



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZLU HASTALARDA BEYİN ATROFİSİ, KOGNİSYON
VE OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ İLİŞKİSİNİN SAĞLIKLI
KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şükran Ç. YURTOĞULLARI

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZLU HASTALARDA BEYİN ATROFİSİ, KOGNİSYON
VE OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ İLİŞKİSİNİN SAĞLIKLI
KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şükran Ç. YURTOĞULLARI

UZMANLIK TEZİ

Danışmanlar: Prof. Dr. Mustafa BAKAR

Prof. Dr. Ömer Faruk TURAN

BURSA-2010

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Multipl Skleroz	1
Multipl Skleroz ve Bilişsel Bozukluklar	16
Multipl Skleroz ve Optik Koherans Tomografi	25
Gereç ve Yöntem	27
Bulgular	32
Tartışma ve Sonuç.....	42
Kaynaklar	48
Ekler.....	56
Teşekkür.....	62
Özgeçmiş.....	63

ÖZET

Çalışmamızda McDonald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz Polikliniğinde izlenen Multipl Skleroz (MS) hastalığı tanılı 43 hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubu alındı. MS'li olgular Relapsing Remiting (RRMS), Relapsing Remiting Optik Nörit (RRMS-ON) geçirmiş olgular ve Sekonder Progresif (SPMS) olmak üzere üç gruba ayrıldı ve TFT, Vit B12, folik asit değerleri incelendi. Hamilton depresyon testi ile depresyon varlığı dışlandı. Göz dibi muayeneleri yapıldı ve optik koherans tomografileri (OKT) çekildi.

Olgulara uzman psikolog tarafından modifiye edilmiş Wechsler bellek ölçeği, Sözel bellek süreçleri testi, Görsel bellek testi, Mantıksal bellek testi, Dikkat testi, Çizgilerin yönünü belirleme testi, Raven testi (RSPM), Stroop, Benton yüz tanıma testi, Akıcılık testleri ve PASAT testi uygulandı. Tüm olguların otomatik segmentasyon yöntemi ile bilateral kranial subkortikal volümleri ölçüldü. Elde edilen volüm ölçümleri total intrakranial volüme oranlanarak beyin parankimal fraksiyonları hesaplandı.

Çalışmaya toplam 58 (%65,5'i kadın, %34,5'i erkek) olgu alındı. Gruplar arasında atrofi açısından sol akkumbens, sol lateral ventrikül, sol talamus, sol kaudat, sol putamen, sol pallidum volümleri ile sağ lateral ventrikül, sağ talamus, sağ putamen, sağ pallidum, sağ hipocampus, sağ akkumbens, 3. ventrikül ve beyaz cevher hipointens volümleri açısından anlamlı fark saptandı. Derin gri cevher, mezial temporal yapılar ve lateral ventrikül volümleri ile dikkat, akıcılık, sözel bellek süreçleri ve mantıksal bellek süreçleri testleri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Optik nörit geçirsin yada geçirmesin tüm MS hastalarında SPMS grubunda daha kötü olmak üzere OKT skorları artmış olarak bulundu. Retinal sinir lifi kalınlığı (RSLK) ile beyin parankimal fraksiyonu arasında anlamlı korelasyon tesbit edildi.

MS hastalarında yapılan beyin atrofisi ilgili çalışmalar ülkemizde elle çizme şeklinde yapılmakta, otomatik segmentasyon yöntemi henüz yaygın

kullanılmamaktadır. Yaptığımız bu çalışma ile güvenilir ve ayrıntılı subkortikal ölçümler OKT sonuçları ve kognitif testler ile ilişkilendirilerek literatüre değerli ve güvenilir bilgiler sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, beyin atrofisi, kognisyon, optik koherans tomografi.

SUMMARY

A Comparison Of The Relations Between Brain Atrophy, Cognition And Optic Coherence Tomography Between Multiple Sclerosis Patients And Healthy Controls

Forty-three MS patients diagnosed according to McDonald's criteria and being followed up in the outpatient MS Unit of Neurology Department in Uludag University Medical Faculty and 15 healthy individuals as controls were included in the study. MS patients were divided into three groups as RRMS, Relapsing Remitting Optic Neuritis (RRMS-ON) and SPMS. Thyroid function tests, serum vitamin B12 and folic acid levels were measured in all the cases. Fundoscopy and OCT were done for all them. Hamilton depression test scores above 16 were included.

An experienced psychologist performed modified Wechsler Memory Scale Revised form (WMS-R), Lines Orientation test, Stroop Color Word Interference test (STROOP), Standard Raven Progressive Matrices (SRPM), Benton Facial Recognition Test, verbal fluency test and Paced Auditory Serial Addition tests in all cases.

Cranial subcortical volumes of the subjects were measured using an automatic segmentation method. Brain parenchymal fractions were calculated using the obtained volume measurements proportioning to the total intracranial volume.

Fifty eight subjects (65,5% female, 34,5% male) were enrolled in the study. There were statistically significant differences between the patients and the control group in terms of volumes of the left accumbens, left lateral ventricle, left thalamus, left caudate nucleus, left putamen, left pallidum, right lateral ventricle, right thalamus, right putamen, right pallidum, right hippocampus, right accumbens, third ventricle and the hypointense white matter. There was significant correlation between the volumes of the deep gray matter, mesial temporal structures and lateral ventricle volumes and

the test results of the WMS-R. OCT scores of all MS patients, whether or not they experienced optic neuritis, were increased, being worse especially in the SPMS group. Correlations between the retinal nerve fiber layer thickness and the brain parenchymal fractions of the patients were statistically significant.

Manual methods instead of automatic segmentation method is being more commonly used in the studies with brain atrophy and MS in our country. Our study contributed to the literature by showing the correlations between the reliable and detailed subcortical measurements, OCT results and cognitive tests in MS patients.

Key words: Multiple sclerosis, brain atrophy, cognition, optic coherence tomography

GİRİŞ

Multipl Skleroz

1. Tanım ve Tarihçe

MS, çoğunlukla genç erişkin yaşta başlayan, yineleyen nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden, etyolojisi henüz çok iyi bilinmeyen, kronik, inflamatuvar ve demiyelinizan Santral Sinir Sistemi (SSS) hastalığıdır. Kırk yaşın altında genç erişkinlerde en sık özür lülük yapan nörolojik hastalıktır (1-3). Patolojik olarak, kısmen korunmuş aksonlarla birlikte beyaz maddede multipl alanlarda inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı ve glial skleroz oluşumu ile karakterizedir (1, 2).

MS, bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleriyle ilk olarak 1868'de Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Charcot, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştır. Charcot, ayrıca hastalığın klinik spektrumunu ve histolojik görünümünü de tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir, yine 1868'de Amerika'da J. C. Morris ilk vakayı tanımlamış ve S. Weir Mitchell hastalığın patolojik tanımını yapmıştır (15, 20).

Yirminci yüzyılın ilk yarısında hastalığın etyolojisinde spiroket ve sifiliz gibi enfeksiyöz ajanların, vasküler mekanizmaların rolü araştırılmış, tedaviye yönelik çalışmalar yapılmıştır. 1933'te Rivers, Sprint ve Berry, MS'in bir hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit'i (Experimental Autoimmun Encephalomyelitis, EAE) tanımlamışlardır ve MS immüno patogenezinin anlaşılmasında, EAE modelinin belirgin katkısı olmuştur (19).

1946'da McAlpine MS'in bir enfeksiyon sonrası gelişen immün reaksiyon olduğunu öne sürmüştür. 1960-70'li yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, hastalığın ılıman bölgelerde daha hakim olduğu gösterilmiştir. 1965'te Schumacher ilk olarak MS tanı kriterlerini belirlemiştir.

1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980'li yıllarda da immünosupresif ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (19). 1980'li yıllara doğru, MS tedavisinde IFN-β'nin etkinliği araştırılmış ve sonraki on yıl içinde de profilaktik tedavide kullanılmaya başlanmıştır (21).

2. Epidemiyoloji

MS'in kadınlarda görülme olasılığı daha yüksek olup, kadın-erkek oranı 1,77/1'dir. Kadınlardaki ortalama başlangıç yaşı, erkeklerden 5 yıl daha öncedir (17). Belirtiler, en sık 20 ile 40 yaşları arasında başlamaktadır, ancak nadiren 10 yaşından önce ya da 60 yaşından sonra da başlayabilmektedir. Çocukluk çağında MS, yine kızlarda daha sık görülmektedir. Geç başlangıçlı olgularda her iki cinste görülme sıklığı birbirine yakındır (1, 2). RRMS, erken başlama eğilimindedir ve ortalama 25-29 yaşlarında başlar. Sekonder progresif forma dönüşmesi, ortalama 40-44 yaşlarında olmaktadır. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS) ise, ortalama 35-39 yaşlarında başlar (17). MS, beyaz ırkta ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülür, buna karşın Asya kökenlilerde ve siyahlarda risk düşüktür. MS görülme sıklığı, coğrafik enlemlerle korelasyon göstermektedir. Prevalans, kutuplar dışında ekvatorдан uzaklaşmakla orantılı bir şekilde artmaktadır. Enlemlerle bağlantılı olarak yüksek, orta ve düşük prevalans bölgeleri tanımlanmıştır (1).

En sık görüldüğü bölgeler Kuzey Avrupa, Kuzey ABD, Kanada, Güneydoğu Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. Bu ülkelerdeki prevalans 30-80/100,000 veya biraz daha fazladır. Orta sıklıkta görüldüğü bölgeler Güney Avrupa, Güney ABD, Kuzey Avustralya, Kuzey İskandinavya, Güney Afrika ve Güney Amerika'dır (5-29/100.000). Asya (Çin, Japonya), Afrika, Meksika ve Güney Amerika'nın kuzeyide düşük prevalansa sahip bölgelerdir (<5/100,000) (17, 21).

MS prevalansının düşük olduğu ülkelerden, MS prevalansının yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerinde birtakım epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda yaş faktörü oldukça önemli görülmektedir. 14-15 yaşından önce göç edenlerde prevalans, göç edilen ülkeye uymakta, bu yaştan sonra göç edenlerde ise prevalans, terk ettikleri

ülkeye uymaktadır. Buna neden olan faktörler ya yaşamın erken dönemlerinde etkili olan bir takım çevresel faktörlerdir yada muhtemelen virüs gibi bazı enfeksiyöz ajanlardır (19, 22).

3. Etyoloji

MS'in nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın, genetik yatkınlığı olan kişilerde, bazı viral enfeksiyonlar başta olmak üzere çevresel faktörlerin katkısıyla, SSS'de gelişen otoimmün yanıt sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (22, 23).

Hem epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hemde enfeksiyöz demiyelinizan hastalıklara benzemesi nedeniyle, MS'in enfeksiyöz bir etyolojisi olduğu öne sürülmüştür, ancak MS'e bir virüsün neden olmasından ziyade, enfeksiyöz ajanlar kendi antijenlerine karşı immün yanıt oluşturuyor ve uygun ortam geliştiğinde de hastalığa neden oluyor gibi görünmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, viral enfeksiyonların MS'in alevlenmesiyle korele olduğu ve hastalık prevalansını artırdığı görülmüştür (14, 22).

MS'li olguların akrabalarında MS görülme sıklığı, farklı çalışmalarda %3-23 arasında değişmektedir. Birinci derece akrabalarda MS gelişme riski artmıştır ve ailesinde MS bulunan bir kişide bu hastalığın gelişme riski %3-5 arasındadır. Monozigot ikizlerde konkordans %20-25, dizigotlarda ise %2.4-5'tir. Ailesinde MS olan bireylerde hastalık riskinin arttığına ait veriler ve ikizlerle ilgili yapılan çalışmalar, MS'te genetik faktörlerin rol oynadığını, ancak bunun daha çok genetik yatkınlık şeklinde olduğunu düşündürmektedir (17, 19).

Altıncı kromozomun kısa kolunda yerleşen HLA DR ve DQ bölgesine yakın bir genin bu hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. MS poligenik bir hastalıktır. MS'de sıklıkla HLA DR15, DQ6, DW2 ve DR2 birlikteliği görülür (19).

4. Patoloji

MS lezyonlarının temel özelliği, aksonun göreceli olarak korunduğu, buna karşın gelişimini tamamlamış miyelin kılıfın seçici, periaksiyel yıkımı ile seyreden demiyelinizasyonudur (15). MS'in karakteristiği, oligodendrositlerde meydana gelen ve immünolojik olarak düzenlenen hasardır. Plaklarda çok

sayıda akson kesintisiz bir yol izler. Ancak miyelin kılıfın yokluğu, sıçrayıcı tarzdaki iletimi bozar ve sonuçta nörolojik defisit oluşturan akson iletim yavaşlaması olur. Ayrıca çok sayıda akson hasara uğrar ya da kaybolur, bu da nörolojik disfonksiyonu artırır.

Akut ve kronik lezyonlarda şu olaylar gözlenir:

- Kan Beyin Bariyeri (KBB) hasarı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu,
- Oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon,
- Astrositoz,
- Akson hasarı,
- Sınırlı demiyelinizasyon (16).

Kan beyin bariyeri (KBB), SSS'yi periferik immün sistemden kısmen izole eder. Aktive olmuş periferik kan T lenfositleri, adezyon molekülleri ve serebral endotel hücreleri arasındaki etkileşimden sonra KBB'ye penetre olabilirler. Bu adım, MS patogenezinde başlatıcı olaydır. T lenfositleri miyelin antijenlerine karşı otoimmün reaksiyonu başlatır, akson hasarı ve astrositik proliferasyon bunu izler (19).

SSS'de özellikle beyaz maddede, multipl, dağınık vaziyette, keskin bir demarkasyon hattına sahip ve büyüklükleri milimetreden bir kaç santime kadar ulaşan demiyelinize plaklar dikkati çekmektedir. MS plakları, demiyelinizasyon, değişik derecede aksonal hasar ve ileri dönemde gelişen glial skar oluşmasının sonucudur (14). Lezyonların dağılımı rasgele olmasına rağmen, periventriküler beyaz maddede daha sık bulunurlar. Çoğunlukla serebrumun beyaz maddesi tutulmakla birlikte, gri madde veya nöroaksisin herhangi bir düzeyinde görülebilirler. Ayrıca beyin sapı, serebellum, optik sinir ve spinal kord sıklıkla tutulmaktadır (14). Yeni plaklar, devam eden inflamasyona bağlı olarak oluşan hiperemi nedeniyle pembe ya da lipid parçalanmasına ve nötral yağ üretimine bağlı olarak sarımsı beyaz renktedir. Kronik plaklar ise, gliosis nedeniyle gri görünürler. MS plakları histolojik kriterlere göre; akut, kronik aktif, kronik sessiz ve gölge plak olarak sınıflandırılabilir (15, 20).

5. İmmünopatogenez

MS'in nedeni bilinemediği gibi, altta yatan patogenez de belli değildir. Ancak MS lezyonlarının histolojik görünümü, genetik bilgiler, hastalığın EAE'ye benzerliği, immünomodülatör ve immünosupresif tedaviye verdiği yanıt, MS'in, miyeline spesifik aktif CD4+ T helper (Th) hücreleriyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olduğu fikrini desteklemektedir. Otoimmün T hücreleri, immün sistemin hastalığı başlatan ve devam ettiren en önemli elemanları olmasına rağmen, makrofajlar, antikolar ve bazı immün mediyatörler de miyelin, oligodendrosit ve akson kaybına katkıda bulunmaktadır (14, 22). Şu anda MS patogenezi ile ilgili kabul gören hipotezler; otoimmün veya enfeksiyöz bir hastalık olduğu ya da bu ikisinin kombinasyonudur (19). Otoimmün hipotezin temeli, EAE'deki delillere dayanmaktadır (24, 25).

MS patogenezinde miyelin basic proteinin (MBP) önemli rolü olduğu söylenmesine rağmen, proteolipid protein (PLP), miyelin associated glikoprotein (MAG) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) gibi miyelin proteinlerinden hiçbirisinin MS'de otoimmün hedef olduğu gösterilememiştir (22, 26).

MS'in immünopatogenezi, T lenfositler üzerine odaklanmıştır. T lenfositler, CD4+ ve CD8+ T hücreleri olarak ikiye ayrılmaktadır. CD4+ T helper hücreler, MHC-sınıf II molekülü ile sunulan eksojen antijenleri tanırken, CD8+ T süpresör hücreler, MHC-sınıf I molekülü ile sunulan endojen antijenleri tanır. CD4+ T hücreleri, 2 farklı Th hücrelerine dönüşür (23). Th1 hücrelerinin proinflamatuvar etkileri vardır, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında (EAE gibi) rol oynarlar. Th2 hücrelerinin ise, antiinflamatuvar etkileri vardır, antikor aracılı olaylarda yer alır ve Th1 hücrelerinin etkilerini antagonize ederler. MS olgularında CD8+ T hücrelerinde de anormallik tespit edilmesine rağmen, bu hücrelerin MS patogenezindeki rolü henüz bilinmemektedir (27).

Th1 hücreleri, IL-1, IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α ve TNF- β salgılar. IFN- γ , Th1 gelişimini artırırken, Th2 çoğalmasını azaltır. Th1 hücreleri,

salgıladıkları bu sitokinler ile inflamasyonu artırırılar. Th2 hücreleri ise, IL-3, IL-4, IL-5, IL 10, IL-13, IL-16 ve TGF- β salgılar. IL-4 ve IL-10'un Th1 hücreleri üzerine inhibitör etkisi vardır. IL-6'nın hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkisi vardır (18, 19, 28-30). Th2 hücrelerinin salgıladığı bu sitokinler ile, B hücrelerinin sayısı artar ve nötralizan antikor meydana gelir. Th2 hücreleri, Th1 hücrelerinin etkilerini antagonize ederek, akut ve kronik inflamasyonu azaltırlar. Bu ters regülasyon, farklı sitokin salınımından dolayıdır (18, 19, 27).

MS olgularının hem beyin omurilik sıvısında (BOS) hem de periferik dolaşımında aktif lenfositlerin sayısı artmıştır, süpresör fonksiyonu da azalmıştır. İmmünokompetan hücrelerin aktivasyonunda artma olması, süpresör indükleyen hücrelerin sayısında ve fonksiyonel süpresör aktivitesinde azalma olması, hiperimmün durum oluşmasına neden olur. Bu da otoimmün hastalık gelişmesi için uygun bir durumdur. Ancak bu anormalliklerin SSS otreaktivitesine nasıl yol açtığı bilinmemektedir.

Bu konuda yapılan çalışmaların hiçbirisi, MS'deki immünolojik anormalliği açıklamak için yeterli değildir. Ancak MS olgularında bu immünolojik anormalliklerin görülmesi, MS'in patogenezinde otoimmüitenin yer aldığı kanıtıdır (Tablo-1) (19). SSS'de en tutarlı ve tanısall yönden en faydalı anormallik olarak, SSS içi Ig üretimi bulunmuştur. Bu da BOS'da Ig düzeyinin artmasına ve dolayısıyla BOS'daki Ig düzeyinin diğer serum proteinlerine oranının artmasına neden olmaktadır. Ig'ler SSS'de oligoklonal özellikte bulunmaktadır (19). Viral ensefalit ve SSS sifilizi gibi başka hastalıklarda da oligoklonal band görülmektedir. BOS'daki Ig düzeyleri ile hastalığın progresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır (17).

Tablo-1: MS olgularında görülen immünolojik anormallikler.

Periferik Kanda:

- Nonspesifik T supresör hücre fonksiyon kaybı
- T supresör indükleyen lenfosit sayısında azalma
- Aktif lenfosit sayısında artma

SSS'de:

- Gama globülin düzeyinde artma
 - Oligoklonal immünoglobülin (Ig) G bandı görülmesi
 - T helper indükleyen lenfositlerin, T supresör indükleyen lenfositlere oranında artma
 - Aktif lenfosit sayısında artma
 - Serumdakinden farklı lenfositik aktivasyon özellikleri
-

MS'deki immünolojik olaylar, CD4+ T hücrelerinin periferde sensitize olmasıyla başlar. Bu sensitizasyon, bir otoantijenin antijen sunan hücre (APC) ile SSS'ye giren lenfositlerdeki spesifik T hücre reseptörüne (TCR) sunulması ile olur. Antijen ile APC'nin karşılaşması sonucu, nötr CD4+ T hücreleri, T hepler hücrelerine dönüşür. Aktif T hücreleri, KBB'yi geçerler ve serebrovasküler endotelyumdaki adezyon molekülleri ile etkileşime girerler (19).

Farklı mekanizmalarla (moleküler benzerlik gibi) periferal kandaki veya lenfoid sistemdeki antijen spesifik T hücrelerinin reaktive olması sonucunda, T hücreleri, aktivasyon belirleyicilerini üretirler. Bu belirleyiciler, endotel hücre yüzeyine adezyonu kolaylaştırırlar. Erken lezyonlarda plak çevresindeki doku ile karşılaştırıldığında, SSS endotel hücrelerinde endotel hücre aktivasyon belirleyicileri ve adezyon molekülleri (VCAM-1, ESelektin / ELAM-1, ICAM-1) belirgin olarak artmıştır. Bu hücrelerin hepsi de hücre adezyonunda ve T hücrelerinin endotelden SSS'ye geçişinde rol alırlar (18, 22, 31). Endotele tutunan T lenfosit, SSS parankimine geçmek için beyin venüllerinin bazal membranını geçmek zorundadır. T hücrelerinin biyolojik membranlardan geçişinde matriks metalloproteinaz (MMPs) gibi proteolitik enzimler önemli rol oynar. MMPs'in önemli fonksiyonları proinflamatuvar

sitokin artışı, ekstraselüler matriks proteinlerinin harabiyeti ile KBB'nin bozulması ve direkt miyelin harabiyetidir. MS'de kan mononükleer hücrelerinde MMP-3 ve MMP-9 artışı gösterilmiştir. Böylece T lenfositleri KBB'yi kolayca geçebilirler (15, 18).

KBB'yi geçen CD4+ Th1 hücreleri, IFN- γ , IL-2, TNF- α ve diğer sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını sağlar ve KBB'nin daha fazla bozulmasına neden olurlar. Sonrasında hücrelerin içeri girmesi, miyelin ve oligodendrositlere direkt hasar veren mikroglia'yı aktive eder veya nitrik oksit ve serbest radikaller gibi doku hasarı yapan moleküllerin üretimini sağlar (19). TNF- α ve INF- γ artışı ile, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) miktarında artış meydana geldiği saptanmıştır. iNOS enzimi astrositlerden salınır. NO sentezi ile sonuçlanan bu olay da SSS'de sitotoksik etkiye sahiptir. NO'nun invitro olarak aksonlarda hasara yol açtığı saptanmıştır. İnflamasyon durumunda proinflamatuvar sitokinlerin uyarımıyla astrosit ve glial hücrelerden bol miktarda NO salınımı olmaktadır. NO, ayrıca serebrovasküler direnci ve KBB geçirgenliğini etkilemektedir. Sonuçta miyelin ve oligodendrositler hasarlanır ve demiyelinizasyon meydana gelir. MS lezyonlarında demiyelinizasyon alanındaki makrofajlarda, normalde bulunmayan iNOS aktivitesinin de yüksek olduğu bulunmuştur. MS olgularının BOS ve serumlarında NO ve metabolitlerinin düzeyleri, kontrol gruplarından daha yüksektir. NO'nun çok reaktif bir ürünü olan peroksinitrit de oligodendrosit ve nöronlara toksiktir (9, 32).

SSS inflamasyonunda, astrosit ve mikroglia'nın her ikisinin de immünolojik fonksiyonu olduğunu destekleyen kanıtlar olmasına rağmen, MS lezyonunun patogenezinde her bir hücre tipinin spesifik rolü halen tartışmalıdır (14, 22). İmmün yanıt, IL-4, IL-10 ve TGF- β salınımını sağlayan Th2 hücreleri ile baskılanabilir. Hasar, direkt olarak otoimmün yanıtın bir parçası olabilir veya sekonder olarak immün yanıtın ürünleriyle miyelin ve oligodendrositlerin nonspesifik hasarına bağlı olabilir (19).

Viral hipotezler ortaya atılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, MS'in, yatkın bireylerde çocukluk döneminde maruz kalınan ve yaşamın sonraki dönemlerinde kendi kendini çoğaltan ve bilinmeyen bir ajan

ile ilgili otoimmün bir hastalık olabileceği öne sürülmektedir (19). Geçmiş yıllarda birçok enfeksiyon ajanı (spiroketler, kızamık virüsü, paramiksovirus, EBV, klamidyia pnömonia ve diğerleri), MS patogenezinde sorumlu gösterilmiş, fakat bu ajanların hiçbirisi olgularda tespit edilememiştir. SSS'nin HTLV-1 enfeksiyonu, spinal kordda demiyelinizasyona yol açtığı için MS'e benzemektedir, fakat diğer özelliklerinde belirgin farklılıklar vardır. Ayrıca HHV-6 üzerinde durulmaktadır, ancak bu virüsün de MS ile ilişkisi gösterilememiştir. Son zamanlarda, MS patogenezinde HERV'in rolü olduğu söylenmektedir ve bu konuda araştırmalar yapılmaktadır (17, 19, 22).

MS patogenezinde virüslerin en uygun rolü, moleküler benzerlik ile ilgilidir. Burada virüs, bir otoantijeni uyarmakta ve SSS'de bir otoimmün olaylar zincirini başlatmaktadır. Ancak sağlıklı kişilerde bu otoimmünitenin neden gelişmediği ise bilinmemektedir. Hastalığın muhtemel bir diğer mekanizması da oligodendroglia veya miyelinin bir mikroorganizma ile direkt etkilenmesidir (3, 19). MS'de inflamatuvar atağın sonlanması veya azalması safhasında, astroglia, mikroglia ve regülatör/süpresör T hücreleri gibi farklı hücre tipleri görev alırlar. SSS'deki lokal inflamasyonu sınırlandıran baskılayıcı mekanizmalar, astrosit ve mikroglia tarafından salınan sitokinleri (TGF- β ve IL-10 gibi) içermektedir. İlginç olarak, proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α , IL-10 üretimini indükleyerek otoimmün reaksiyonun sınırlandırılmasında da rol alıyor olabilir ve son zamanlarda TNF- α 'nın tamir olaylarında da rol aldığı gösterilmiştir (14, 33).

5.1. Sitokinler

Sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıtların oluşumu ve düzenlenmesinde rol oynayan, düşük molekül ağırlıklı, çözünebilir protein veya glikoproteinlerdir. İmmün sistemdeki pek çok hücre ve SSS'deki hücreler (T hücreleri, makrofajlar, astrositler, oligodendrositler ve mikroglia) tarafından salınırlar. Birçok fizyolojik olayda rol oynayan ve hastalıkların patofizyolojisinde etkili olan sitokinlerin, SSS'de de önemli rolleri vardır. Ateş, nöroendokrin aktivasyon, yabancı antijenlere karşı immün yanıtın regüle edilmesi, hücresel ve humoral immünite ile inflamatuvar yanıtın gelişmesinde görev alırlar (34, 36).

Sitokinler, T hücrelerinin aktivasyon, diferansiyasyon ve proliferasyonunu düzenlerler. Sitokinlerin MS patogeneziindeki rolü, hem otoimmün yanıtı indükleyerek hem de miyelin harabiyetine neden olarak gerçekleşmektedir (28, 37). İmmün yanıtta rol alan Th hücreler, antijenik uyarım sonrası farklı tipte sitokin sentezleyen hücre alt tiplerine (Th1 ve Th2) dönüşürler. Th1/Th2 farklılaşım paterni, immün yanıtın erken döneminde gelişen uyarılarla belirlenmektedir. Farklılaşımı belirleyen en önemli uyarın ise sitokinlerdir. IL-12, proinflamatuvar sitokin sentezleyen Th1 hücrelerinin oluşumuna neden olurken, IL-4 ise, Th2 fenotipinin oluşumunu stimüle eder (28, 38).

6. Tetikleyici Faktörler

Genetik yatkınlık, otoimmün mekanizmalar ve viral enfeksiyonlardan başka bazı faktörlerin de MS'in başlamasında veya relapsların ortaya çıkmasında etkili olduğu söylenmektedir. MS semptomlarını tetikleyen en önemli faktörler, fiziksel travma, gebelik ve aşılardır. Bununla birlikte, bu konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmektedir (39).

7. Klinik Bulgular

Hastalığın iki karakteristik özelliği: relaps ve remisyonlarla seyretmesi ve SSS'de birden fazla lezyona ait klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Klinik bulguların yavaş yavaş kaybolması da MS için tipiktir (2, 14). Atak, akut veya subakut başlangıçlı, günler haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan, sonrasında semptom ve bulgularda değişken derecelerde düzelmeye görüldüğü klinik disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Atak için minimum süre, 24 saattir ve iki atak arasında en az bir aylık bir süre olmalıdır (40).

Klinik olarak MS homojen bir hastalık değildir, aksine farklı fenotipe sahiptir ve her hastada farklı seyretmektedir (23). Bu çeşitlilik, hastalığın başlangıç yaşında ve şeklinde, progresyonunda, atakların sıklığında, şiddetinde ve kalan sekellerde görülmektedir (22).

Motor Semptomlar: Piramidal yol tutulumuna bağlı olarak monoparezi, hemiparezi ve kuadriparezi veya pleji görülebılır. Spastik veya ataksik paraparezi gelişebilir.

Duysal Semptomlar: Duyu kaybı, parestezi, dizestezi ve hiperestezi görülebılır. Boynu pasif fleksiyona getirmekle boyundan aşağıya doğru elektriklenme hissi yayılır. Lhermitte belirtisi denilen bu bulgu, MS için karakteristiktir, fakat MS dışında servikal patolojilerde de görülebılır.

Optik Nevrit ve Diğer Görsel Bulgular: Tüm MS olgularının yaklaşık %25'inde başlangıç bulgusu optik veya retrobulber nevrittir. Bir gözde birkaç gün içinde kısmi veya total görme kaybı gelişir. Genellikle santral skotom veya maküla ve kör noktayı içine alan santral skotom bulunmakla birlikte, diğer görme alan defektleri de görülebılır. Olguların yarısında optik sinir başı ödemi (papillit) görülür. MS olgularında görülen Uhthoff fenomeni, vücut ısısının artmasıyla görme keskinliğinde azalma olmasıdır.

Beyin Sapı Lezyonuna Ait Bulgular: Nistagmus, trigeminal nevralsi, fasiyal paralizi ve Medial Longitudinal Fasikulus (MLF) tutulumuna bağlı internükleer oftalmopleji en sık görülen beyin sapı bulgularıdır. Bilateral internükleer oftalmopleji, özellikle gençlerde MS için tipik bulgudur.

Serebellar Bulgular: Ataksi, dizartri ve nistagmus gibi bulgular görülür. Serebellum veya serebellumu beyin sapına bağlayan yolların tutulması ile gelişir.

Transvers Miyelit: MS'de spinal kord bulguları, sıklıkla asimmetrik ve inkomplettir. Birkaç saat ve gün içinde ortaya çıkan paraparezi, seviye veren duyu kusuru, bilateral babinski yanıtı ve sfinkter kusurları bulunabilir.

Mesane, Barsak ve Cinsel İşlev Bozuklukları: İdrarını yapmaya başlamada zorluk, şiddetli sıkışma hali, sık idrara çıkma ve inkontinans görülebılır. Sakral segmentlerin tutulumu sonucu üriner retansiyon da görülür, fakat daha nadirdir. Erkeklerde tüm bu bulgular impotansla birlikte dir. Her iki cinste de yaklaşık %50 oranında libido kaybı görülmektedir. MS'de kabızlık da sık görülmektedir.

Paroksizmal Semptomlar: MS'de 1-2 saniye veya dakika süren, gün boyu tekrarlayabilen nörolojik defisit atakları, sık görülmeyen fakat MS için

oldukça tipik kabul edilen bulgulardandır. En sık görülenleri; trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, dizartri, afazi, diplopi, ataksi, bir ekstremitede paroksizmal ağrı ve dizestezi, kaşıntı ve ağırlı tonik spazmlardır.

Diğer Belirti ve Bulgular: MS'de kognitif fonksiyon bozuklukları sık olarak görülmektedir. Hastalar en fazla hafıza, dikkat ve konsantrasyon bozukluğundan yakınırırlar. Yorgunluk, MS olgularında en sık görülen semptomlardandır. Depresyon sık görülmektedir ve direkt MS lezyonlarıyla mı ilişkili, yoksa hastalığa psikolojik bir yanıt mı olduğu belli değildir. Ayrıca bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu ve nadiren de psikotik durumlara rastlanmaktadır. MS olgularında epilepsi genel popülasyondan daha fazla görülmektedir. MS'de uyku bozukluğu da görülmektedir ve depresyonla ilişkisi olabilir. MS, bazen periferal nöropatilerle birlikte görülebilir (2, 15, 17, 19).

8. Klinik Gidiş

Hastalığın klinik gidişinde temel olarak 4 değişik form belirlenmiştir:

1- RRMS: En sık görülen klasik formdur. %80-85 sıklıkta görülür. Klinik bulgular tamamen düzelir veya sekel kalabilir. Ataklar arasında progresyon görülmez. Bu olguların yarısından fazlası sekonder progresif forma dönüşmektedir.

2- Sekonder Progresif MS (SPMS): Önceleri RRMS gibi seyir vardır, fakat daha sonra atak eşlik etsin ya da etmesin, progresyon gösterir. RRMS olgularının yaklaşık %50-80'i bu forma dönüşür.

3- PPMS: %10-15. Başlangıçtan itibaren yavaş ve devamlı nörolojik bozukluk söz konusudur. Ataklar yoktur. Geçici hafif iyileşmeler görülebilir.

4- Progresif Relapsing MS (PRMS): %5'den daha az. Başlangıçta yavaş seyirli nörolojik bozukluk varken, daha sonra buna relapslar eklenir. Ataklar arasında progresyon görülür (21, 23, 41).

MS'de klinik gidiş çok değişkendir ve klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan skala, EDSS'dir (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale) (Ek-2). Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki (FS) yetersizlik ölçülmektedir.

EDSS'de '0', normal nörolojik muayeneyi gösterirken, '10' ise, MS'e bağlı ölümü göstermektedir (17, 42). Dizabilitede kötüleşmenin kalıcı ve geri dönüşümsüz kabul edilebilmesi için skorda 1,0 veya daha fazla puan artışının en az altı ay boyunca kalıcı olması gerekir. Bu skala, kognitif fonksiyonlar ve üst ekstremitelerde dizabilitesini çok iyi değerlendirebilen bir skala değildir (17).

9. Prognoz

MS'in seyri, her hastada çok fazla değişkenlik göstermektedir. Yukarıda bahsedilen dört klinik formun haricinde otopside veya MRG'de saptanan, fakat klinik belirtisi olmayan asemptomatik MS olguları da bulunabilmektedir. Ayrıca hastaların yaklaşık %10-15'i hayatı boyunca ikinci bir atak geçirmemektedir (17, 19). Hastaların ortalama atak sayısı yılda 0,4-0,6 olarak bildirilmekte, fakat ilk atakla ikinci atak arasındaki süre oldukça farklılıklar göstermektedir. Genelde hastalığın ilk yıllarında ataklar daha fazla görülmektedir (17). MS olgularının küçük bir yüzdesi başlangıçtan sonraki birkaç ay veya yıl içinde ölür, fakat ortalama yaşam süresi 30 yıldan fazladır (2).

10. Uyarılmış Potansiyeller

Patolojilerin yerini tespit etmede ve duyu hızının ölçümünde yararlıdır. Klinik olarak sessiz lezyonların ortaya konmasında büyük katkıları vardır, ancak MS tanısında MRG'nin daha sensitif olması ve daha fazla anatomik bilgiler vermesi nedeniyle uyarılma potansiyellerinin kullanımı çok azalmıştır (2, 17).

Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP): Optik sinir, kiazma ve traktustaki plakları belirlemede çok duyarlıdır.

Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel (BAEP): Pontin lezyonların tespitinde çok faydalıdır.

Duysal Uyarılmış Potansiyel (SEP): Duyu muayenesi normal olan MS hastalarındaki duysal anormalliklerin belirlenmesinde yardımcıdır.

Motor Uyarılmış Potansiyel (MEP): Korteksten spinal korda kadar motor yollardaki lezyonların tespitinde faydalıdır, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır (2, 17).

11. Bilgisayarlı Tomografi (BT) Bulguları

MS hastalarının değerlendirilmesinde BT, tedavi edilebilir, aynı semptomları yapabilen başka hastalıkların dışlanmasında kullanılmaktadır. MS lezyonlarında BT'nin sensitivitesi düşüktür (17).

12. MRG Bulguları

MRG, MS için ilk kez 1981 yılında kullanılmıştır ve günümüzde hastalığın tanısında ve tedavinin etkinliğini belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. MRG ile erken dönemde tanı konan hasta sayısı artmıştır. Hastaların %90'ında MRG'de anormal bulgular görülmektedir (15, 17, 44). MRG, tedavinin izlenmesinde en güvenilir parametrelerden biridir. MRG aktivitesi klinik aktivitenin 5-10 katıdır. MS'in tipik MRG bulguları olduğunda tanıda yüksek spesifitesi vardır, ancak MRG bulgularının olmaması, MS tanısını kesin olarak ekarte ettirmez (17, 23). MRG'de çoğu plak T1 ağırlıklı görüntülemelerde izo-hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise hiperintensdir (17). MS lezyonları, yuvarlak veya oval olma eğilimindedirler ve büyüklükleri genellikle bir kaç mm ile bir kaç cm arasında değişmektedir (40). MS olgularının %85'den fazlasında periventriküler, lateral ventrikül uzun aksına dik, ovoid yapıda ve çapı 0,5-3 cm arasında değişen lezyonlar görülür.

Periventriküler lezyon yükü ile kognitif fonksiyon bozuklukları arasında yakın ilişki vardır (2, 17). İkinci sıklıktaki yerleşim alanı korpus kallozumdur. Klinik olarak kesin MS tanısı alan olguların %50-90'ında bu yerleşim görülür. Plaklar sentrum semiovale, beyinsapı ve serebellumda da yerleşim gösterebilirler (17). İlerlemiş olgularda, T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens olarak görünen, kara delik denen lezyonlar görülebilir. Bunlar, belirgin nörolojik hasarı ve klinik progresyonu gösterir. Ayrıca kronik olgularda kortikal atrofi görülebilmektedir (15, 23).

MS lezyonlarının akut dönemde kontrast tutmasının nedeni kan beyin bariyerinin bozulmasıdır. Bunu vazojenik ödem ve demiyelinizasyon izler. Kan beyin bariyerinin düzelmesi için yaklaşık olarak 8 hafta gerekmektedir. Daha sonra 4-8 hafta içinde ödem çözülür, astrositik proliferasyon gelişir. Lezyonların kontrast tutması 6-12 hafta içinde giderek azalarak kaybolur (17).

MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması bu lezyonların daha çok MS ile uyumlu olduğunun bir göstergesidir. MRG bulguları ile hastaların özürülük durumu ve hastalığın klinik gidişi arasında zayıf bir ilişki vardır. Ancak T1 ağırlıklı görüntülerdeki kara deliklerin veya serebral ve spinal atrofinin ölçülebildiği, klinik ile daha korele yeni teknikler araştırılmaktadır (45). Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS), MS tanısında giderek kullanımı artan bir tekniktir. MS plaklarındaki metabolik değişiklikleri göstermektedir ve MS prognozunu belirlemede önemi vardır. N-asetil aspartat (NAA) sadece nöronlarda bulunmaktadır. Akut ve kronik MS lezyonlarında NAA piki azalır. Bu kimyasal değişiklikler, akson kaybını göstermektedir. Akut MS plağında kolin ve laktat artmaktadır (46, 47). Spektroskopik görüntüleme ile standart MRG'deki normal görünümlü beyaz maddede NAA değerlerinde azalma, yani bu bölgelerin normal olmadığı gösterilmiştir (15, 44).

MS'de Manyetizasyon Transfer Görüntüleme (MTG), Difüzyon MRG ve Fonksiyonel MRG ile çalışmalar yapılmaktadır. Bu yeni MRG teknikleri ile, ödem, membran hasarı, demiyelinizasyon, gliosis, hücrel infiltrasyon ve aksonal kayıp gibi MS'de görülen temel patolojik değişiklikler daha iyi görülebilmektedir (45, 46).

MS'de MRG kullanılarak tüm beyin atrofi, kortikal atrofi, lezyon hacmi gibi birçok ölçüm yapılabilmektedir. Daha çok lezyonu olan hastaların daha az lezyonu olan hastalara göre daha fazla kognitif disfonksiyonu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (49).

Beyin atrofisinin ölçümleri özellikle beyin integrasyonu ile kognitif durum arasındaki ilişkiyi göstermede özellikle sensitiftir (50). Üçüncü ventrikül genişliği ile kognitif durum arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Gri madde ve beyaz madde atrofi özel bazı kognitif yeteneklerin performansları ile ilgilidir (51). Sol frontal atrofi verbal bellek testleri ile ilişkili iken sağ frontal atrofi görsel hafıza ve çalışma hafızası ile ilişkili bulunmuştur (52). Santral atrofi ölçümleri (örneğin lezyon yükü gibi) MS'de serebral değişimi göstermek için konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili bulunmuştur. Ayrıca hastalığın

erken döneminde beyin atrofisinin gelişmesi daha sonraki 5 yıl içinde kognitif bozukluğun gelişeceğini gösterebilir (53, 54).

Multipl Sklerozun Kliniğindeki Bilişsel Bozukluklar

Multipl skleroz (MS) olgularında, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, hastalığın klinik ve doku özelliklerini tanımlayan Fransız nörolog Dr. Jean Martin Charcot'nun (1825-1893) 1877 yılındaki yazılarında bildirilmektedir (55). Kognitif bozulma farklı klinik türlerdeki MS olgularının %40-60'ında görülmektedir (56-58). Bu durum, hastalığın yarattığı fiziksel özürülükten bağımsız olarak kişinin günlük yaşam aktivitelerini, sosyal yaşamını ve iş verimini etkileyen önemli bir unsundur (59). Ancak, hastalığın yarattığı fiziksel özürülüğün hasta, hasta yakını ve hekim tarafından daha fazla önemsenmesi ve standart değerlendirmede kullanılan klasik ölçeklerin (EDSS, mental durum muayenesi (MMST)) bu alandaki yetersizliği nedeniyle göz ardı edilmekte, çoğu zaman yeterince tanımlanamamaktadır. Rutin nörolojik muayenenin mental bozukluk bulgusu vermediği olguların yarısında, ayrıntılı nöropsikolojik inceleme, bilişsel bozuklukların varlığını ortaya koymaktadır. MS olgularında bilişsel fonksiyon bozuklukları hastalığın erken evrelerinde ve özellikle başlangıç semptomu olarak nadiren görülebilmekte; hastalığın ileri evrelerinde daha yüksek oranda gözlenmektedir (60).

MS'deki bilişsel bozuklukların subkortikal beyaz maddede oluşan demiyelinizan plaklardan kaynaklanan kortikal diskonneksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Demiyelinize plaklar sentrum semiovale, beyin sapı spinal korda görülmektedir. Plaklar en yüksek sıklıkla frontal lob ve lateral ventriküler alanlarda yerleşmiş olup bu konumlarıyla subkortikal dokularla serebral korteks arasındaki bağlantıları etkiler (61).

Bilişsel bozukluklar bellek, dikkat, öğrenme, bilgi işleme hızı, konuşma, görsel uzaysal işlevlerde yoğunlaşmaktadır. İşleme hızı ve görsel öğrenme ve hafızanın MS'de en çok etkilenen kognitif fonksiyonlar olduğu tesbit edilmiştir (62).

Kognitif Bozulmanın Fizyopatogenezi

Hastalığın ana patolojisi olan periventriküler beyaz cevherde demiyelinizan plakların kognitif etkileniminin de fizyopatogenezinden sorumlu olduğu kuşkusuzdur. Demiyelinizan plaklar dışında son yıllarda üzerinde önemle durulan ve geri dönüşümsüz nörolojik hasarla birebir ilişkilendirilen aksonal kaybın da zihinsel fonksiyon bozulmasındaki önemi vurgulanmaktadır (63). Tüm bu fizyopatolojik değişikliklere ilaveten MRG görüntülerinde tanımlayamadığımız kortikal ve derin gri cevher lezyonları zihinsel işlev bozukluğu olan MS olgularının postmortem doku örneklerinde gösterilmiştir (64, 65). Nöropatolojik değişikliklerle kognitif etkilenimi ilişkilendiren çalışma yoktur ancak; demiyelinizasyon, aksonal kayıp, gri cevher plakları ve neokortikal atrofinin birlikte sorumlu tutulabilecekleri düşünülmektedir.

Bilişsel Bozuklukların Nöropsikolojik Testlerle Ayrıntılı Değerlendirilmesi

Klinik nöropsikoloji, beyin fonksiyon bozukluğunun davranışsal ifadesi ile ilgili olan uygulamalı bir bilim dalıdır. Beyin ile davranış ilişkisini ölçmeyi amaçlar. Beyin hasarı duygusal, zihinsel, algısal ve davranış alanlarında çok çeşitli işlev bozukluklarına yol açmaktadır. Nöropsikolojik değerlendirme, beyin hasarının davranışsal olarak gösterdiği biliş, duygusallık, kendi kendini yönetme ve idare etmedeki eksiklikler üzerinde durur (66).

Bellek ve Dikkat

MS'de en yüksek oranda etkilenen bilişsel süreç bellektir. Çoğu durumda, kısa süreli bellekten (KSB) önce çalışma belleği (ÇB) etkilenmektedir. Tanıma görevleri ile ölçülen uzun süreli bellek normaldir veya serbest hatırlama ile ölçülene oranla daha az bozulmuştur. Bu tür bir bellek kaybı, bilgi kodlamanın etkilenmediğini, depolanan bilginin hatırlanmasında sorun olduğunu göstermektedir. Hastalığın en belirgin özelliği bilgiyi geri çağırmada bozukluk olup bu MS olgularının %53'ünde görülmektedir.

Anlık belleği değerlendirmede sayı dizileri yaygın olarak kullanılmaktadır (67). Bu test ileri ve geri sayma biçiminde uygulanmaktadır. İleri saymada hastanın rakamları sırasıyla hatırlaması, geri saymada ise bu rakamları geriye doğru hatırlaması istenmektedir. MS'li hastaların bu testlerdeki başarısı çalışmalara göre değişkenlik göstermekle birlikte, etkilenme genellikle hafif düzeyde bulunmuştur. Sonuçlardaki çeşitliliğin örneklemin heterojenitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (68).

Uzun süreli belleği değerlendirmede hastalardan saatler ve günler öncesine ait bazı bilgilerin hatırlanması istenmektedir. Bu testler semantik belleği içeren kelime çiftleri, sözcük listesi veya kısa bir sözel pasajın hatırlanmasını içermektedir.

ğrenme ve bellek bozuklukları MS'un alt türlerine göre farklılık göstermektedir. Bu süreçler bakımından, relaps ve remisyonla seyreden MS (RRMS) ve kontrol grubu arasında önemli bir fark bulunmamakta; sekonder progresif MS'deki (SPMS) nöropsikolojik performans, RRMS den daha kötü saptanmaktadır. RRMS'de SPMS'e göre daha iyi nöropsikolojik performansın izlenmesi, lezyonların lokalizasyonu, doğası (demiyelinizasyon ve/veya aksonal dejenerasyon) ve derecesine bağlanmaktadır (69, 70).

Multipl Skleroz ve Yüksek Zihinsel Süreçler

Hastalığın süresi içinde MS hastalarında zeka yönünden büyük bir değişiklik olmamaktadır. Ancak hasta grubunun zeka bölümü kontrollere göre anlamlı lde daha düşük bulunmuştur (70). Bazı çalışmalarda bu farkın performans testlerindeki zaman sınırlamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (71). MS hastalarında yönetici işlevlerde ve planlama yeteneğinde de problemler olduğu bildirilmektedir (72).

Normal bireylerle ve diğer nörolojik hastalıklara sahip bireylerle karşılaştırıldığında, MS hastalarında, görsel uzaysal algı ve geometrik Şekilleri kopyalamanın da olumsuz olarak etkilendiği bulunmuştur. MS hastalarında, çizgilerin yönünü belirleme, yüz ayırt etme, duygusal duruma uygun mimikleri tanımada da hafif bozukluklar gözlenebilmektedir (73).

Sözel Bellek Süreçleri Testi

Bellek, yeni öğrenilenin kaydedilmesi ve depolanmasından başka, uzun ya da kısa bir süre saklanması, istenildiği zaman bu depodaki bilgiye ulaşılması, onun depodan bulunup çıkarılması ve hatırlanması süreçlerini de içerir. Klinik olarak anlık bellek (AB), kısa süreli bellek (KSB), uzun süreli bellek (USB) şeklinde üçlü bir sınıflama yapılabilir. Anlık bellekte, bilgi 3-4 saniye kalır ve tekrarlamalarla pekiştirilmezse bu sürenin sonunda unutulur. KSB’te ise bilgi onu kullanacağımız 3-4 dakikalık bir süre için kalır ve kullanıldıktan sonra unutulur. Yeni bir bilginin öğrenilmesi ve bunun USB’e aktarılması süreci içerisinde karşımıza bu bilginin kazanılması, işlenmesi, kodlanıp şifrelenmesi, uzun süreli depoya aktarılması, hatırlanmaya elverişli bir şekilde depolanması ve deponun taranması mekanizmaları çıkar. Belleğin çeşitli yönlerini ölçen testler oluşturmak klinikte önem taşır. Bu nedenle son zamanlarda oluşturulan yeni testler bellek bozulmasının tam olarak hangi bellek sürecinde olduğunu yakalayabilme amacını taşırlar (78). Sözel bellek süreçleri testi (SBST) olarak genellikle 15 kelimelik liste kullanılmaktadır (78). Deneme 1 için testi uygulayan aşağıdaki emirleri verdikten sonra, aralarında bir saniye bırakarak 15 kelimelik A listesini okur.

“Kelimelerin listesini okuyacağım. Dikkatlice dinleyin, ben durduğumda siz hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi söyleyeceksiniz. Hangi sıraya göre onları tekrarladığınız fark etmez. Şimdi yapabildiğiniz kadar çok hatırlamayı deneyin” der. Bir kelime listesinin ilk verilişinden sonra deneğin hatırladığı kelime sayısı o deneğin (o listedeki kelime sayısı üzerinden) anlık bellek skoru olarak kabul edilir. Hasta daha fazla kelime hatırlamadığını belirttiğinde testi uygulayan listeyi tekrar okur. “Ben durduğumda başlangıçta söylediğin kelimeleri de içeren hatırlayabildiğin kadar çok kelimeyi bana söylemeni istiyorum”der. Her bir deneme için skor doğru olarak hatırlanabilen kelimelerin sayısıdır. Tam öğrenme deneğin listedeki 15 kelimenin hepsini söylemesidir (79).

Bu şekilde 10. deneme de yapılıp bitirildikten sonra, deneğe biraz sonra bu kelimeleri tekrar hatırlamasının istenileceği söylenmez. 40 dakika sonra geciktirilmiş hatırlama denemesine geçilir. Denekten, az önce

öğrenmiş olduğu kelimeleri hatırlaması (kendiliğinden hatırlama - Recall) ve söylemesi istenir. Geciktirilmiş kendiliğinden hatırlamada, deneğin öğrenmiş olduğundan birkaç kelime daha az hatırlaması normal kabul edilir (78). Bütün öğrenme testlerinde yaşın etkileri belirgindir ve bütün ilgili ölçümleri etkileme eğilimindedir.

Görsel Bellek Süreçleri Testi

Görsel belleğin değerlendirilmesinde de, sözel bellekte olduğu gibi, öğrenme, uzun süreli kayıt, hatırlama, tanıyarak hatırlama süreçlerine ayrı ayrı bakmak gerekir. Bunun için hastaya bir kalem kağıt verdikten sonra, "Size 10 saniye kadar bir şekil göstereceğim, dikkatle bakın, ben kaldırdıktan sonra onu çizeceksiniz." denilir. Bunun ardından şekillerin her biri bir defada olmak üzere 10 saniye gösterilir ve hemen ardından da çizmesi istenir. Araya, başka alanlardaki testlerle geçen bir yarım saat konulduktan sonra, uzun süreli hatırlamasını değerlendirmek için hastaya yeni bir kağıt ve kalem verilerek, az önce çizdiği şekilleri, hatırladığı kadarıyla tekrar çizmesi istenir. Hasta bir şekli hatırlayamazsa, Tanıyarak hatırlama için kendisine ipucu verilebilir. İki şekilden yalnızca birini hatırlayıp çizmiş, ötekini hatırlıyamiyorsa, ötekine ilişkin ipucu verilir. Eğer hastanın görsel anlık kayıt becerisi bozuksa ve 10 saniye baktıktan sonra şekli hiç hatırlamıyor ve çizemiyorsa, o zaman şekli bakarak kopya etmesi sağlanır, böylece yarım saat sonra hastanın uzun süreli depoya kayıt ve geri getirme becerilerine bakmak mümkün olur.

PASAT (Hızlandırılmış İşitsel Seri Toplama Testi)

Gronwall ve Sampson tarafından geliştirilmiş bu test bilgi işlemin kapasitesini ve hızını aynı zamanda odaklanmış ve sürekli dikkati ölçmede kullanılır (79-81). Bir kaset çalardan belirli aralıklarla tek tek sayılar söylenir. Bireyin yapması gereken bir sayıyı bir önceki sayıyla toplayıp sonucu yüksek sesle söylemek ve daha sonra gelen sayıyı da en son söylenmiş olan sayıyla toplayıp tekrar sonucu söylemektir.

RAVEN (Standart Progresif Matrisler Testi (RSPM))

RSPM görsel-mekansal algılama, görselleştirme, kategori değiştirebilme, çalışma belleği, irdeleme ve genel yeteneği ölçmektedir. Bir

görsel mekansal algılama testi olarak RSPM, sağ serebral hemisfer ve pariyetal lobun hasarlarına duyarlıdır. Ancak bir genel yetenek testi olarak PSPM performansı, beyne yaygın alanların işlevselliğini gerektirmektedir. RSPM, her biri kendi içinde giderek artan zorlukta maddeleri içeren beş sette oluşur. Her sette deneğin anlamsız şekilleri kavraması, verilen ilişkiler sistemini tamamlayacak şeklin özelliklerini belirlemesi ve sistematik bir irdeme yaklaşımı geliştirmesi gerekmektedir (82).

Stroop Testi

Stroop testi ilk olarak Stroop (1935) tarafından geliştirilmiş, daha sonra testin çeşitli formları hazırlanmıştır (82, 83). Testin Türk formu için BİLNOT bataryasının standardizasyonu kapsamında standart uygulama ve kayıt formları geliştirilmiştir (82). Stroop testi, enterferansa karşı koyabilme, cevap eğilimini bastırabilmeye çok duyarlı bir testtir. Stroop bozucu etkisi enterferans olarak ta bilinen olay, renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Stroop'un orijinal testinden bu yana, bu testin birçok versiyonu ortaya çıkmıştır, ama ana kural hep aynıdır (84).

Stroop testi dört bölümden oluşmaktadır. Daha sonraki yıllarda teste renk ismi olmayan kelimelerin rengini söyleme bölümü eklenmiştir. Türkçe adaptasyon çalışmaları Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (85).

Tablo-4: Stroop testi formunun içeriği

Bölümler Uyarıcılar Uyarıcı kartın kapsamı Görev

1. Bölüm 1.kart Siyah basılmış renk isimleri Renk isimlerini okuma
2. Bölüm 2.kart Renkli basılmış kareler Rengi söyleme
3. Bölüm 3.kart Farklı renkte basılmış renk isimleri Renk isimlerini okuma
4. Bölüm 4.kart Farklı renkte basılmış renk isimleri Rengi söyleme

Testle önce denekte bir "okuma eğilimi" oluşturulur; kendisinden renksiz ve renkli kelimeleri, renk isimlerini (kırmızı, yeşil, mavi, sarı) mümkün olduğu kadar çabuk okuması istenir. Renk çeşidi sayısı üç veya beş olabilir. Daha sonra ikinci bir eğilim, renk adlandırma eğilimi oluşturulur, renkli karelerin rengini söylemesi istenir. Üçüncü olarak enterferans durumunda ise,

deneğin eline renk isimleri yazılı bir kart verilir, burada her bir renk ismi bir başka renkte yazılmıştır (örneğin kırmızı kelimesi mavi renkte, mavi kelimesi yeşil renkte). Bu sefer denekten, bu kelimeleri okuma yönündeki kuvvetli eğilimini bastırması ve o renk ismi ne renk mürekkeple yazılmış ise bu rengin adının söylemesi istenir. Stroop'un bazı versiyonlarında yalnızca, önce renk isimleri okutulup okuma eğilimi oluşturulduktan sonra, başka renklerle yazılmış renk isimlerinin rengini söylemesi istenilir.

Burada denek için okuma eğilimini bastırmak oldukça zordur; deneğin bu görevlerden her birini yaparken ne kadar zaman harcadığı, okuma eğilimini bastıramayıp da kelimenin rengini söylemek yerine renk ismini okuyup okumadığı, okuduysa bunu düzeltip düzeltmediği kaydolunur (84).

Stroop testi; seçici dikkati, cevap inhibisyonunu, konsantrasyonu, bilgi işleme hızını değerlendirir (86). Belirgin dikkat, konsantrasyon problemi ve ağrısı olan hastalarda test performansı olumsuz yönde etkilenir. Görsel yetenek ayrıca önemlidir ve renk körlüğü bu testin kullanımına engel olur. Stroop performansı yaşla olumsuz olarak etkilenir. Yaşın etkileri renk kelime interferans çalışması üzerine belirgin olabilir. Stroop testinin beynin frontal alanı ile ilgili olduğu kabul edilmektedir. Şiddetli kafa travması geçiren hastaların bozulmuş stroop performansı dikkat ve bilgi işleme fonksiyonlarındaki bozukluk ile birliktelik göstermektedir.

Çizgi Yönü Belirleme Testi

Çizgi yönünü belirleme testi (ÇYBT) Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978'de geliştirilmiştir (87).

ÇYBT, çizgi parçaları arasındaki açısal ilişkileri algılama yeteneğine dayanmaktadır. 30 maddeden oluşan testte her biri farklı açılardırılmış çizgi çiftlerinin numaralandırılmış 11 çizgiyle görsel açıdan eşleştirilmeleri gerekmektedir Beş maddelik pratik set esas testten önce gelir (88). Bu testte soldan sağa doğru yarım daire oluşturan 11 radial çizgi 1'den 11'e kadar numaralandırılmıştır. Hastaya kartta sunulan iki çizginin, bu yarım daire oluşturan hangi iki çizgi ile aynı açılar taşıdığını belirlemesi ve onların

numarasını söylemesi istenir. Bu şekilde hastanın çizgi segmentleri arasında açısal ilişkileri hesaplama becerisini ölçer (88).

Test yaygın olarak sağ hemisfer özellikle sağ parietal lob hasarlarını değerlendirmede kullanılmaktadır. ÇYBT görsel uzaysal, genel yetenek ve yön algısını ölçmektedir. ÇYBT Türk formu için BİLNOT bataryasının standardizasyonu kapsamında standart uygulama ve kayıt formları geliştirilmiştir (82).

Benton Yüz Tanıma Testi

Yüz tanıma testi (YTT) için içine bellek unsuru karışmadan, tanıdık olmayan yüzleri "tanıma" becerisini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. Burada hasta gördüğü bir yüz fotoğrafı ile aynı ve farklı yüzlerin önden, yandan, farklı ışıklar altında çekilmiş fotoğrafları arasından eşleme yapacaktır; bu da sağ hemisfer lezyonu ile zedelene bir yüksek algısal işlevdir. Orijinal test 22 stimulus kartından oluşur ve stimuluslar benzer 54 resim arasından aranır. 6 item sadece tek cevabı içerir (örneğin stimulus kartlarındaki 6 resmin sadece biri model olan aynı kişiye aittir) ve 16 itemde örnek fotoğrafın üç benzeri için aranır. Uygulama 10 ile 20 dakika sürer. Uygulama hastanın cevap verme hızına ve dikkatli seçim yapmasına bağlıdır. Uygulama zamanını azaltmak amacıyla orijinal testin yarısı kadar uzunluğunda bu testin kısa formu da geliştirilmiştir (88).

Yaş ve eğitim düzeyi testin performansını etkilerken cinsiyet açısından fark rapor edilmemiştir. Bu test sağ hemisfer testleri olan görsel mekansal testlerden biridir. Görme alan defekti yüz tanıma skorunu mutlak olarak etkilemez fakat bu test üzerinde başarısızlık ile anlamlı korelasyona sahiptir. Yüz tanıma testinde sağ parietal lob lezyonlu hastalar sağ temporal lob lezyonlu hastalardan daha zayıf performans gösterirler. Afazik hastalar sağ hemisfer lezyonlu hastalar ile bu test açısından benzer oranlara sahiptir. Anlama defekti olmayan afazik veya non afazik sol hemisfer lezyonlu hastaların performansı normal kontrollerden farklı değildir. Posterior yerleşimli lezyonu olanlar anterior yerleşimli lezyonu olanlara göre performansı daha düşüktür. Test klinik ve araştırma amaçlı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (89).

Verbal Akıcılık Testi

Beyin hasarından sonra birçok hastada konuşmada ve sözel üretimde bozulmalar görülür. Bu çoğunlukla afazik hastalarda ortaya çıkar, ancak sözel akıcılıkta bozulma afazi dışında frontal hasarlarda, özellikle Broca alanının içinde kalan sol frontal alan hasarında da gözlenir (90). Verbal akıcılık testi nöropsikolojik değerlendirmenin standart bir metodu olarak yönetici fonksiyonları, perseverasyon ve hafızayı değerlendirmede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (91, 92). İki ayrı araştırma stratejisi yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bunlar semantik ve fonolojik akıcılık testidir. Fonolojik akıcılık testinde başlangıçta F,A,S veya C,F,L veya P,R,W gibi harfler verilerek kişiden kelimeler oluşturması istenir. Genellikle 1 dakikalık sürede oluşturulan kelimeler kaydedilir. Semantik akıcılık testinde ise vücudun bölümleri, meyve veya hayvan isimleri gibi farklı kategorilerde obje isimleri sorulur. Skorlama yine belirli bir zaman diliminde üretilen toplam kelime sayısı olarak belirtilir (90, 92).

Bu test, zihinsel iz sürme, dikkatin sürdürülmesi, sebatlılık boyutlarını içeren karmaşık dikkat hakkında bize bilgi verir. Hastanın belli bir sayının altında kelime üretmesi (yaş ve eğitim düzeyi bakımından benzer kontrollerle kıyaslanarak), aynı kelimeyi tekrar tekrar söylemek şeklinde perseverasyonları, bir dakika içinde 1-2 kereden daha fazla yada 5-6 saniyenin üzerinde duraklamaları dikkati sürdürme güçlüklerini gösterir (90). Frontal hasarlı hastalar, başka hastalara kıyasla daha çok perseverasyon hatası yaparlar.

Sayı Dizisi Öğrenme Testi

Sayı dizisi öğrenme testi (SDÖT) Zangwill tarafından 1943'te geliştirilmiştir (82). SDÖT Wechsler bataryasında ve Wechsler Memory Skalasında kullanılan iki farklı testten oluşmaktadır; ileri sayı dizisi ve geri sayı dizisi diye ikiye ayrılmaktadırlar. Her bir sayı dizisi farklı etkilenmiş beyin alanlarını ve farklı mental aktivitelerinin tutulumunu gösterir (83). Uyanıklık, dikkat ve konsantrasyonun değerlendirilmesi için yapılan sayı dizisi testleri aslında kısa süreli bellek değerlendirilmesi içinde kullanılır, ama bunlara daha çok dikkati ölçen testler olarak bakmak uygun olur (84). WMS ve WAIS'te

örnekleri bulunan sayı dizisi testinde, testi uygulayan saniyede bir sayı hızında, sırası karışık sayılar söyler. Hasta ya da denekten bunları aynı sıra ile tekrarlaması istenir. Sayı dizisi doğru tekrarlandığında testi uygulayan bir sonraki daha uzun sayı dizisini okur, hasta bir çift sayı dizisini başaramayana kadar devam eder. Hastanın bu görevin hepsini yapıp yapamadığını anlamak için nadiren iki başarısızlıktan sonra hastaya aynı uzunlukta üçüncü sayı dizisi verilir. Geriye doğru sayı dizisi bakarken ise, denek testi uygulayanın son söylediği sayıdan başlayıp sıra ile geriye doğru sayacaktır. İki sayı dizisinde elde edilen skor toplamı bulunarak toplam skor elde edilir (83). Ters sayı uzamı bir miktar zihinsel iz sürme gerektirdiğinden “ karmaşık dikkat” çerçevesinde düşünülebilir (93). İleriye doğru sayılar için normal aralık 6 ± 1 ve eğitimin bu test üzerinde kararlı etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Altı veya daha fazla sayı dizisini hatırlayanlar normal sınırlar içerisinde, beş sayı dizisi hatırlayanlar sınır ile normal limit arasında, dört sayı dizisini hatırlayanlar sınırda, üç sayı dizisini hatırlayanlarda ise bozuk olarak değerlendirilir. Normal bir insanın geriye doğru sayı uzamı, ileri doğru sayı uzamından bir ya da iki birim daha az olur. Eğer hastanın ters sayı uzamı bundan daha fazla daralmışsa, kendisinde dikkat kontrolü ile ilgili bir sorun bulunduğu kuşulanmak gerekir (79).

MS’de OKT Kullanımı

Optik koherens tomografi (OKT) retina anatomisinin çapraz kesitli görüntülerini sağlayabilen yeni bir görüntüleme yöntemidir. OKT kızılötesine yakın 840 nm’lik bir diod laser ışığı yardımı ile dokuların optik geri yansıtma özelliklerini kullanarak retinanın iç yapısı hakkında yüksek çözünümlü ve derinlemesine bilgiler sağlar. Retina yapılarının yansıtıcılık derecelerine göre farklı renklendirilmiş tomografi kesitleri yapısal bilgilerin yanısıra yapıların gerçek boyutları ve yansıtıcılıkları gibi niceliksel bilgiler de sağlar. OKT makula ödemi, makula deliği, epiretinal membran, yaşa bağlı makula dejeneresansı, optik sinir başı druzeni, optik disk piti gibi patolojilerin yanısıra retina sinir lifi tabakası kalınlığının değerlendirilmesi ve ön segment

yapılarının görüntülenmesinde de kullanılmaktadır. Yüksek çözömllemeli, kolay uygulanabilen ve hasta uyumunun iyi olduğu bir görüntöleme tekniği olarak, OKT gelecekte başta retina patolojileri olmak üzere pekçok oftalmik patolojinin tanı ve takibinde önemli bir yere sahip olabilecektir.

Multipl sklerozda retinal sinir lifi tabakası kaybı gözlemine ilk Frisen ve Hoyt yapmıştır (74). Zamanında kabul edilen görüş multipl sklerozda demyelinizasyonun patojenik süreç olduğuydu. Bununla birlikte bugün yetersizlikten en fazla sorumlu olduğü düşünölen durum aksonal kayıptır. Şu anda retinal sinir lifi tabakası da dahil, retinanın tabakalarını görüntöleyebilecek birçok yöntemle sahibiz ve retinal sinir lifi tabakasının kalınlığını kantitatif olarak ölçmemiz mümkündür (75, 76). Optik nöriti olan multipl skleroz vakalarındaki ilk raporları takiben optik nöriti olan ve olmayan multipl sklerozda OKT kullanarak inceleme yapan çalışma çokluğu söz konusudur (77). Bu çalışmaların ortaya sürdüğü en önemli sonuç şudur ki optik nörit ve multipl sklerozda retinal sinir lifi tabakasının incelmesi bulgusu sürpriz değildir ve özellikle metodolojinin geçerliliğinin sağlanmasına hizmet etmektedirler. İlgilenilmesi gereken diğer konular, retinal sinir lifi tabakasının incelmesinin görsel defisitle ne kadar ilintili olduğü ve bunun multipl sklerozda hastalık aktivitesinin belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı (U.Ü. Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu; Onam tarihi: 28 Mayıs 2009 Karar no: 2009-10/6) Multipl Skleroz Polikliniğinde Eylül 2008-2009 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. U.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğine başvuran ve/veya takipte olan McDonald tanı kriterlerine göre MS tanısı konulan ve çalışmayı kabul edip bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan 43 MS ve baş ağrısı polikliniğinde takip edilen kraniyal MRG'si çekilmiş ancak patoloji saptanmayan nörolojik muayenesi normal olan 15 kontrol çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan MS hastaları RRMS, RRMS optik nörit atağı geçirmiş olanlar ve SPMS olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan olgularda, kognitif performansı etkileyebilecek faktörlerden tiroid fonksiyon bozukluğunun olmayışı, vitamin B12 normalizasyonu, depresyon olmaması, veya ciddi sistemik hastalığın bulunmaması göz önünde bulunduruldu.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cins ve eğitim düzeyleri değerlendirmedeki ana demografik özellikler olarak belirlendi. Hastalıkla ilişkili değişkenler olarak MS hastalık süresi, ON varlığı, EDSS skorları, RSLK skorları, kognitif değerlendirme testleri, subkortikal beyin volüm ölçümleri değerlendirmeye alındı.

Olgularda demansa neden olabilecek nedenler ve risk faktörleri açısından TSH, kolesterol, homosistein, Vit B12, folik asit değerleri incelendi. Tüm olgular kognitif performansı etkileyebileceğinden hamilton depresyon ölçeği ile değerlendirildi ve depresyon varlığı dışlanarak çalışmaya alındı. Olguların ek nörolojik hastalığın veya ciddi sistemik hastalığın bulunmaması göz önünde bulunduruldu.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. McDonald tanı kriterlerine göre MS tanısı almış olma
2. 20-50 yaş aralığında olma
3. Ek nörolojik hastalık ve defisitinin bulunmaması
4. En az ilkokul mezunu olmak
5. Kognitif performansı etkileyecek metabolik bozukluğun olmaması
6. Hamilton depresyon ölçeğinden 16 puan ve üzerinde almış olmak
7. Çalışmaya katılmayı ve sürdürmeyi kabul ederek onam formunu imzalamak

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1. 20 yaşından küçük, 50 yaşından büyük olma
2. Akut atak geçiren MS olguları
3. Eşlik eden ciddi sistemik hastalığın olması, tedavi edilebilir kognitif bozukluğu olanlar
4. Çalışmaya uyum gösteremeyecek sosyokültürel düzey
5. RSLK kalınlığını etkileyecek hastalığın varlığı
6. Onam formunu imzalamamak

Nöropsikolojik Değerlendirme

Nöropsikoloji bedeninin konjenital, travmatik, tümoral ve enfeksiyöz hasarları sonucu zihinde bilişsel süreç ve davranışlarda oluşan değişikliklerle ilgilenir. Beyni tutan hastalıklarla zihinsel ve davranışsal olayların ilişkilerinin ortaya konmasını içeren faaliyetler bütününe ise nöropsikolojik değerlendirme denir. Nöropsikolojik değerlendirme öncelikle beyinsel hasarın zihinsel değişikliklerle olan ilişkisine duyarlı psikometrik araçların kullanımı yolu ile yapılır. Nöropsikolojik testlerden tanı koyma, hastanın izlenmesi, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve rehabilitasyonda yararlanılmaktadır. Çalışmamızda tüm olgulara uzman bir psikolog tarafından yaklaşık 2 saat

süren (Tablo-2) testler uygulanmış ve ilgili beyin alanları (Tablo-3) incelenmiştir. Olgular hamilton depresyon ölçeği ile değerlendirilip depresyonu olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Tablo-2: Nöropsikolojik testler ve incelediği fonksiyonlar.

TEST	İNCELEDİĞİ FONKSİYON
Sözel bellek süreçleri testi	Sözel bellek
Wechsler Memory Scale (WMS) VI. alt test ve gecikmeli hatırlama	Görsel bellek
WMS IV alt test A hikâyesi, B hikâyesi	Sözel bellek ve dikkatin sürdürülmesi (Mantıksal bellek)
WMS V alt test	Dikkat
WMSIII	Mental kontrol
Akıcılık testleri	Yönetici fonksiyonları, perseverasyon ve hafızayı değerlendirme
Çizgi Yönü Belirleme Testi	Görsel-mekânsal algılama ve yönelim işlevlerinin ölçümü
PASAT	İşlenme hızı ve çalışma hafızası
Benton Yüz Tanıma testi	Görsel Uzaysal Süreçler
Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RSPM)	Düzenli doğru düşünme, akıl yürütme yeteneğinin ölçümü
Stroop	Cevap inhibisyonu ve kategori değiştirme(bilgi işlem hızı)

Tablo-3: Nöropsikolojik testler ve ilgili olduğu beyin alanları.

Test adı	İlgili olduğu beyin alanı	Ölçtüğü bilişsel özellik/süreç
Stroop testi	Frontal lop	Odaklanmış dikkat, tepki ketlemesi, bozucu etkiye direnç, bilgi işleme hızı
Wechsler bellek ölçeği	Temporal hipokampus, limbik sistem frontal lop	Dikkat, konsantrasyon, sözel bellek, görsel bellek anlık bellek, gecikmeli bellek
Sayı dizisi öğrenme	Temporal hipokampus, limbik sistem frontal lop	Öğrenme, kısa süreli bellek
Raven	Sağ hemisfer, pariyetal lop, yaygın beyin alanları	Görsel mekansal algılama, kategori değiştirebilme çalışma belleği, soyutlama ve irdeleme, genel yetenek

Morfometrik Değerlendirme

Yüksek çözünürlüklü MR çekimlerinden elde edilen, DICOM formatındaki görüntüler analiz edilmek üzere Linux tabanlı bir bilgisayara aktarıldı. Morfometrik analiz işlemleri sırasında FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/> FreeSurferWiki) programı kullanıldı (94, 95). Görüntülerde öncelikli olarak çekim sırasındaki hasta hareketlerinden kaynaklanan kaymalar düzeltildi. B1 manyetik alanındaki değişimlerden kaynaklanan görüntülerdeki parlaklık değişimleri giderildi. Ardından görüntüler Talairach koordinat sistemine oturtuldu. Bu dönüşüm, önceden elle oluşturulmuş standart hazır beyin şablonunun kullanılmasını sağlayarak ön etiketleme işlemine olanak tanıdığı, bölütleme başarısını artırmış, patolojilerden kaynaklı hataları azaltmıştır. Kafatası otomatik silinmiş ve kalan kısım etiketleme ve bölütleme işlemleri sırasında beyin maskesi olarak kullanılmıştır. Otomatik etiketleme ve bölütleme işlemlerinin sonuçları başarımlı

açısından değerlendirilmiştir. Başarısız bulunan kısımlar uzman bir nörolog tarafından elle düzeltilmiş ve hacim hesaplamaları tekrarlanmıştır. Her gönüllü için elde edilen 40'dan fazla farklı beyin bölgesine ait hacim değerleri bireyin kendi beyin hacmine bölünerek normalize edilmiş ve değerler istatistiksel analizde bu hali ile kullanılmıştır.

Kullanılan İstatiksel Yöntemler

İkiden fazla grup karşılaştırmada verilerin dağılım yapısına göre Kruskal-Wallis testi ya da tek yönlü varyans analizi yapıldı. Grupların ikili karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testini takiben Mann-Whitney U testi, tek yönlü varyans analizini takiben ise Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisherin kesin Ki-kare testi ve Yates'in düzeltilmiş ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Betimsel istatistikler olarak ortalamayla birlikte standart sapma ve medyan ile birlikte minimum ve maksimum değerler verildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatiksel program olarak SPSS 13.0 paket program uygulandı.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı MS polikliniğine başvuran ve takip edilmekte olan McDonald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı alan ve başağrısı polikliniğine başvuran nörolojik muayenesi ve kraniyal görüntülemesi normal olan 38 (%65,5) kadın, 20 (%34,5) erkek toplam 58 olgu çalışmaya alındı ve 1 yıl boyunca prospektif olarak takip edildi. Takip süresince çalışmadan ayrılan olgu olmadı. Olguların yaş ortalaması $35,4 \pm 7,8$ idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-4: Olguların gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Tüm olgular (n=58)	RRMS (n=15)	RRMS,ON+ (n=13)	SPMS (n=15)	Kontrol (n=15)
Yaş	$35,4 \pm 7,8$	$37,3 \pm 8,7$	$33,6 \pm 9,7$	$37,6 \pm 6,3$	$33 \pm 5,6$
cinsiyet(K/E)	38/20	11/4	8/5	8/7	11/4

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz, RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz, ON+: Optik nörit varlığı

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-5: Olguların gruplar arası eğitim düzeyleri.

Eğitim durumu	TÜM OLGULAR (n=58)	RRMS (n=15)	RRMS+ON (n=13)	SPMS (n=15)	KONTROL (n=15)
İlköğretim	22 (%37,9)	5 (%33,3)	4 (%30,8)	10 (%66,7)	3(%20)
Orta öğrenim	5 (%8.6)	2 (%13,3)	2 (%15,4)	0 (%0)	1(%6,7)
Yüksek öğrenim	31 (%53.4)	8 (%53,3)	7 (%53,8)	5 (%33,3)	11(%73,3)

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz, RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz, ON+: Optik nörit varlığı

Hastalar eğitim durumunun açısından ilköğrenim, ortaöğrenim ve yüksek öğrenim şeklinde üç gruba ayrıldı. MS hastalık progresyonu arttıkça eğitim düzeyinin arttığı görüldü. Hastalık progresyonu ile eğitim düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulundu. ($p=0.019$, $r=0.380$)

Tablo-6: Gruplar arası hastalık süresi ile EDSS dağılımı.

	Tüm olgular (n=58)	RRMS (n=15)	RRMS,ON+ (n=13)	SPMS (n=15)	Kontrol (n=15)
Hastalık süresi	6,9±5,0	5,33±4,2	5,46±4,7	9,86±5,0	-
EDSS	3,43±2,0	1,7±0,6	2,57±0,9	5,9±0,9	-

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz, RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz, ON+: Optik nörit varlığı, EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi

EDSS skorları ile 3. Ventrikül ve lateral ventrikül fraksiyone volüm ölçümleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tesbit edildi ($p=0,001$, $r=0,488$, $p=0,012$, $r=0,382$).

Tablo-7: Gruplar arası OKT değerleri.

OKT	TÜM OLGULAR (n=58)	RRMS (n=15)	RRMS.ON+ (n=13)	SPMS (n=15)	KONTROL (n=15)
0	35 (%60,3)	10(%66,7)	9 (%69,2)	1 (%6,7)	15 (%100)
1	14 (%24,1)	4 (%26,7)	3 (23,1)	7 (%46,7)	0 (%0)
2	6 (%10,3)	1(%6,7)	1 (%7,7)	4 (%26,7)	0 (%0)
3	3 (%5,2)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%20)	0 (%0)

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz, RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz, ON+: Optik nörit varlığı, OKT: Optik koherans tomografi

OKT skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmiştir ($p<0,001$). Daha sonra gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında kontrol ile RRMS ve RRMS+ON grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmazken ($p=0,126$ - $p=0,170$), SPMS ile kontrol grubu, RRMS ve RRMS+ON grupları arasında anlamlı farklılık tesbit edildi ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$).

Tablo-8: Gruplar arası ON pozitifliği.

ON +	Tüm hastalar (n=58)	RRMS (n=15)	RRMS,ON+ (n=13)	SPMS (n=15)	Kontrol (n=15)
0	35 (%60,3)	15 (%100)	0 (%0)	5 (%33,3)	15 (%100)
1	23 (%39,7)	0 (%0)	13 (%100)	10(%66,7)	0 (%0)

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz, RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz, ON+: Optik nörit varlığı

Tablo-9: ON+ hastaların OCT skorları ve sağ-sol göz RSLK ölçümlerinin karşılaştırılması.

	TOPLAM (n=23)	RRMS.ON+ (n=13)	SPMS (n=10)	p=
OKT(median (min-max))	1,0(0-3)	0,0(0-2)	1,5(0-3)	0,004
RSLK sağ(std)	86,6±21,35	99,8±11,01	69,5±19,3	<0,0001
RSLK sol(std)	88,13±16,2	96,7±10,66	76,9±15,5	0,002

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz, RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz, OKT: Optik koherans tomografi, RSLK: Retinal sinir lifi kanlığı

Gruplar arasında Optik nörit geçiren hastaların sağ ve sol göz RSLK değerleri karşılaştırıldığında hem OKT skorları hemde sağ ve sol göz RSLK ölçümlerinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Daha sonra gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında ON+ olan olgularda RRMS+ON ve SPMS hasta grupları arasında OKT skorları ve sağ sol göz RSLK ölçümleri bakımından anlamlı fark mevcuttu ($p=0,04$, $p=0,001$, $p=0,002$).

Tablo-10: ON-hastaların OKT skorları ve sağ-sol göz RSLK ölçümlerinin karşılaştırılması.

	TOPLAM (n=35)	Kontrol (n=15)	RRMS (n=15)	SPMS (n=5)	p=
OKT(median(min-max))	0,0(0-3)	0,0(0-0)	0,0(0-2)	1,0 (1-3)	0,001
RSLK sağ(std)	99,7±12,6	106,5±8,4	99,0±9,3	81,2±14,2	0,003
RSLK sol(std)	98,8±13,4	107,2±10,4	96,2±10,1	81,4±11,08	0,002

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz, RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz, OKT: Optik koherans tomografi, RSLK: Retinal sinir lifi kanlığı

Gruplar arasında ON negatif olguların sağ ve sol göz OKT değerleri karşılaştırıldığında hem OKT skorları hemde sağ ve sol göz OKT ölçümlerinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Daha sonra gruplar ikili

olarak karşılaştırıldığında ON- olan olgularda kontrol grubu ile RRMS grubu arasında OKT skorları açısından anlamlı fark saptanmazken ($p=0,126$), sağ ve sol göz RSLK ölçüme açısından anlamlı fark tesbit edildi ($p=0,041$, $p=0,019$). SPMS grubu ile kontrol ve RRMS grubu arasında hem OKT hemde sağ ve sol RSLK ölçümleri açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,011$, $p=0,011$, $p=0,033$).

Optik nörit geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında RSLK skorları açısından heriki gözde anlamlı farklılık mevcut idi ($p=0,12$, $p=0,017$).

MS hasta grubunda (RRMS, RRMS+ON, SPMS) RSLK ile hastalık süresi açısından anlamlı korelasyon saptanmaz iken ($p=0,084$), RSLK skorları ile EDSS arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($p=0,0001$, $r=-0,498$).

RSLK skorları ile subkortikal fraksiyone volüm değerleri korelasyonunda, lateral ventrikül, 3. Ventrikül ve beyaz cevher hipointens volümleri ile RSLK skorları arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanırken, talamus, putamen, pallidum ve hipokampus volüm ölçümleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tesbit edildi ($p=0,001$, $r=0,431$, $p=0,002$, $r=0,406$, $p=0,001$, $r=0,425$, $p=0,02$, $r=0,287$).

Sözel bellek testlerinde dört grup arasında anlık bellek, öğrenme puanı, kriterere ulaşma, en yüksek öğrenme, öğrenme yanlışı puanı, kendiliğinden hatırlama, tanıma, toplam hatırlama ve uzun süreli bellek yanlışı puanı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,01$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,05$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,05$). Sözel bellek testlerinde kontrol grubu ile RRMS grubu arasında tüm alt testlerde ve RRMS+ON grubunda anlık bellek, toplam hatırlama ve uzun süreli bellek yanlışı puanı açısından anlamlı farklılık saptanmaz iken ($p=0,148$, $p=0,061$, $p=0,250$, $p=0,67$, $p=0,67$, $p=0,325$, $p=0,345$, $p=0,08$, $p=0,476$, $p=0,156$), RRMS+ON grubunda öğrenme puanı, kriterere ulaşma, en yüksek öğrenme, öğrenme yanlışı puanı, kendiliğinden hatırlama, tanıma açısından ve SPMS grubu ile tüm alt testler açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p=0,015$, $p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,0001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,037$).

Görsel bellek testlerinde gruplar arasında anlık bellek, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,02$, $p=0,001$, $p=0,002$). Kontrol grubu ile RRMS grubu ve RRMS+ON olguların anlık bellek skorları arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken ($p=0,116$, $p=0,061$, $p=0,137$, $p=0,88$), kontrol grubu ile RRMS+ON grubunun kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama skorları arasında ve kontrol grubu ile SPMS grubu arasında anlık bellek, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p=0,013$, $p=0,46$, $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$).

Mantıksal bellek testlerinde anlık ve gecikmiş toplam puanlarda dört grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,03$, $p=0,003$). Kontrol ile RRMS grubu, RRMS ile RRMS+ON grubu, RRMS ile SPMS grubu ve RRMS+ON ile SPMS grubu arasında anlık ve gecikmiş toplam puanlar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmaz iken ($p=0,106$, $p=0,074$, $p=0,717$, $p=0,525$, $p=0,234$, $p=0,077$, $p=0,302$, $p=0,185$), kontrol grubu ile RRMS+ON ve SPMS grupları arasında anlık ve gecikmiş toplam skorlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut idi ($p=0,033$, $p=0,011$, $p=0,004$, $p<0,0001$).

Dikkat testlerinde dört grup arasında ileri sayma ve toplam puanlarda anlamlı istatistiksel farklılık saptanırken, geri sayma puanlarında anlamlı fark tesbit edilmedi ($p=0,002$, $p=0,039$, $p=0,194$). İleri sayma ve toplam puan skorları açısından gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol grubu ile RRMS ve SPMS grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanırken ($p=0,001$, $p=0,037$, $p=0,013$, $p=0,016$), gruplar arası karşılaştırmada RRMS ile SPMS ve RRMS+ON ile SPMS grupları arasında dikkat testi ileri sayma ve toplam puan skorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,567$, $p=0,595$, $p=0,058$, $p=0,072$).

Akıcılık testlerinde dört grup arasında toplam skorlarda anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p=0,041$, $p=0,016$). Kontrol grubu ile RRMS+ON ve SPMS grupları arasında akıcılık testi toplam skorlarında anlamlı farklılık saptanırken ($p=0,01$, $p=0,037$, $p=0,012$, $p=0,002$), gruplar arası karşılaştırıldığında RRMS ile RRMS+ON, RRMS ile SPMS ve RRMS+ON ile SPMS grupları arasında akıcılık testleri toplam skorları açısından anlamlı

istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,496$, $p=0,964$, $p=0,451$, $p=0,158$, $0,756$, $p=0,054$).

Stroop testinde, kelime rengini söyleme skorunun renkli okuma skorundan alınan farkının dört grup arasında karşılaştırılmasında anlamlı istatistiksel farklılık tesbit edilmedi ($p=0,380$).

Benton yüz tanıma testinde kontrol grubu ile SPMS grubu istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken, kontrol grubu ile RRMS ve RRMS+ON grupları arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p=0,026$, $p=0,228$, $p=0,177$).

Çizgi yönü testi sonuçlarında dört grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,126$).

PASAT testinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,137$).

Raven testinde dört grup arasında doğru cevap sayısı açısından istatistiksel anlamlılık varken, cevaplama süresi açısından anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p=0,022$, $p=0,941$). Gruplar arası değerlendirmede kontrol grubu ile SPMS grubu arasında raven testi doğru cevap sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilirken, RRMS ile SPMS, RRMS+ON ile SPMS ve RRMS ile RRMS+ON grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,017$, $p=0,474$, $p=1,0$, $p=1,0$).

Tablo-11: Nöropsikolojik testlerin gruplar arası değerlendirilmesi.

Grup	SBST Anlık bellek	SBST Öğrenme puanı	SBST Kritere ulaşma	SBST En yüksek öğrenme	SBST Öğrenme yanlış puanı	SBST Tanıma	SBST Toplam hatırlama
Kontrol	7.26±1, 86	121,33±16,28	5,4±3,06	14,6±0,91	1,06±1,70	13,53±1,80	1,33±1,39
SPMS	4,85±1,35	72,35±31,57	0,64±2,40	10,0±3,50	1,64±1,64	7,0±5,51	4,92±3,07
p	0,001	<0,0001	0,001	<0,0001	0,001	0,001	0,001

SBST: Sözel bellek süreçleri testi SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz

Tablo-12: Nöropsikolojik testlerin gruplar arası değerlendirilmesi.

Grup	GBT	MBT Anlık	MBT Gecikmiş	Dikkat	Benton	Raven	Akıcılık
Kontrol	12,93±1,70	33,66±5,03	32,93±5,43	10,0±2,03	46,86±3,22	40,0±13,40	9,46±1,55
SPMS	6,07±4,81	23,71±9,91	19,5±10,17	7,73±2,78	41,30±6,58	25,75±12,28	6,42±2,65
p	<0,0001	0,004	<0,0001	0,016	0,026	0,017	0,005

GBT: Görsel bellek testi MBT: Mantıksal bellek testi SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz.

Hastaların otomatik segmentasyon yöntemi ile yapılan subkortikal beyin volüm ölçümlerinde dört grup arasında BOS, sol akkumbens, sol lateral ventrikül, sol talamus, sol kaudat, sol putamen, sol pallidum volümleri ile sağ lateral ventrikül, sağ talamus, sağ putamen, sağ pallidum, sağ hipocampus, sağ akkumbens, 3. ventrikül ve beyaz cevher hipointens volümleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanırken ($p < 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,002$, $p < 0,0001$, $p = 0,016$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,004$), sağ amigdala, sağ caudat, sol amigdala ve sol hipokampus volümleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,69$, $p = 0,13$, $p = 0,51$, $p = 0,25$).

Gruplar arası karşılaştırmada BOS volümü açısından kontrol ile RRMS grubu arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken, kontrol grubu ile RRMS+ON ve SPMS, RRMS ile SPMS grupları arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edildi ($p = 0,07$, $p = 0,001$, $p < 0,0001$, $p = 0,002$).

Sol akkumbens volümü açısından yalnızca kontrol grubu ile SPMS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,0001$).

Sol lateral ventrikül volümü açısından kontrol ile RRMS, RRMS ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken ($p = 0,53$, $p = 0,15$), kontrol ile RRMS+ON, SPMS ve RRMS ile SPMS grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0,019$, $p < 0,0001$, $p = 0,006$).

Sol talamus volümleri açısından gruplar arası karşılaştırmada, kontrol grubu ile RRMS, RRMS+ON, SPMS grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanırken, RRMS ile RRMS+ON grubu, RRMS ile SPMS grubu ve

RRMS+ON ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,82$, $p=0,05$, $p=0,094$).

Sol kaudat nukleus volümleri bakımından gruplar arası karşılaştırmada kontrol grubu ile RRMS, RRMS+ON, SPMS grupları arasında anlamlı fark saptanırken ($p=0,04$, $p=0,005$, $p=0,012$), RRMS ile RRMS+ON, SPMS ve RRMS+ON ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p=0,27$, $p=0,23$, $p=0,83$).

Sol putamen volümü açısından gruplar arası değerlendirmede, kontrol grubu ile RRMS, RRMS+ON, SPMS grupları arasında ve RRMS+ON ile SPMS grubu arasında anlamlı fark saptanırken ($p=0,006$, $p=0,001$, $p<0,0001$, $p=0,019$), RRMS ile RRMS+ON grubu ile RRMS+ON ile SPMS grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,078$, $p=0,051$).

Sol pallidum volümleri açısından gruplar arası değerlendirmede, kontrol grubu ile RRMS, RRMS+ON, SPMS grupları arasında ve RRMS+ON ile SPMS grubu arasında anlamlı fark saptanırken ($p<0,0001$, $p=0,002$, $p<0,0001$, $p=0,02$), RRMS ile RRMS+ON grubu ile RRMS+ON ile SPMS grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,42$, $p=0,13$).

Sağ lateral ventrikül völümleri açısından gruplar arası değerlendirmede, kontrol grubu ile RRMS, RRMS ile RRMS+ON ve RRMS+ON ile SPMS grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken ($p=0,09$, $p=0,07$, $p=0,72$), kontrol grubu ile RRMS+ON, SPMS ve RRMS ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,006$, $p<0,0001$, $p=0,01$).

Sağ talamus volümleri açısından gruplar arası karşılaştırmada, kontrol grubu ile RRMS, RRMS+ON, SPMS grupları ve RRMS ile SPMS grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanırken ($p=0,002$, $p=0,003$, $p<0,0001$, $p=0,009$), RRMS ile RRMS+ON ve RRMS+ON ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p=0,49$, $p=0,22$).

Sağ putamen völümleri açısından gruplar arası karşılaştırmada, kontrol grubu ile RRMS, RRMS+ON, SPMS grupları ve RRMS ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,03$, $p=0,006$, $p<0,0001$).

RRMS ile RRMS+ON ve RRMS+ON ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,0, 0,19$).

Sağ pallidum volümleri açısından gruplar arası karşılaştırmada, kontrol grubu ile RRMS, RRMS+ON, SPMS grupları ve RRMS ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık saptandı ($0,006, p=0,004, p<0,0001, p=0,02$), ancak RRMS ile RRMS+ON ve RRMS+ON ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,0, p=0,06$).

Sağ hipokampus volümleri açısından gruplar arası değerlendirmede, yalnızca kontrol grubu ile SPMS grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,04$).

Sağ akkumbens kontrol grubu ile RRMS+ON, SPMS grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanırken ($p=0,01, p=0,001$), kontrol grubu ile RRMS, RRMS ile RRMS+ON, RRMS ile SPMS, RRMS+ON ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p=0,07, p=0,21, p=0,06, p=0,48$).

Beyaz cevher hipointens volümleri açısından gruplar arası karşılaştırmada, kontrol grubu ile RRMS, RRMS+ON, SPMS grupları ve RRMS ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,0001, p<0,0001, p<0,0001, p=0,02$), RRMS ile RRMS+ON ve RRMS+ON ile SPMS grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,33, p=0,09$).

Üçüncü ventrikül volüm ölçümleri açısından gruplar arası değerlendirmede, kontrol grubu ile RRMS, RRMS+ON, SPMS grupları ve RRMS ile SPMS, RRMS+ON ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık saptanırken ($p=0,02, p=0,001, p<0,0001, p=0,001, p=0,001$), RRMS ile RRMS+ON grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,52$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tarihsel olarak MS, kognitif defisitlerle serebral beyaz maddeyi etkileyen ve bir subkortikal demans sendromunu andıran bir hastalık olarak bilinmektedir. Daha yakın zamanlarda, yapısal görüntüleme çalışmaları, derin gri madde nükleusları kadar kortekside etkileyen atrofiyi vurgulamıştır. Beyin hacmi değerlendirmesi için manuel veya otomatik tekniklerin kullanıldığı birçok farklı segmentasyon metodu mevcuttur. Filippi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tüm beyin tekniği kullanarak (96), MS'li 15 hastanın (RR veya SP) serebral hemisferlerini manuel olarak segmente edilmiş ve 15 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında, daha küçük tüm beyin hacimleri olduğunu rapor edilmiştir (MS hastaları: 1488 ml; Sağlıklı kontrol: 1572 ml). Daha yakın zamanda, çeşitli imaj analiz gereçleri geliştirilmiştir ve bunlar arasında; ham veya normalize beyin hacmi değerlendirmelerine dayanan otomatik ve yarı otomatik algoritmalar bulunmaktadır (97). Beyin parankimal hacminin (BPH) değerlendirilmesinde kullanılan teknik ne olursa olsun, tüm çalışmalar MS'li hastalarda, aynı yaştaki kontrol deneklerine göre daha küçük hacim olduğunu göstermektedir (98-103). Ge ve ark. (104), gruplar arası değişkenlik sorusunu araştırmışlar ve hastalar ile kontrol grupları arasında bir farklılık bulmuşlar fakat bu fark BPH'ler daha küçük olduğu için sadece beyin parankimal fraksiyonunda (BPF) görülmüştür. BPH'nin total intrakraniyal hacme oranı olarak tanımlanan BPF, tüm beyin atrofisinin ölçümünde birçok uzman tarafından kullanılmıştır çünkü BPF, bireyler arası kafa boyutları değişkenliğini de hesaba katmaktadır. Bu uzmanlar, MS hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında, %2.7-4.8'lik bir BPF kaybı rapor etmişlerdir. Chard ve ark. (105), 27 sağlıklı denekle karşılaştırıldığında 26 MS'li genç hastada, BPF'nin %3.3 düştüğünü belirttiler. Bizde çalışmamızda elde ettiğimiz volüm değerlerini total intrakraniyal volüm değerlerine oranlayarak hesapladık ve bu şekilde bireyler arası kafa boyutları değişkenliğinin yaratacağı yanlışlıkları gidermiş olduk.

Biz çalışmamızda gruplar arasında sol akkumbens, sol lateral ventrikül, sol talamus, sol kaudat, sol putamen, sol pallidum volümleri ile sağ lateral ventrikül, sağ talamus, sağ putamen, sağ pallidum, sağ hipokampus, sağ akkumbens, 3. ventrikül ve beyaz cevher hipointens volümleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptadık. Ramasamy ve ark. (106), yaptığı 71 MS, 17 klinik izole sendrom ve 38 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmalarında Freesurfer programı kullanılmış ve benzer beyin subkortikal alanlarında volüm azalmaları tesbit edilmiştir. Yine benzer şekilde bizim çalışmamızda olduğu gibi MS hastalık kliniği kötüleştikçe ölçülen parankimal volüm değerlerinde azalmayla birlikte, lateral ventrikül volümlerinde artış saptanmıştır.

Hipokampus atrofisi açısından bizim çalışmamızda sağ hipokampus volümleri açısından kontrol grubu ile SPMS grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Sicotte ve ark.'nın (107), yüksek rezolusyonlu 3T MR yaptığı çalışmada RRMS ile SPMS grubu karşılaştırılmış ve belirgin hipokampal atrofi tesbit edilmiş, ve ayrıca hipokampal atrofinin, hafıza kodlanması ve geri çağırma sorumlu olan CA1 alt bölgesinden başladığı belirtilmiştir. Bu atrofinin RRMS grubunda volüm kaybı şeklinde SPMS grubunda ise CA1 bölgesinde kaybın ileri seviyede olduğu ve diğer cornu ammonis bölgelerine de yayıldığı gözlenmiştir. Ramasamy ve ark. (106), çalışmasında ise kontrol grubu ile MS hasta grupları arasında hipokampal volüm ölçümleri açısından anlamlı farklılık tesbit edilmemiş ve bu sonuç kullanılan farklı segmentasyon yöntemi ile açıklanmıştır.

Bizim çalışmamızda kullanılan otomatik segmentasyon yapan Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>) yönteminin manuel tekniğe göre doğruluk oranı daha yüksektir. Freesurfer kullanıldığı programının güvenilirliği kullanıldığı bazı yayınlarda yaşlı ve patolojik beyinlerde yapılan histolojik ve manuel incelemelerde gösterilmiştir (108-110).

Benedict ve ark.'nın (111), Freesurfer programı kullanılarak yaptığı son çalışmalardan birinde 50 MS hastası alınmış, düşük meziyal temporal ve derin gri madde volümlerinin olduğu hastalarda tüm hafıza testlerinde düşük

performans tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da lateral ventriküllerdeki volüm artışı ile mezial temporal yapılar ve derin gri cevher volüm azalmaları ile uyguladığımız sözel bellek, mantıksal bellek, dikkat ve akıcılık testleri arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Zihinsel fonksiyon bozulmasının, hastalığın ilerleyen evrelerinde belirgin olduğu bilinmekle beraber yapılan çalışmalarda ilk klinik bulguların ortaya çıktığı erken evre olgularda hatta ilk tanı alan hastalarda dahi ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır (112, 113).

Bu durum erken dönemde ortaya çıkan doku değişiklikleri ile ilişkilidir. Neokortikal volüm azalmasının kognitif bozulma ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir (114). Çalışmamızda da kontrol grubu ile RRMS grubu arasında özellikle sözel yetiler, dikkat ve bellek etkileniminin olduğunu saptanmıştır. Achiron ve ark. (115), ilk klinik başvurusu olan ve MS tanısı alan 67 olguda kognitif değişiklikleri araştırmış, %53.7 olguda etkilenim saptanmış ve en sık sözel yetiler ve dikkat takiben bilgi işlem süreci ve bellek etkileniminin olduğunu göstermişlerdir. Nitekim Dalton ve ark. (116), erken evre MS olgularında ilk 3 yılda ilerleyici gri cevher atrofisi gelişimini vurgulamaktadırlar.

Benedict ve ark.'nın (117), yaptığı çalışmada da olguların MRG'lerinde atrofiyi objektif olarak tanımlayıcı ölçümler yapılmış ve kognitif kötüleşmenin santral atrofi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda sözel bellek testlerinde anlık bellek, öğrenme puanı, kritere ulaşma, en yüksek öğrenme, öğrenme yanlış puanı, kendiliğinden hatırlama, tanıma, toplam hatırlama ve uzun süreli bellek yanlış puanı açısından tüm gruplar arasında olmak üzere özellikle kontrol grubu ile SPMS grubu arasında daha belirgin olan bozulukluk tesbit edildi. Aynı şekilde görsel, mantıksal bellek, dikkat, Raven, Benton ve Akıcılık testlerinde de gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. En belirgin test permormans düşüklüğü kontrol ile SPMS grupları arasında tesbit edilmiştir.

Ruggieri ve ark.'nın (118), MS hastalarında kognitif kaybı araştırdığı bir çalışmada, 50 RRMS ve 50 sağlıklı kontrol alınmış ve yapılan WMS, Benton ve Raven testlerinde bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı

farklılık saptanmıştır. Yine aynı çalışmada görsel uzaysal, genel yetenek ve yön algısını ölçen çizgi yönü belirleme testinde de çalışmamızda olduğu gibi gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda dikkat testlerinde dört grup arasında ileri sayma ve toplam puanlarda anlamlı istatistiksel farklılık saptanırken, geri sayma puanlarında anlamlı fark tesbit edilmedi. MS'li hastaların bu testlerdeki başarısı çalışmalara göre değişkenlik göstermekle birlikte, Rao ve ark. (119), yaptığı çalışmada etkilenme genellikle hafif düzeyde bulunmuştur. Sonuçlardaki çeşitliliğin örneklemin heterojenitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda bilginin işleme hızı tesbitinde kullanılan ve çalışmalarda sıkça yer alan PASAT testi sonuçlarında dört grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken, Forn ve arkadaşlarının 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada çalışma belleği değerlendirmelerinde PASAT testi kullanılmış ve sağlıklı kontrollere göre düşük skorlar elde edilmiştir (120).

Birden fazla uyarıcıya odaklanmayı gerektiren ve bilgi işleme hızı ve dikkati ölçen Stroop testinde de MS hastaları anlamlı bozukluklar sergilemektedirler (70). Locatelli ve ark.'nın (121), yaptığı bir başka çalışmada da 39 RRMS hastasında yapılan Stroop ve PASAT testlerinde belirgin bozukluklar saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda Stroop testinde, kelime rengini söyleme skorunun renkli okuma skorundan alınan farkının dört grup arasında karşılaştırılmasında anlamlı istatistiksel farklılık tesbit edilmedi. Bu durumun çalışmamızda MS hastalık progresyonu arttıkça eğitim düzeyinin artmasından kaynaklandığı düşünüldü. Hastalık progresyonu ile eğitim düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcut idi.

Biz çalışmamızda dört grup arasında OKT değerleri ile sağ ve sol RSLK skorları açısından anlamlı farklılık saptadık. Optik nörit pozitifliği olan grupta etkilen göz ile etkilenmeyen göz arasında RSLK skorları açısından anlamlı farklılık mevcut idi. MS tanısı alan tüm hastaların kontrol hasta grubuna göre OKT skorlarında anlamlı fark tesbit ettik. Optik nörit geçirmiş olsun yada olmasın MS tanısı alan tüm hastaların sağlıklı kontrollere göre

RSLK skorları daha kötü idi. Siger ve ark.'nın (122), yaptığı bir çalışmada 51 MS (20 ON+MS, 31 ON-MS) ve 12 kontrol alınarak RSLK incelenmiş ve bizim çalışmamıza benzer şekilde ON+ olan MS hasta grubunda RSLK skorları belirgin düşük tesbit edilmiş, ayrıca çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubu ile ON- MS hasta grubu arasında da RSLK açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Hastaların etkilenmemiş gözleri bile sağlıklı kontrollere göre anormal değerlere sahip bulunmuştur. Bu bulgu akut optik nöritin retina üzerine daha ciddi ve hızlanmış histopatolojik sonuçlar yarattığını gösterir, optik nörit geçirmeyen kişilerde ise daha sinsi ve tanınması daha zor sonuçlar yaratır.

Ortalama 15 yaşındaki RSLK 110-120 μm 'dür. Sağlıklı bireylerde normal koşullarda yıllık %0,017 kayıp beklenmekte ve 10-20 μm gibi bir düşüş ancak 60 yaş döneminde izlenmektedir. Castello ve ark. (123), yaptığı bir başka çalışmada akut optik nörit geçiren MS'li hastaların izlemlerinde hastaların %75'inde 3-6 aylık sürede dahi 10-40 μm 'lik RSLK kaybı olduğunu gösterilmiştir. Balcer ve ark.'nın (124), çalışmasında da RSLK bakılmış ve ON+MS grubunda hem kontrol hemde ON-MS grubundaki hastalara göre düşük skorlar elde edilmiştir. MS'li hastalarda görme kaybı derecesinin retinal yapının anormalliğinin bir göstergesi olduğu gerçeği, OKT'nin MS'li hastalarda hastalık seyrini monitorize etmede non invaziv bir yaklaşım olarak kullanılabileceğinin bir kanıtıdır. Ayrıca retinal akson ve ganglion hücreleri üzerinde nöroprotektif olan yeni tedavi mekanizmalarının yararının saptanıp izlenmesinde faydalı olabilir.

Retina akson ve glia içerip miyelin içermemesiyle merkezi sinir sistemi içerisinde nörodejenerasyon, nöroproteksiyon ve nörorestorasyonun dahi incelenebileceği ideal bir yapıdır. OKT'nin hızlı ve tekrarlanabilir bir şekilde retinal anatomisinin yüksek rezolüsyonlu rekonstrüksiyonunu sağlaması MS' deki hastalık sürecini doğru bir şekilde biçimlendirmek için idealdir.

Balcer ve ark. (125, 126), yaptığı çalışmada RSLK ile EDSS ve hastalık süresi arasında anlamlı bir bağlantı bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde RSLK ile EDSS skorları açısından anlamlı negatif yönde

korelasyon saptandı. Hastalık süresi ile RSLK arasında ise anlamlı ilişki saptanamadı. Bu durum hastaların başlangıç semptomlarından çok daha sonra MS tanısı almalarına bağlandı. Ayrıca BPF ile ölçülen beyin atrofisi ile RSLK'nın azalması arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (127, 128).

Benzer şekilde çalışmamızda da RSLK skorları ile lateral ventrikül, 3. Ventrikül ve beyaz cevher hipointens volüm değerleri arasında negatif yönde, talamus, putamen, pallidum ve hipokampus volüm ölçümleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Progresif MS'de ve beyin atrofisi olanlarda RSLK'lığı daha fazla inceler. Bu bulgulara dayanarak MS de nörodejenerasyon mekanizmalarının doğru bir şekilde biçimlendirilmesi ve nöroproteksiyonu izleme ve ölçmede göz önemlidir.

Sonuç olarak çalışmamızda MS'li hastalarda erken evreden itibaren beyin atrofisi ile korele olacak şekilde gelişen, özellikle dikkat ve bellek süreçlerindeki kognitif yetmezlik tesbit edilmiştir. Çalışmamızda nörokognitif etkilenmenin önemine dikkat çekilmiş ve unutkanlık şikayeti olmasa da MS hastalarında ayrıntılı nöropsikolojik testlerle değerlendirildiğinde kognitif yetmezlik saptanabileceği vurgusu yapılmıştır.

Ayrıca glokom ve makuler dejenerasyonun izleminde kabul görmüş bir yöntem olan OKT'nin MS'deki kullanımı üzerinde durularak, RSLK ile beyin atrofisi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. OKT bu açıdan doku hasarı mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olacaktır. Şu anda da MS'deki nörodejenerasyon takibinde kullanımı yer edinmiştir. Gelecekte de yeni santral aksonal ve nöronal yapıların nöroproteksiyonuna odaklanmış yeni tedavi stratejilerinin saptanmasında da kullanılabilir. Gelecekte OKT deki gelişmeler, MS başta olmak üzere nörolojik hastalıkların tümündeki aksonal ve nöronal dejenerasyon süreçlerinin araştırılmasında giderek artan bir role sahip olacağını düşündürmektedir. Sonuç olarak OKT gibi retinal görüntüleme yöntemleri MS'deki hastalık progresyonunu takip için RSLK bütünlüğü ve makulayı hızlı ve noninvaziv bir şekilde incelemekte kullanılabilir.

MS'deki klinik ve nöronal dokudaki yapısal değişikliklerinin longitudinal takibinde gözü beynin bir modeli olarak kullanmak verimli ve etkili bir strateji olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi. 2002;24:40-7.
2. Rowland LP. Multiple Sclerosis. In: Miller JR (ed). Merritt's Neurology. 10th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 773-92.
3. Bar-Or A, Oliveira EM, Anderson DE, et al. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. J Neuroimmunol 1999;100:252-9.
4. Danilov AI, Andersson M, Bavand N, et al. Nitric oxide metabolite determinations reveal continuous inflammation in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2003;136:112-8.
5. Speciale L, Sarasella M, Ruzzante S, et al. Endothelin and nitric oxide levels in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. J Neurovirol 2000; 6 (Suppl 2): 62-6.
6. Yuceyar N, Taskiran D, Sagduyu A. Serum and cerebrospinal fluid nitrite and nitrate levels in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients. Clin Neurol Neurosurg 2001; 103:206-11.
7. Sarchielli P, Orlicchio A, Vicinanza F, et al. Cytokine secretion and nitric oxide production by mononuclear cells of patients with multiple sclerosis. Neuroimmunol 1997; 80:76-86.
8. Giovannoni G, Heales SJ, Silver NC, et al. Raised serum nitrate and nitrite levels in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci 1997;145: 77-81.
9. Giovannoni G, Heales SJ, Land JM, et al. The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis. Mult Scler 1998;4:212-6.
10. Sharief MK. Cytokines in multiple sclerosis: pro-inflammation or proremyelination? Mult Scler 1998;4:169-73.
11. Rieckmann P, Albrecht M, Kitze B, et al. Tumor necrosis factor-alpha Messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. Ann Neurol 1995; 37: 82-8.
12. Link J, Soderstrom M, Olsson T, et al. Increased transforming growth factorbeta, interleukin-4, and interferon-gamma in multiple sclerosis. Ann Neurol 1994;36:379-86.
13. Comi G. Why treat early multiple sclerosis patients? Curr Opin Neurol 2000;13:235-40.
14. McDonald WI, Noseworthy JH. Multiple Sclerosis 2. In: Roland Martin, Claudia F. Lucchinetti, W. Brück (eds). Immunology, Pathology and Pathogenesis. 1st editon, Philadelphia: Butterworth-Heinemann 2003. 33-113.
15. İdiman E, Turan ÖF. Demiyelinizan hastalıklar. Oğul E (editör). Klinik Nöroloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel & Güneş; 2002. 159-85.
16. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis – novel insights and new therapeutic strategies. Curr Opin Neurol 2005;18: 211-20.

17. Walter G, Bradly, Robert B, Daroff, Gerald M, et al. Neurology in Clinical Practice. In: Michael J. Olek, David M. Dawson (eds), Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System (3rd ed). Woburn: Butterworth-Heinemann, 2000. pp. 1431-65.
18. Gironi M, Bergami A, Brambilla E, et al. Immunological markers in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2000; 21(4 Suppl 2): 871-5.
19. Aeron EM, Fred DL, Patricia KC. Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed). London: Taylor & Francis Group; 2003. 103-29.
20. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol.* 1999;98:37-44.
21. Revel M. Interferon- β in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2003;100:49-62.
22. Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev.* 2002;39:187-99.
23. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2006;110:35-56.
24. Constantinescu CS, Wysocka M, Hilliard B, et al. Antibodies against IL-12 prevent superantigen-induced and spontaneous relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 1998;161:5097-104.
25. Leonard JP, Waldburger KE, Schaub RG, et al. Regulation of the inflammatory response in animal models of multiple sclerosis by IL-12. *Crit Rev Immunol.* 1997;17:545-53.
26. Kleine TO, Zwerenz P, Graser C, et al. Approach to discriminate subgroups in multiple sclerosis with cerebrospinal fluid (CSF) basic inflammation indices and TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8. *Brain Res Bull.* 2003; 61:327-46.
27. Martino G, Furlan R, Brambilla E, et al. Cytokines and immunity in multiple sclerosis: the dual signal hypothesis. *Neuroimmunol.* 2000; 109: 3-9.
28. Altıntaş A, Kantarcı O, Siva A. Multipl Skleroz'da sitokin düzeyleri. *Türk Nöroloji Dergisi.* 2000; 6:1-9.
29. Rohowsky-Kochan C, Molinaro D, Cook SD. Cytokine secretion profile of myelin basic protein-specific T cells in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000;6:69-77.
30. Navikas V, Link J, Palasik W, et al. Increased mRNA expression of IL-10 in mononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis. *Scand J Immunol.* 1995;41:171-8.
31. Elovaara I, Ukkonen M, Leppakynnas M, et al. Adhesion molecules in multiple sclerosis: relation to subtypes of disease and methylprednisolone therapy. *Arch Neurol.* 2000;57:546-51.
32. Hohlfeld R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives. *Brain.* 1997;120:865-916.
33. Arnett HA, Mason J, Marino M, et al. TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci* 2001;4:1116-23

34. Balkwill FR, Burke F. The cytokines network. *Immunology Today* 1989;10: 299-304.
35. Woodroffe MN. Cytokine production in the central nervous system. *Neurology* 1995;45(6 Suppl 6):6-10.
36. Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, et al. Cytokine accumulations in CSF of multiple sclerosis patients: frequent detection of interleukin-1 and tumor necrosis factor but not interleukin-6. *Neurology* 1990;40:1735-9.
37. Martino G, Poliani PL, Furlan R, et al. Cytokine therapy in immune-mediated demyelinating diseases of the central nervous system: a novel gene therapy approach. *J Neuroimmunol* 2000;107:184-90.
38. Schlupe M, van Melle G, Henry H, et al. In vitro cytokine profiles as indicators of relapse activity and clinical course in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1998;4:198-202.
39. Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, et al. Trauma and multiple sclerosis: a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Neurology.* 1993;43:1878-82.
40. 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;50:121-7.
41. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46:907-11.
42. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444-52.
43. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001;103:1-11.
44. Grimaud J, Barker GJ, Wang L, et al. Correlation of magnetic resonance imaging parameters with clinical disability in multiple sclerosis: a preliminary study. *J Neurol.* 1999;246:961-7.
45. Clanet M, Berry I. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 1998;11:299-303.
46. Berry I, Ranjeva JP, Manelfe C, et al. MRI visualization of multiple sclerosis lesions. *Rev Neurol* 1998;154:607-17.
47. Arnold DL, Riess GT, Matthews PM, et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994;36:76-82.
48. Chofflon M. Recombinant human interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of the major clinical trials. *Eur J Neurol.* 2000;7:369-80.
49. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, Aubin-Faubert PS, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:161-66.
50. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology* 1992;42:1291-95

51. Benedict RH , Weinstock-Guttman B, Fishman I, et al. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004;61:226–30
52. Tekok-Kilic A, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, et al. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007;36:1294–3000.
53. Hohol MJ, Guttman CR, Orav J. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997;54:1018–25.
54. Pelletier J, Suchet L, Witjas T, et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapse-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58:105–11.
55. Lantblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of multiple sclerosis: Augustus d’Este´ (1794–1848). *Neurol Sci* 2010;31:29-33.
56. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685-91.
57. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: A controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999;122(Pt 7): 1341-8.
58. Lincoln NB, Dent A, Harding J, et al. Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:93-8.
59. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2004;49:157-63.
60. Feinstein A, Ron M, Thompson A. A serial study of psychometric and magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1993;116:569-602.
61. Morris R, Schaerf F, Brandt J, et al. AIDS and multiple sclerosis: neural and mental features. *Acta Psychiatr. Scand*, 1992;85:331-6.
62. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:549-58.
63. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85.
64. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, et al. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122(Pt 1):17-26.
65. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:470-5.
66. Karakaş, S., Başar, E. Nöropsikolojik testlerin Türk örnekleme üzerinde değişik yaş ve eğitim düzeylerine göre standardizasyonu. *Kriz Dergisi Özel Sayısı* 1995;3:177-184.

67. Karakaş S, Yalın A, Irak M, Erzenin Ö.U. Digit span changes from puberty to old age under different levels of education. *Dev. Neuropsychol.* 2002; 22:423-53.
68. Rao SM, Leo GS, St Aubin-Faubert P. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychiol* 1989;11: 699-712.
69. Kesselring J, Klement U. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2001;248:180-3.
70. Filippi M, Alberoni M, Martinelli V, et al. Influence of clinical variables on neuropsychological in multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 1994; 34: 324-8.
71. Galetta S.L, Markowitz C, Lee A.G. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2161-9.
72. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: An 8-year longitudinal study. *Eur. Neurol.* 2007; 57: 193-202.
73. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, et al. Executive function in multiple sclerosis: The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 1997; 120: 15-26.
74. Frisén L, Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopic identification in patients with and without visual complaints. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 91-7.
75. Steel DH, Waldock A. Measurement of the retinal nerve fibre layer with scanning laser polarimetry in patients with previous demyelinating optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 505-9.
76. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2520-7.
77. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005; 58: 383-91.
78. Öktem Ö. Sözel bellek süreçleri testi. *Nöropsikiyatri Arşivi.* 1992; 29: 196-206.
79. Lezak MD. *Memory I: Tests. Neuropsychological assessment.* (3rd ed). New York: Oxford university press. 1995.11:429-98.
80. Balzano J, Chiaravalloti N, Lengenfelder J, Moore N, DeLuca J. Does the scoring of late responses affect the outcome of the paced auditory serial addition task (PASAT)? *Arch Clin Neuropsychol.* 2006;21(8):819-25.
81. Forn C, Belenguer A, Belloch V, Sanjuan A, Parcet MA, et al. Anatomical and functional differences between the Paced Auditory Serial Addition Test and the Symbol Digit Modalities Test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010;15:1-9.
82. Karakaş S. Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler. *Türk Nöroloji Dergisi.* 2002; 8: 63-9.
83. Lezak MD. *Orientation and attention. Neuropsychological assessment.* (3rd ed). Oxford university press. New York 1995; 9: 335-384

84. Öktem Ö. Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. Türk Psikoloji Dergisi. 1994;9:33-44.
85. Erol A, Büyükcatalbaş S, Mete L. Şizofreni tanılı hastaların anne-babalarında frontal lob işlevleri. Türk Psikiyatri Dergisi 2004;15:98-104.
86. MacLeod CM. Half a century of research on the stroop effect: An integrative review. Psychological Bulletin 1991;109:163-203.
87. Şahin A. Zeka testi ve nöropsikolojik testlerin oluşturdukları faktör yapılarının incelenmesi. Klinik Psikiyatri 2002;5:160-8.
88. Lezak MD. Perception. Neuropsychological assessment. 3rd edition. Oxford university press. New York 1995;385-428.
89. Duchaine BC, Nakayama K. Developmental prosopagnosia and the Benton Facial Recognition Test. Neurology 2004;62:1219–20.
90. Lezak MD. Verbal functions and language skills. Neuropsychological assessment. (3rd ed). Oxford university press. New York 1995;13:523-58.
91. Abwender DA, Swan JG, Bowerman JT, et al. Qualitative analysis of verbal fluency output: Review and comparison of several scoring methods. Assessment 2001;8:323-36.
92. Vlaar AMM, Wade DT. Verbal fluency assessment of patients with multiple sclerosis: test–retest and inter observer reliability. Clin Rehabil 2003;17:756-64.
93. Öktem Ö. Demansların tanısında nöropsikolojik muayene. Nöropsikiyatri Arşivi 1999;36:52-60.
94. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. Neuron 2002;33:341-55.
95. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. Cereb Cortex 2004;14:11-22.
96. Filippi M, Mastronardo G, Rocca MA, et al. Quantitative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from patients with multiple sclerosis. J Neurol Science 1998;158:148-53.
97. Pelletier D, Garrison K, Henry R. Measurement of wholebrain atrophy in multiple sclerosis. J Neuroimaging 2004;14:11–19.
98. Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, et al. A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2003;208:57–65.
99. Chard DT, Griffin CM, Rashid W, et al. Progressive grey matter atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2004;10(4):387-91.
100. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. Neurology 2003;60:1157–62.
101. Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, et al. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. Neurology 2006;66:685–92.
102. Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, et al. Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. Neurology 2005; 64:1001–7.

103. Vrenken H, Geurts JJ, Knol DL, et al. Whole-brain T1 mapping in multiple sclerosis: global changes of normal-appearing gray and white matter. *Radiology* 2006;240:811–20.
104. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 2000;214:665–70.
105. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, et al. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002;125:327–37.
106. Ramasamy DP, Ralph Benedict R, Cox J, et al. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS A case-control study. *J Neurol Sci* 2009;282:47–54.
107. Sicotte NL, Kern KC, Giesser BS, et al. Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2008;131(Pt 4):1134–41.
108. Rosas HD, Liu AK, Hersch S et al. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 2002;58:695–701.
109. Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, et al. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:878–88.
110. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* 2004;14:721–30
111. Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, et al. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep gray matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 201-6.
112. Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, et al. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1985;53:103-10.
113. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, et al. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: A cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 869-76.
114. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:89-93.
115. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:443-6.
116. Dalton CM, Chard DT, Davies GR, et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 2004;127(Pt 5):1101-7.
117. Benedict R, Weinstock-Guttman B, Fishman I, et al. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004;61:226-30.
118. Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G, et al. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS < or = 3.5. *Acta Neurol Scand* 2003;108:323-6.

119. Rao SM, Leo GS, St Aubin-Faubert P. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J. Clin. Exp. Neuropsychiol.* 1989;11: 699-712.
120. Forn C, Belenguer A, Parcet-Ibars M.A, et al. Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), *J. of Clin. Exp. Neuropsychol.* 2008;30:789-96.
121. Locatelli L, Zivadinov R, Grop A, et al. Frontal parenchymal atrophy measures in multiple sclerosis *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 562-8.
122. Siger M, Dziegielewska K, Jasek L, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. Thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy, *J Neurol* 2008; 255:1555–60.
123. Costello F, Coupland S, Hodge W, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006;59: 963–9.
124. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2006;113:324–32.
125. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69:2085–92.
126. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 2008;131:277–87.
127. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1603–9.
128. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;268:12–7.

EKLER

EK-1: McDONALD KRİTERLERİ 2005

Klinik Atak	Objektif lezyon	Tanı için gerekli ilave bilgiler
2 veya daha fazla atak	2 veya daha fazla lezyon	İlave test gerekmiyor.
2 veya daha fazla atak	1 objektif lezyon	MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile pozitif BOS bulguları veya farklı tarafı tutan atağı bekle
1 atak	2 veya daha fazla lezyon	MRG takipleri veya ikinci klinik atak
1 atak monosemptomatik; klinik izole sendromlar	1 objektif lezyon	MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile pozitif BOS bulguları ve MRG takipleri veya ikinci klinik atak
0 atak Başlangıçtan itibaren progresyon	1 objektif lezyon	Pozitif BOS ve MRG bulguları, 1. Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu veya 2. omurilikte 2 veya daha fazla lezyon veya 3. beyinde 4-8 + omurilikte 1 lezyon veya 4. Anormal VEP bulgusu ile birlikte 4-8 beyin lezyonu veya beyinde 4 den az lezyon+omurilikte 1 lezyon ve MRG kontrolü ve 1 yıl progresyon

EK-2: EDSS Skalası

GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECEİ

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Minimal özürlülük

3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi.

4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji.

5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.

6. Kuadripleji.

9. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Hafif ataksi

3. Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi

4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler

5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

9. Bilinmeyen

X. incelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca bulgular

2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler

3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük

4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük

5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

9. Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya sekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru (örn, sekil çizme)
3. Bir yada iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk
4. Bir ya da iki ekstremitede tek basına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

9. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. idrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkımsa hissi ya da idrar retansiyonu
 2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkımsa, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
 3. Sık idrar kaçırma
 4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği
 5. Mesane fonksiyonunun kaybı
 6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı
- ## 9. Bilinmeyen

Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom
2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 - 20/59 arasında
3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4.derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Besinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az

9. Bilinmeyen

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Yalnızca mood bozukluğu (DSS skorunu etkilemez)
2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma
3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma
4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da kronik beyin sendromu

9. Bilinmeyen

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılılandırınız)
9. Bilinmeyen

EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE) GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECESİ

- **0.0** : Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0 derece)
- **1.0** : Özürlülük yok, birden fazla FS' de minimal bulgu (derece 1.)
- **2.0** : Bir FS' de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; digerleri 0 ya da 1).
- **2.5** : İki FS' de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, digerleri 0 ya da 1)
- **3.0** : Bir FS' de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, digerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS' de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, digerleri 0 ya da 1), tam ambulatuar hasta.
- **3.5** : Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (digerleri 0 ya da 1)
- **4.0** : Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir FS' de 4. derece ağır özürlülük (digerleri 0 veya 1) olmasına karşın hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.
- **4.5** : Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (digerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını asacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- **5.0** : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel kosal olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS esdeğeri tek basına bir FS' de derece 5, digerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini asan kombinasyonları)
- **5.5** : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS

esdegerleri bir FS' de tek basına 5. derece, digerleri 0veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini asan kombinasyonları)

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

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

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

- **7.5** : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bagımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçiste yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS esdegerleri 4. Derece bozukluk içeren birden fazla FS)

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

- **8,5** : Günün çoğunda yataga bagımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı islerini kendisi görebilir. (FS esdegerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

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

- **9.5** : Tümüyle ümitsiz, yataga baglı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutmayeme bozulmuştur. (FS esdegerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)

- **10.0** : MS'e baglı ölüm

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalışmam suresince bilgi ve desteklerinin benden esirgemeyen başta tez danışmanlarım Prof Dr. Mustafa Bakar'a ve Prof. Dr. Ömer Faruk TURAN'a ihtisasım suresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Prof. Dr. İbrahim BORA, Doç. Dr. Necdet KARLI, Yard. Doç. Dr. Sevda ERER ve çalışmamda çok büyük emeği olan sayın Uzm. Dr. Özlem TAŐKAPILIOĐLU'na, projemin hazırlığında emeği geçen Prof. Dr. ner Gelişen'e, Uzm. Psikolog Nevin TürkeŐ'e, Doç. Dr Bahattin HAKYEMEZ, Dr. Burkay ÖZTÜRK, Dr. Başar BİLGİ ve Yüksek Mühendis Ali BAYRAM'a TEŞEKKÜR EDERİM. Ayrıca değerli asistan arkadaŐlarıma, bölümümüz çalışanlarına beni her zaman destekleyen sevgili ablama, anneme, babama, kardeŐlerime, her zaman yanımda olup sonsuz destek sağlayan sevgili eŐim Serkan Yurtoğulları'na ve çalışmalarımın bitmesini sabırsızlıkla bekleyen kızım Pelin Yurtoğulları'na teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Adana'da doğdum. İlk öğrenimimi Emine Sapmaz İlköğretim okulu, orta öğrenimimi Adana Baraj Lisesi'nde, lise öğrenimimi Bursa Cumhuriyet Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2001 yılında İzmit Maşukiye Sağlık Ocağı, 2004'de Bursa Fethiye Sağlık Ocağı'nda görev yaptım. 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu bölümde eğitimime devam etmekteyim.

