with multiple sclerosis After four years. J NeurolSci 1990 Nov; 99(2-3): 229-47.

Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. Lnacet; 1972; 1:1240-1.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. 1995 Jul. 45(7):1268-76.

Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Mult Scler. 2000 Aug. 6(4):255-66.

Jonsson A, Andresen J, Storr L, Tscherning T, Soelberg Sorensen P, Ravnborg M. Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study. J NeurolSci 2006 Jun; 245(1-2): 77-85.

Kakalacheva K, Münz C, Lünemann D.J. Viral triggers of multiple sclerosis. 2011. Molecular basis of disease. Institute of experimental immunology.

Kantarcı OH, Barcellos LF, Atkinson EJ, et al. Men transmit MS more often to their children vs women: the Carter effect. Neurology 2006; 67 (2): 305-310.

Kappos L, Antel J, Comi G et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;355(11):1124–1140.

Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2015 Oct 8. 373 (15):1418-28.

Karakoç Kumsar A, Olgun N, Kevser Ö. Multiple Sklerozlu Hastada Yorgunluğun Değerlendirilmesi. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Derg.2009 Cilt:2,Sayı:2.

Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013 Jun. 73(6):705-13.

Khatri B, Barkhof F, Comi G et al.; TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon β-1a in relapsing–remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. Lancet Neurol 2011;10(6):520–529.

Kinsinger SW, Lattie E and Mohr DC. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. 2010. Neuropsychology 24, 573–580.

Koch-Henriksen N, Sørensen PS . The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol. 2010;9(5):520.

Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. (2000). Brain 120, 15–26.

Kujala P, Portin R, Revonsuo A and Ruutiainen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurgery (1995).Psychiatry *59*, 77–82.

Kurtzke JF. Neurologic impairment in multiple sclerosis and the Disability Status Score. Acta Neurol Scand 1970; 46: 493- 512.

La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan.

Landro NI, Celius EG, Sletvoid H. Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis. J. Neurol. Sci. 217, 211–21610.1016. (2004). .

Langdon D. Cognitive impairment in multiple sclerosis - recent advances and future prospects. European Neurological Review 2010; 5:69-72.

Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. Curr.Opin.Neu- rol. (2011).24, 244–249.

Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hamalainen P, Hartung H-P, Krupp L, Penner IK, Reder AT, Benedict RHB. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). MSJ 2012;18:891-1.)

Langdon D, Penner IK, Calabrese P *et al.* Fingolimod effects on PASAT score and baseline determinants of PASAT in a large cohort of RRMS patients (P2.150). *Neurology* 86(16 Suppl.), P2.150 (2016).

Lange R, Volkmer M, Heesen C, Liepert J. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. J Neurol. 2009;256(4):645. Epub 2009 Apr 9.

Leclercq E, Cabaret M, Guilbert A, Jougleux C, Vermersch P and Moroni C. The influence of age and illness duration on cognitive impairment in aging patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil. (2014). 12, 331–338.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. 4th edition. New York, USA: Oxford University Press, 2004.

Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. Brain 2011;134:678-92.

Loewe R, Holnthoner W, Groger M, et al. Dimethylfumarate inhibits TNFinduced nuclear entry of NF-kappa B/p65 in human endothelial cells. J Immunol 2002;168:4781-7.

Lopes Costa S, Goncalves OF, DeLuca J, Chiaravalloti N, Chakravarthi R and Almeida J. The temporal dynamics of visual processing in multiple sclerosis. Appl. Neuropsychol. Adult *23*, (2016). 133–140.

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 (4): 907-11

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86).

Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol. 2000;47(6):707

Lyon-Caen 0, Jouvent R, Hauser S, Chaunu MP, Benoit N, Widlocher D, et al. Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. Arch Neurol 1986 Nov; 43(11): 1138-41.

Lyros E, Messinis L, Papageorgiou SG and Papathanasopoulos P. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: the effect of pharmacological Interventions. (2010). Int.Rev. Psychiatry 22, 35–42.

Malferrari G, Stella A, Monferini E, et al. Ctla4 and multiple sclerosis in the ıtalian population. Exp Mol Pathol 2005, 78 (1):55-57.

Man S, Ubogu EE, Ransahof RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. Brain pathol 2007; 17 (2):243-50.).

Marburg O. Die sogenannte ‘akute Multiple Sklerose’. Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie.1906.

Mariani C, Farina E, Cappa SF, et al. Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: a follow up study with magnetic resonance imaging J Neurol 1991;238:395–400.

Marrosu MG, Murru MR, Costa G, et al. Multiple sclerosis in Sardinia is associated and in linkage disequilibrium with HLA-DR3 and HLA-DR4 alleles. AmJHumGenet 1997;61:454-7.

Marrosou MG, Murru MR, Costa G, Murru R, Muntoni F, Cucca F. DRB1-DQA1-DQB1 loci and multiple sclerosis predisposition in the Sardian population. Hum Mol Genet 1998; 7: 1235-7.

Martinelli BF, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013.

Matthews CG, Cleeland CS, Hopper CL. Neuropsychological patterns in multiple sclerosis. Dis Nery Syst 1970 Mar; 31(3): 161-70.

McCarthy M, Beaumont JG, Thompson R and Peacock S. Modalityspecific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. Arch. Clin. Neuropsychol. (2005). *20*, 705–718.

McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann. Neurol. 2001;50(1):121-7.

McDonnell GV. Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist. 1 ed. Vancouver: World Federation of Neurology; 2009.p.7-18.

McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, Diamond ID, McLellan DL, Martin JP, et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. Br J din Psychol 1991 Nov; 30 (Pt 4): 333-48.

McLeod JG,Hammond SR, Hallpike JF. Epidemiology of multiple sclerosis in Australia. With NSW and SA survey results. Med J Australia. 1994;160:11712.

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

Migliore S, Ghazaryan A, Simonelli I, Pasqualetti P, Squitieri F, Curcio G, Landi D, Palmieri MG, Moffa F, Filippi MM and Vernieri F. Cognitive Impairment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients with Very Mild Clinical Disability Behavioural Neurology Volume 2017, Article ID 7404289.

Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. UK: Martin Dunitz press, 2004:31-35.

Montalban,X., and Rio,J. Interferons and cognition. J. Neurol.Sci. 2006. 245, 137–140.

Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19. 376 (3):209-220.

Morrow SA, O'Connor PW, Polman CH *et al.* Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks. *Mult. Scler.* 16(11), 1385–1392 (2010).

Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, Gourraud PA, Brenneman D, Owen MC, Qualley P, Bucci M, Hauser SL, Pelletier D. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis.Ann Neurol. 2012;72(2):234.

Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology. 2004;62(1):60.

Murray TJ, Robert Carswell: the first illustrator of MS. Int MS J, 2009. 16(3): p. 98-101.

Neuhaus O, Keseier BC, Hartung HP. Immunsupressive agents in multiple sclerosis . Neurotherapeutics 2007 Oct; 4(4):654-60.

Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21. CD004193.

Niederman JC, Evans AS. Epstein-Barr virus. In: Evans Epidemiology and Control, 4th edn. New York: Plenum Medical Book Company; 1997, pp. 253-283.

Novantrone [package insert]. Rockland, MA: Serono, Inc. May 2012.

Nocentini U, Pasqualetti P, Bonavita S et al., “Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis,”Multiple Sclerosis, vol. 12, no. 1, pp. 77–87, 2006.

Nunnari D, De Cola MC, D’Aleo G, Rifici C, Russo M, Sessa E, Bramanti P and Marino S. Impact of depression, fatigue, and global measure of cortical volume on cognitive impairment in multiple sclerosis. Biomed. Res. Int. *2015*, 519785.

O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2011 Oct 6. 365(14):1293-303.

Özakbaş S, Piri Çınar B, Kösehasanoğulları G, Yiğit P. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with first-line disease-modifying therapy: a multi-center, controlled study using the BICAMS battery. Neurological Science 2017 Feb; 38(2):337-342. Epub 2016 Nov 24)

Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RHB. Screening for cognitive impairment in MS using the Symbol Digit Modalities Test. Mult Scler 2007; 13:52–57.

Passafiume D, Pozzilli C, Bernardi S, et al. Cognitive abilities in multiple sclerosis: A longitudinal study. J Clin Exp Neuropsychol 1993;15:103.

Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Mult Scler 2009; 15:2-8.

Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD008427

Pender MP. Multiple sclerosis. Medical Journal of Australia, 2000; 172 (5): 556-562.

Penner IK, Raselli C, Stocklin M, Opwis K, Kappos L andCalabrese P. The Fatigue Scale for Motor and CognitiveFunctions (FSMC): validation of a new instrument to assessmultiple sclerosis-related fatigue. Mult. Scler. (2009). *15*, 1509–1517.

Penner IK. Cognition in multiple sclerosis. Neurodegener. Dis.Manag.(2017) 7(6s), 19–21

Peyser JM, Edwards K.R., Poser C.M., Filskov, S.B. Cognitive function in patients with multiple sclerosis.Arch Neurol 1980; 37: 437-40.

Piri Çınar B, KösehasanoğullarıG, Yiğit P, Özakbaş S. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with first-line disease-modifying therapy: a multi-center, controlled study using the BICAMS battery. Neurological Science 2017 Feb; 38(2):337-342. Epub 2016 Nov 24)

Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B and Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. Eur. J. Neurol. (2016). 23, 282–289.

Polman CH, Reingold SC, Edan, G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. Annals of Neurology. 2005; 58(6):840-6.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2. 354(9):899-910.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69:292-302.

Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Pina DD, Malentacchi GM, Sabatini S, Annunziata P, Falcini M, Mazzoni M, Pia Amato M; TuSCIMS Study Group. Reliability, practice effects, and change indices for Rao's Brief Repeatable Battery. Mult Scler 2010; 16:611-617.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. Annals of Neurology. 1983;13(3):227-31.

Prakash RS, Snook EM, Lewis JM, Motl RW, Kramer AF. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. Mult Scler 2008; 14:1250-1261.

Pucci E, Giuliani G, Solari A, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5. CD007621.

Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. Curr Opin Neurol 2008;21(suupl 1):9-18.

Raine CS, Wu E, Ivanly J. Multiple sclerosis a protective or pathogenic role for heat shock protein 60 in the central nervous system? Lab Invest 1996; 75:109-123.

Randall S. Managing the symptom of multiple sclerosis. 4th ed. Canada:Demos Medical Publishing Inc;2006.

Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Lancet. 1998 Nov 7. 352(9139):1498-504.

Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, et al. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. Arch Neurol 1984;41:625–33.

Rao SM, Hammeke TA, Speech TJ. Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. J Consult ClinPsychol 1987 Apr; 55(2): 263-5.

Rao SM and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin, 1990.

Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. Neurology 1991; 41:692-696.

Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Bernardin L, Leo JG, Luchetta T, Unverzagt F. Memory dysfunction in multiple sclerosis: it's

relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. Neuropsychology 1993; 7: 364-74.

Rao S, Sancho J, Campos-Rivera J, Boutin P, Severy P, Weeden T, et al. Human peripheral blood mononuclear cells exhibit heterogeneous CD52 expression levels and show differential sensitivity to alemtuzumab mediated cytolysis. PLoSOne (2012) 7:e39416

Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. A Neurology. 2003;61(8):1122.

Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology, (nd ed. USA:Mc Graw-Hill. 2005;771

Ropper A, Brown R. Multipl skleroz ve ilişkili demiyelinizan hastalıklar. Adams and Victor's Principles of Neurology 8.Türkçe Baskı (içinde). İstanbul: Güneş kitabevi; 2006: s.771-793

Rosti E, Hämäläinen P, Koivisto K, Hokkanen L, PASAT in detecting cognitive impairment in relapsing-remitting MS, Appl Neuropsychol, 2007;14(2):101–12).

Rovaris M, Riccitelli G, Judica E, Possa F, Caputo D, Ghezzi A, et al. Cognitive impairment and structural brain damage in benign multipl sclerosis . Neurology 2008 ; 71(19):1521-1526

Rowland PL. Merrit's Textbook of Neurology, teenth Edition , Section XIX.,2010. Chapter 133:773-792.

Ruano D, Portaccio E, Goretti B et al., "Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes," Multiple Sclerosis Journal, 2016.

Ruet A, Deloire M, Charre-Morin J, Hamel D and Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressiveand relapsing-remitting MS. Neurology 80, 1501–1508. (2013a).

Ruet A, Deloire M, Hamel D, Ouallet JC, Petry K and Brochet B. Cognitive impairment, health related quality of life and vocational status at

early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. J. Neurol. 260, 776–784. (2013b).

Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G, Gennuso M, Settipani N, Piccoli F. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS ≤ 3.5. Acta Neurol Scand 2003: 108: 323–326. Blackwell Munksgaard 2003.

Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. Brain 1993; 116 (Pt I): 117-34.

Saccà F, Costabile T, Carotenuto A, et al. The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests. Multiple Sclerosis Journal 1–8.The Author(s), 2016.

Salvetti M, Giovannoni G, Aloisi F. Epstein-Barr virüsü ve multipl skleroz.Current Opinion in Neurology cilt 3, sayı 1, 2009.

Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Huszka H, Biernacki T, Langdon DW, Langane E, Vécsei L, Bencsik K. The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. Multiple Sclerosis and Related Disorders, November 2015 Volume 4, Issue 6, Pages 499-504.

Sanford M, Lyseng-Williamson KA. Subcutaneous recombinant interferon-ß-1a (Rebif®): a review of its use in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Drugs. 2011 Oct 1. 71(14):1865-91.

Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC Mortality in patients with multiple sclerosis.Neurology. 2013;81(2):184.

Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1965;122: 552–568.

Semedo D. Aubagio (Teriflunomide) Slows Brain Atrophy in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis News Today. Available

at http://multiplesclerosisnewstoday.com/2015/10/08/aubagio-teriflunomide-slows-brain-atrophy-patients-relapsing-multiple-sclerosis/. October 8, 2015; Accessed: October 14, 2015.

Serafini B, Rosicarelli D, Franciotta D. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. J Exp Med. 204(2007),pp.2899-2912

Schulz D, Kopp B, Kunkel A, and Faiss JH, “Cognition in the early stage of multiple sclerosis,” Journal of Neurology, vol. 253, no. 8, pp. 1002–1010, 2006.

Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu C, Idiman E, Boyko A, Beiske A, Vollmer T, Triantafyllou N, O"Connor P, Barak Y, Biermann L, Cristiano E, Atweh S, Patrick D, Robitail S, Ammoury N, Beresniak A, Pelletier J. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. Mult Scler. 2008, 14: 219-230.

Smestad C, Sandvik L, Landro NI, Celius EG. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. Eur J Neurol 2010; 17:499-505.

Smith A. Symbol Digit Modalities Test. Los Angeles: Western Psychological Services; 1991.

Sperling RA, Guttmann CR, Bohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M, et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. Arch Neurol 2001 Jan; 58(1): 115-21.

Staff NP, Lucchinetti CF, MD, Keegan BM. Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment .Arch Neurol. 2009 Sep; 66(9): 11391143.)

Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, Moreau T, Pelletier J, Lubetzki C, Clanet M, French Modafinil Study Group Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. Neurology. 2005;64(7):1139.

Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. Ital J Neurol Sci 1995;16(9):629-632.

Stephenson JJ, Kern DM, Agarwal SS *et al.* Impact of natalizumab on patient-reported outcomes in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Health Qual. Life Outcomes* 10, 155 (2012).

Storch M, Lanssmann H. Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. Curr Opin Neurol 1997; 10:186-192.

Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S and Benedict RHB. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the rao brief repeatable neuropsychological battery and the minimal assessment of cognitive function in MS. 2009.Mult.Scler. 15, 1077–1084.

Tegin B. Depresyonda bilişsel süreçler: Beck modeline göre. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, Ankara. (1980)

Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A . Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis.Ann Neurol. 2006;59(3):499.

Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. Neuropsychology 1997 Jul; 11(3): 357-66.

Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Arch Clin Neuropsychol 2006; 21:53-76.

Topçular B, Özcan ME, Kurt E, Yandım Kuşçu D, Kale İçen N, Sütlaş Pn, Kırbaş D, Bingöl A. Yineleyici Multipl Skleroz'da Kognitif Bozukluk (Cognitive Impairment In Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis). Archives of Neuropsychiatry 2012; 49: 178-182.

Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, MacDonald R, Bella AJ, Ansari MT, Garritty C, Soares-Weiser K, Daniel R, Sampson M, Fox S, Moher D, Wilt TJ. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile

dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2009;151(9):650.

Türk Nöroloji Derneği Multipl Skleroz Çalışma Grubu. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016.

Tysabri [package insert]. South San Francisco, CA: Biogen Idec Inc. 2011.

US Food and Drug Administration. FDA approves new multiple sclerosis treatment: Tecfidera. March 27, 2013. Available at http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm345528.htm. Accessed: April 2, 2013.

US Food and Drug Administration. FDA approves Botox to treat specific form of urinary incontinence. August 25, 2011. Available

Vanotti S and Caceres FJ. Cognitive and neuropsychiatric disorders among MS patients from Latin America. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2017 Jul-Sep; 3(3).

Warner HB, Carb RI. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. Lancet 1981; 2:1290.

Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. Neurology 1993 May; 43 (5): 910-18.

Weiner HL: Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. Arch Neurol 2004, 61:1613-1615.

Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA et al. The natural history of multiple sclerosis: ageographically based study. Brain. 1989; 112:133-146.

Wilken J, Kane RL, Sullivan CL *et al.* Changes in fatigue and cognition in patients with relapsing forms of multiple sclerosis treated with natalizumab: the ENER-G study. *Int. J. MS Care* 15(3), 120–128 (2013).

Winkelmann A, Engel C, Apel A , and Zettl UK . Cognitive impairment in multiple sclerosis. J. Neurol. *254* (2007). (Suppl. 2), II35–II42.

Yeo TW, De Jager PL, Gregory SG, et al. A second major histocompatibility complex susceptibilitylocus for multiple sclerosis. Ann Neurol 2007 Mar; 61 (3): 228-36.

Zephir H, Seze J, Duhamel A, Debouverie M, Hautecoeur P, Lebrun C, et al. Treatment of progressive forms of multiple sclerosis by cyclophosphamide: a cohort study of 490 patients. J Neurol Sci 2004 Mar; 218 (1-2): 73-7.

Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. J NeurolNeurosurgPsychiat 2001 Jun; 70(6): 773-80

EKLER

Ek-1. <u>Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası(Expanded Disability Status Scale 'EDSS')</u>

0.0 Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel Sistemlerde (FS) grade 0)

1.0 Özürlülük yok, bir FS' de minimal belirtiler (grade 1)

1.5 Özürlülük durumu olmaksızın birden fazla FS' de minimal bulgular (birden fazla FS grade 1)

2.0 Bir FS' de minimal özürlülük (Bir FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)

2.5 İki FS' de minimal özürlülük (İki FS grade 2 diğerleri 0 veya 1)

3.0 Bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS grade 3 diğerleri 0 veya 1) yada üç veya dört FS' de hafif özürlülük (üç/dört FS grade 2, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuar

3.5 Tam ambulatuar hasta, bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS grade 3) ve bir veya iki FS grade 3 veya beş grade FS grade 2 (diğerleri 0 veya 1)

4.0 Tam ambulatuar hasta. Bir FS' de grade 4 (diğerleri 0 veya 1)'den oluşan göreceli şiddetli özürlülük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük grade' lerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.

4.5 Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuar, geri kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Genellikle bir FS grade 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 Yardımsız 200 metre yürüyebilir; özürlülük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (özel önlem olmaksızın tam gün çalışabilme gibi). (genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS' de grade 5, diğerleri 0 veya 1) yada genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük gradelerin kombinasyonları.

5.5 Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. Özürlülük tam günlük aktiviteleri engel olabilecek kadar şiddetli. (genel olarak FS eşdeğerleri

bir FS' de tek başına bir grade 5, diğerleri 0 veya 1) yada daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları.

6.0 Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (koltuk değneği, baston vb.) gerektirir (genel FS eşdeğerleri birden çok FS' de 3 veya daha fazla grade kombinasyonu).

6.5 Dinlenmeden 200 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.)gerekir (genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 veya daha fazla grade' de bozukluk kombinasyonları).

7.0 Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlikli sandalyede geçirir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de grade 4+ kombinasyonlarıdır; (çok nadiren, tek başına piramidal grade5).

7.5 Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart

tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de grade 4).

8.0 Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı yada tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir;genellikle kollarını etkin kullanılabilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle 4+ grade' lerin kombinasyonları).

8.5 Günün büyük kısımında yatağa bağımlıdır; kolların bir miktar etkili kullanabilir. Bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle grade 4+ kombinasyonları).

9.0 Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS eşdeğerlerinin çoğu grade 4+ kombinasyonları).

9.5 Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz yada yiyemez, yutamaz (genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları).

10.0 MS' e bağlı ölüm

Ek-2. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC):

MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE (MSFC)

ALT EKSTREMİTE FONKSİYONU: ZAMANLI 25 ADIM YÜRÜYÜŞ

Ad ve Soyad:

Vizit Tarihi: Gün / Ay / Yıl

ZAMANLI 25 ADIM YÜRÜYÜŞ

Hasta ayak bileği ortezi (AFO) giydi mi? ☐ Evet ☐ Hayır

Hasta yürüme yardımcısı kullandı mı? ☐ Evet ☐ Hayır

Kullanılan yardımcı cihaz:

☐ Unilateral ☐ Baston ☐ Koltuk Değneği

☐ Bilateral ☐ Baston ☐ Koltuk Değneği ☐ Yürüteç

1.Deneme

ZAMANLI 25 ADIM YÜRÜYÜŞ ☐☐☐☐ ☐☐ saniye

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin Belirtiniz:

☐ Fiziksel Kısıtlılık

☐ Diğer

2.Deneme

ZAMANLI 25 ADIM YÜRÜYÜŞ ☐☐☐☐ ☐☐ saniye

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin Belirtiniz:

☐ Fiziksel Kısıtlılık

☐ Diğer

Başarılı 2 deneme yapmak için 2'den daha fazla girişimde bulundunuz mu? Evet ise nedenini açıklayınız.

ÜST EKSTREMİTE FONKSİYONU: 9 DELİKLİ ÇİVİ TESTİ

Ad ve Soyad:

Vizit Tarihi: Gün Ay Yıl

9 DELİKLİ ÇİVİ TESTİ

DOMİNANT EL *(İşaretleyiniz):* Sağ ☐ Sol ☐

DOMINANT EL

1.Deneme

☐☐☐ ☐ saniye

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin

☐ Fiziksel Kısıtlık
☐ Diğer

Belirtiniz:

1.Deneme

☐☐☐ ☐ saniye

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin

☐ Fiziksel Kısıtlık
☐ Diğer

Belirtiniz:

Başarılı 2 deneme yapmak için 2'den daha fazla girişimde bulundunuz mu? Evet ise nedenini açıklayınız. ☐ Evet ☐ Hayır

NON-DOMİNANT EL

1.Deneme

☐☐☐ ☐ saniye

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin

☐ Fiziksel Kısıtlık
☐ Diğer

Belirtiniz:

1.Deneme

☐☐☐ ☐ saniye

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin

☐ Fiziksel Kısıtlık
☐ Diğer

Belirtiniz:

Başarılı 2 deneme yapmak için 2'den daha fazla girişimde bulundunuz mu? Evet ise nedenini açıklayınız. ☐ Evet ☐ Hayır

KOGNİTİF FONKSİYON : PASAT ALIŞTIRMA	
Ad ve Soyad:	Vizit Tarihi: Gün Ay Yıl

PASAT ALIŞTIRMA

(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___

KOGNİTİF FONKSİYON : PASAT - FORM A

Ad ve Soyad:

Vizit Tarihi: Gün Ay Yıl

(3 saniye)

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

Toplam doğru (satır) = _____ Doğru Yüzdesi = _____

Ek-3. Symbol Digit Modalities Test (SDMT):

Adı Soyadı:

Tarih:

Yaş:

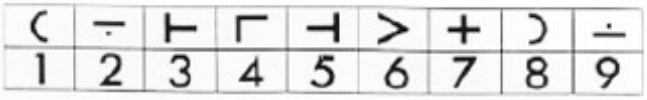
Eğitim Durumu (yıl):

Süre: Doğru sayısı:

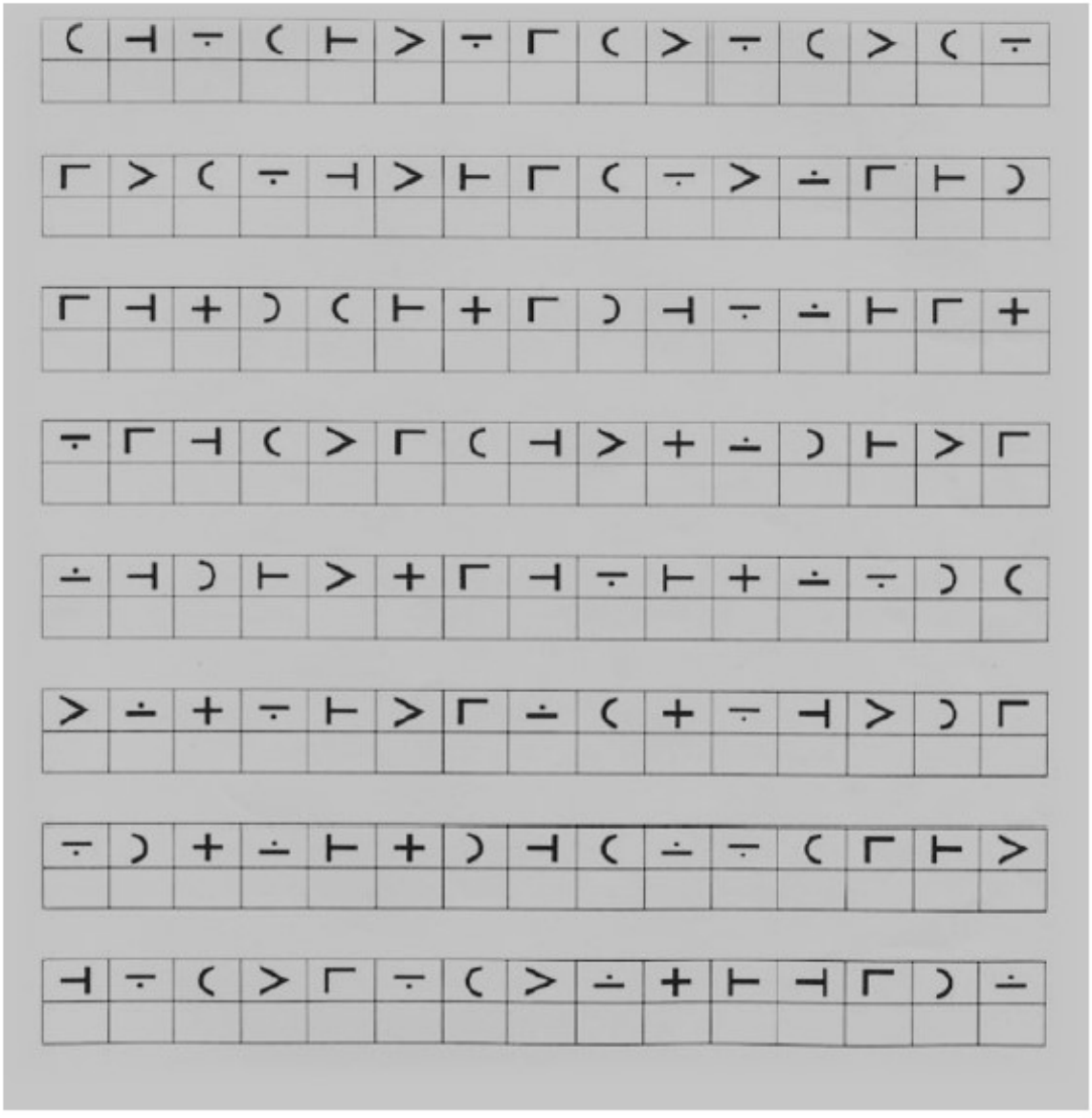
Toplam yanıt: Yanlış sayısı:

SDMT - 2011

Kılavuz



Test



Ek-4. California Verbal Learning Test II (CVLT-II):

A Listesi Anında Serbest Hatırlama (Immediate Free Recall) 1.Deneme

Size kelimelerden oluşan bir liste okuyacağım. Dikkatle dinleyin, çünkü okumam bittiğinde, söyleyebileceğiniz kadar çok kelimeyi bana söylemenizi istiyorum. Bunları istediğiniz sırada söyleyebilirsiniz, sadece söyleyebileceğiniz kadar çok kelime söyleyin. Hazır mısınız?

Eşit bir aralıkla, her kelimede bir saniyeden biraz daha uzun kalacak şekilde A Listesini okuyun. Böylece listedeki tüm kelimeleri okumak 18 ile 20 saniye kadar sürecektir. Sonra şöyle deyin: **Şimdi başlayın**

2.Deneme

Aynı listeyi tekrar okuyacağım. Daha önceden olduğu gibi, herhangi bir sıralama ile, bana söyleyebileceğiniz kadar çok kelime söyleyin. İlk seferde listeden bana söylemiş olduğunuz kelimeleri de söylediğinizden emin olun.

3. ve 4.Denemeler

Aynı listeyi tekrar okuyacağım. Daha önceden olduğu gibi, herhangi bir sıralama ile, daha önceki listeden söylediğiniz kelimeler dahil, bana söyleyebileceğiniz kadar çok kelime söyleyin.

5.Deneme

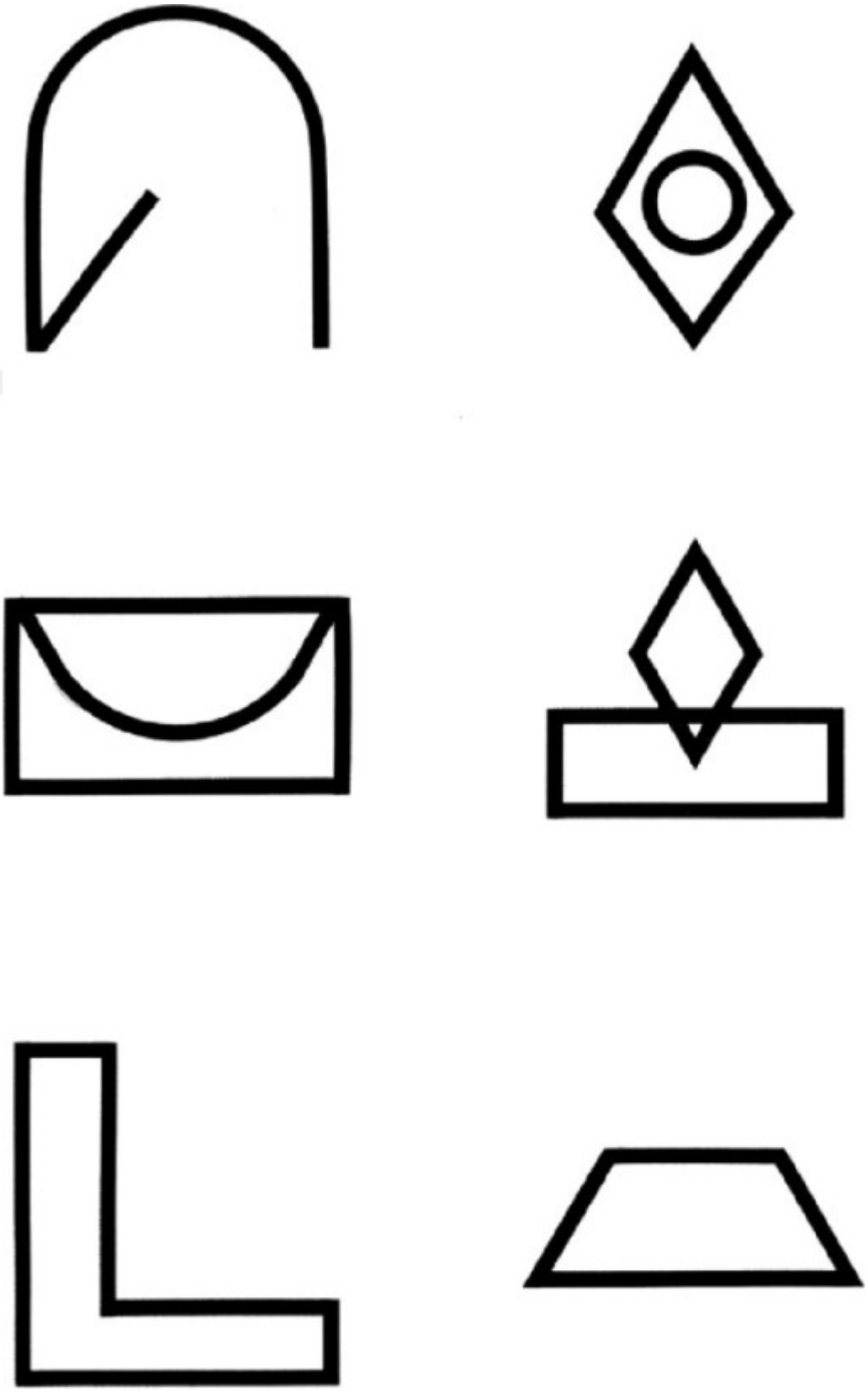
Aynı listeyi bir daha okuyacağım. Daha önceden olduğu gibi, herhangi bir sıralama ile, daha önceki listeden söylediğiniz kelimeler dahil, bana söyleyebileceğiniz kadar çok kelime söyleyin.

Tüm yanıtları hatırlandıkları sıra ile, kelimesi kelimesine kaydedin. İlk ve sonraki denemelerin sonunda (Yani denek 15 saniye süreyle hiç yanıt vermediğinde ya da daha fazla kelime hatırlamadığını söylediğinde) sadece bir kez teşvik edici bir söz söyleyin (örneğin "Daha başka?).

	A Listesi	1.Deneme Yanıt Türü	2.Deneme Yanıt Türü	3.Deneme Yanıt Türü	4.Deneme Yanıt Türü	5.Deneme Yanıt Türü
1	kamyon	1	1	1	1	1
2	ıspanak	2	2	2	2	2
3	zürafa	3	3	3	3	3
4	kitaplık	4	4	4	4	4
5	soğan	5	5	5	5	5
6	motosiklet	6	6	6	6	6
7	dolap	7	7	7	7	7
8	zebra	8	8	8	8	8
9	araba	9	9	9	9	9
10	lamba	10	10	10	10	10
11	kereviz	11	11	11	11	11
12	inek	12	12	12	12	12
13	yazı masası	13	13	13	13	13
14	kayık	14	14	14	14	14
15	sincap	15	15	15	15	15
16	lahana	16	16	16	16	16
17		17	17	17	17	17
18		18	18	18	18	18
19		19	19	19	19	19
20		20	20	20	20	20
	Toplam Doğru Sayısı D					
	Toplam Tekrar Sayısı T					
	Toplam Yeni Kelime/Hata/ Müdahale Sayısı Y					

CVLT-II - Turkey/Turkish - Version of 31 Aug 12 - Mapi Institute.
ID8828 / CVLT-II_AU1.0_tur-TR.doc

Ek-5. Brief Visuospatial Memory Test-Revize (BVMT-R):



Ek-6. Multiple Sclerosis International Quality of Life (MusiQol):

MusiQoL

Multiple Sclerosis International QoL questionnaire

GİRİŞ ve YÖNERGELER

MS'li yaşamınızın farklı yönlerini inceleyen bu anketi doldurmak için davet edildiniz. Bu anketin, sağlık problemlerinizin gerçek etkisinin daha iyi anlaşılmasına yardım edeceği düşünülmektedir. Böylece, sizin gibi hastaların gereksinimleri konusunda daha da odaklanmış bir yaklaşımın gerçekleştirilmesi sağlanabilir.

Bu anketteki veriler gizlidir. Sizden gelen ham verileri kullanmasına izin verilen tek kişi, bu değerlendirmeyi yapan araştırıcıdır. Bundan sonra tüm bilgiler isimsiz olarak işlenecektir.

Soruları yanıtlarken **son dört haftada** duygularınızı en iyi tanımlayan kutuyu, (☑) ya da bu (☒) işaretini kullanarak doldurun. Bazı sorular sizin özel hayatınızla ilgilidir; bunlar, sağlığınızın tüm yönlerini değerlendirmek için gereklidir. Yine de, eğer bir sorunun sizinle ilgili olmadığını düşünüyorsanız ya da bir soruya yanıt vermek istemiyorsanız, lütfen bir sonraki soruya geçin.

Anketi cevaplamaya başladığınız zamanı tam olarak yazınız: ⌊__⌋⌊__⌋ saat ⌊__⌋⌊__⌋ dakika

Öğleden evvel. ☐ Öğleden sonra. ☐

MS ile geçen son 4 hafta boyunca, … *Her soru için hislerinize en yakın cevabı işaretleyin*	Hiçbir zaman Asla	Nadiren Biraz	Bazen Bir miktar	Sık sık Çok	Her zaman Çok fazla
1 Dışarıda yürürken yada hareket ederken zorlandınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐
2 Alışverişe, sinemaya gitmek gibi dışarıda yapılan aktivitelerde zorlandınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐
3 Bahçede, evin çevresinde yürürken ya da hareket ederken zorlandınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐
4 Dengenizde ya da yürümenizde sorun oldu mu?	☐	☐	☐	☐	☐
5 Bahçe işleriyle uğraşmak gibi, evde boş vakitlerinizi geçirdiğiniz faaliyetleri gerçekleştirirken zorluk çektiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
6 Mesleki aktivitelerde zorlandınız mı: yani kaynaşma, uzaklaşma, kısıtlama… ?	☐	☐	☐	☐	☐
7 Çabuk yoruldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐
8 Enerjinizin azaldığını hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
9 Endişelendiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
10 Depresyona girdiniz mi ya da sıkıldınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐
11 Ağladınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐
12 Birkaç şeye ya da ola ya sinirlendiniz mi ya da kızdınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐

MS ile geçen son 4 hafta boyunca, ... *Her soru için hislerinize en yakın cevabı işaretleyin*	Hiçbir zaman Asla	Nadiren Biraz	Bazen Bir miktar	Sık sık Çok	Her zaman Çok fazla
13 Bellek (hafıza) kaybınız var mı?	☐	☐	☐	☐	☐
14 Konsantre olmada güçlüğünüz var mı? (Okuma, film izleme ya da bir tartışmayı izlemede)	☐	☐	☐	☐	☐
15 Görme sorunları yaşadınız mı: kötüleşme, memnuniyetsizlik?	☐	☐	☐	☐	☐
16 Hoşa gitmeyen hisler duydunuz mu: sıcak, soğuk, ...?	☐	☐	☐	☐	☐
17 Arkadaşlarınızla konuştunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐
18 Arkadaşlarınız tarafından anlaşıldığınızı hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
19 Arkadaşlarınızın size cesaret verdiğini hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
20 Eşiniz / arkadaşınız ya da ailenizle konuştunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐
21 Eşiniz / arkadaşınız ya da aileniz tarafından anlaşıldığınızı hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
22 Eşiniz / arkadaşınız ya da ailenizin, size cesaret verdiğini hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐

MS ile geçen son 4 hafta boyunca, … *Her soru için hislerinize en yakın cevabı işaretleyin*	Hiçbir zaman Asla	Nadiren Biraz	Bazen Bir miktar	Sık sık Çok	Her zaman Çok fazla
23 Aşk hayatınızda tatmin oldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐
24 Seks hayatınızda tatmin oldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐
25 Bulunduğunuz durumun haksızlık olduğunu hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
26 Acı hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
27 Diğer insanların bakışlarından rahatsız oldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐
28 Topluluktayken sıkıldınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐
29 MS tedavinizi yapan doktorlar, hemşireler, psikologlar, ... tarafından rahatsızlığınız ya da tedaviniz hakkında verilen bilgilerden memnun kaldınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐
30 MS tedavinizi yapan doktorlar, hemşireler, psikologlar, ... tarafından anlaşıldığınızı hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
31 Tedavinizden memnun kaldınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐

* Anketi tamamladığınız kesin zamanı belirtiniz: ..... ⌊_⌊_⌋ saat ⌊_⌊_⌋ dakika

Yardımınız için teşekkürler

Öğleden evvel. ☐ Öğleden sonra. ☐

Ek-7.YorgunlukEtkiÖlçeği(FIS)

Bugün de dahil olmak üzere geçen ay içerisinde ne kadar yorgunluk problemi yaşadığınızı öğrenmek istiyoruz. Lütfen **tüm ifadeleri dikkatlice** okuyunuz. **Yorgunluğunuz nedeniyle** aşağıdaki durumlarda ne derecede problem yaşadığınızı seçeneğin solundaki parantezin içine çarpı (X) işareti koyunuz.

1. Kendimi daha az uyanık hissediyorum.
   - ( ) Böyle bir problemim yok
   - ( ) Biraz problem yaratıyor
   - ( ) Orta derecede problem yaratıyor
   - ( ) Önemli problem yaratıyor
   - ( ) Çok önemli problem yaratıyor

2. Dikkatimi uzun süre toplamakta zorluk çekiyorum.
   - ( ) Böyle bir problemim yok
   - ( ) Biraz problem yaratıyor
   - ( ) Orta derecede problem yaratıyor
   - ( ) Önemli problem yaratıyor
   - ( ) Çok önemli problem yaratıyor

3. Net bir şekilde düşünemediğimi hissediyorum.
   - ( ) Böyle bir problemim yok
   - ( ) Biraz problem yaratıyor
   - ( ) Orta derecede problem yaratıyor
   - ( ) Önemli problem yaratıyor
   - ( ) Çok önemli problem yaratıyor

4. Daha fazla unutkan olduğumu hissediyorum.
   - ( ) Böyle bir problemim yok
   - ( ) Biraz problem yaratıyor
   - ( ) Orta derecede problem yaratıyor
   - ( ) Önemli problem yaratıyor
   - ( ) Çok önemli problem yaratıyor

5. Karar vermekte güçlük çekiyorum.
   - ( ) Böyle bir problemim yok
   - ( ) Biraz problem yaratıyor
   - ( ) Orta derecede problem yaratıyor
   - ( ) Önemli problem yaratıyor
   - ( ) Çok önemli problem yaratıyor

6. Düşünmeyi gerektiren herhangi bir şey yapmak için daha az istekliyim.
   - ( ) Böyle bir problemim yok
   - ( ) Biraz problem yaratıyor
   - ( ) Orta derecede problem yaratıyor
   - ( ) Önemli problem yaratıyor
   - ( ) Çok önemli problem yaratıyor

7. Düşünmeyi gerektiren görevleri eskisine göre daha zor tamamlayabiliyorum.
   - ( ) Böyle bir problemim yok
   - ( ) Biraz problem yaratıyor
   - ( ) Orta derecede problem yaratıyor
   - ( ) Önemli problem yaratıyor
   - ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

17. Fiziksel güç gerektiren görevleri tamamlamayı daha az becerebiliyorum.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

18. Diğer insanlara nasıl göründüğüm konusunda endişeliyim.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

19. Fiziksel aktivitelerimi kısıtlamak zorundayım.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

20. Daha sık aralıklarla veya daha uzun süreyle dinlenmek istiyorum.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

21. Kendimi sosyal ilişkilerden daha fazla soyutlanmış hissediyorum.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

22. İş yükümü veya sorumluluklarımı azaltmak zorundayım.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

23. Daha huysuzum.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

24. Ev içerisinde veya dışarıda çalışma etkinliğim azaldı.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

25. Benim için iş yapmaları veya bana yardım etmeleri için başkalarına daha fazla bel bağlamak zorunda kalıyorum.

( ) Böyle bir problemim yok
( ) Önemli problem yaratıyor
( ) Biraz problem yaratıyor
( ) Çok önemli problem yaratıyor
( ) Orta derecede problem yaratıyor

26. Daha sinirliyim ve daha kolay öfkeleniyorum.

( ) Böyle bir problemim yok
( ) Önemli problem yaratıyor
( ) Biraz problem yaratıyor
( ) Çok önemli problem yaratıyor
( ) Orta derecede problem yaratıyor

27. Sosyal aktivitelere katılmak için daha az istek duyuyorum.

( ) Böyle bir problemim yok
( ) Önemli problem yaratıyor
( ) Biraz problem yaratıyor
( ) Çok önemli problem yaratıyor
( ) Orta derecede problem yaratıyor

28. Kendi evimin dışında çok az sosyal ilişkim var.

( ) Böyle bir problemim yok
( ) Önemli problem yaratıyor
( ) Biraz problem yaratıyor
( ) Çok önemli problem yaratıyor
( ) Orta derecede problem yaratıyor

29. Normal günlük olaylar bana stres veriyor.

( ) Böyle bir problemim yok
( ) Önemli problem yaratıyor
( ) Biraz problem yaratıyor
( ) Çok önemli problem yaratıyor
( ) Orta derecede problem yaratıyor

30. Bana stres verecek durumlardan kaçınıyorum.

( ) Böyle bir problemim yok
( ) Önemli problem yaratıyor
( ) Biraz problem yaratıyor
( ) Çok önemli problem yaratıyor
( ) Orta derecede problem yaratıyor

31. Yeni birşeylerle ilgilenmek zor geliyor.

( ) Böyle bir problemim yok
( ) Önemli problem yaratıyor
( ) Biraz problem yaratıyor
( ) Çok önemli problem yaratıyor
( ) Orta derecede problem yaratıyor

32. İnsanların benden istediklerini karşılayamadığımı düşünüyorum.

( ) Böyle bir problemim yok
( ) Önemli problem yaratıyor
( ) Biraz problem yaratıyor
( ) Çok önemli problem yaratıyor
( ) Orta derecede problem yaratıyor

33. Kendim ve ailem için maddi destek sağlamakta zorlanıyorum.

( ) Böyle bir problemim yok
( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

34. Cinsel aktivitelerle daha az ilgilenemiyorum.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

35. Duygusal konularla daha az ilgilenebiliyorum.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

36. Aile aktivitelerine tam olarak katılmakta güçlük çekiyorum.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

37. Aileme olması gerektiği kadar duygusal destek veremiyorum.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

38. Küçük zorluklar gözümde büyüyor.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

39. Aktiviteleri ileriye yönelik planlamakta zorluk çekiyorum, çünkü yorgunluğum aktiviteleri etkileyebilir.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

40. Yorgunluk evimin dışına yolculuk yapmamı kısıtlıyor.

( ) Böyle bir problemim yok ( ) Önemli problem yaratıyor

( ) Biraz problem yaratıyor ( ) Çok önemli problem yaratıyor

( ) Orta derecede problem yaratıyor

Not: puanlama min:0 max:160

(0) Böyle bir problemim yok (3) Önemli problem yaratıyor

(1) Biraz problem yaratıyor (4) Çok önemli problem yaratıyor

(2) Orta derecede problem yaratıyor

Ek-8.Beck Depresyon Ölçeği:

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:..... Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1
(0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2
(0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekten beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3
(0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4
(0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.

5
(0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6
(0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.

7
(0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.

8
(0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9
(0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10
(0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkan şeylere bile artık kızamıyorum.

11
(0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.

12
(0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

13
(0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamanklinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14
(0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

15
(0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

16
(0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17
(0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

18
(0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

19
(0) Sağlığımla ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

20
(0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

21
(0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımdan dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....