



**T.C.  
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**(UZMANLIK TEZİ )**

**NÖROMİYELITİS OPTİKA HASTALARINDA KOĞNİTİF  
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. AHMET YABALAK  
TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. BURCU ALTUNRENDE  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İSTANBUL-2015**

## TEZ ONAYI

---

Tarih : 30.07.2015

### Uzmanlık Eğitimi Tez Jürisi Tutanağı

Nöroloji Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ahmet YABALAK  
“Nöromiyelitis Optika Hastalarında Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi” konulu  
Uzmanlık Tez’ini savunmuş ve aday; Jüri tarafından **Başarılı** bulunarak tez hakkında **Oybirliği** ile  
**Kabul** kararı verilmiştir.

Doç. Dr. Özlem GÜNGÖR TUNCER

Ü Y E



Doç. Dr. Barış TOPÇULAR

Ü Y E



Doç. Dr. Burcu ALTUNRENDE “Tez Danışmanı”

Ü Y E



## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışım olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

Dr. Ahmet Yabalak



## TEŞEKKÜR

Asistanlığım sürecinde bilgi ve deneyimlerinden kısa bir süre faydalanma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Reha Tolun, Doç.Dr. Yakup Krespi, Uzm. Dr. Bahar Aksay Koyuncu'ya,

Tıp Fakültesinde öğrencilik dönemimde staj sorumlumuz olarak hoşgörü, bilgi ve deneyimleri ile bana Nöroloji bölümünü sevdiren, büyük bir şans ile asistanlık sürecinde de deneyimlerinden faydalanma ve çalışma fırsatı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. Gülşen Akman Demir'e,

Asistanlık sürecimde bilgi ve deneyimlerinden faydaladığım, tezimin hazırlanması aşamasında çalışmalarımı yönlendiren, büyük ilgi ve desteğini gördüğüm tez danışmanım Doç. Dr. Burcu Altunrende'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık sürecimde her sıkıntıyı rahatça dile getirebildiğim ve beni dinlemekten bıkmayan, tıbbi bilgi ve deneyimlerinin yanında insani olarak da çok şey öğrendiğim; başta Anabilim Dalı başkanımız Doç.Dr. Barış Topçular olmak üzere, Doç.Dr. Zeliha Matur, Doç.Dr. Özlem Güngör Tuncer, Doç.Dr. Ebru Altındağ'a,

Birlikte çalışma ve deneyimlerinden istifade etme şansı bulduğum Prof. Dr. Talat Kırış başta olmak üzere tüm Beyin Cerrahisi kliniğine, Prof. Dr. Özenç Minareci' ye, Yrd. Doç. Dr Sadık Server 'e,

Bana olan yardım ve katkılarını hiçbir zaman unutamayacağım kıdemlilerim; Uzm. Dr. Yavuz Bekmezci, Uzm. Dr. Muhammet N. Öğün, Uzm. Dr. Zeynep V. Okudan'a,

Asistanlık süresi boyunca her problemim için çözüm önerisi olan değerli dostum Ayşenur Kaymaz'a,

Çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım; Meryem Koçarlan, Bengü Kırççek, Nisa Aslan, Büşra Zahmacıoğlu ve aynı zamanda nöropsikolojik testleri uygulayan Emrah Polat'a ve de ismini burada saymadığım tüm değerli arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan, sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Asistanlık sürecinin tüm zorluklarına benimle birlikte katlanan, güler yüzü ve sevgisi ile motive olmamı sağlayan, hayatımın anlamı olan sevgili eşim Pınar Çalık Yabalak'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	II
BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. NÖROMİYELITİS OPTİKA.....	2
2.1.1. TANIM VE TARİHÇE.....	2
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.1.3. KLİNİK SEYİR VE TANI.....	3
2.1.4. TANI KRİTERLERİ.....	4
2.1.5. TANIDA KULLANILAN TETKİKLER.....	6
2.1.5.1. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME.....	6
2.1.5.2. BEYİN OMURULİK SIVISI.....	7
2.1.5.3. OTOANTİKORLAR.....	8
2.1.6. İMMÜNOPATOGENEZ.....	9
2.1.7. TEDAVİ.....	10
2.2. KOGNİTİF İŞLEVLER.....	12
2.2.1. BELLEK.....	13
2.2.2. DİKKAT.....	14
2.2.3. VİZYOSPASYAL YETENEKLER.....	15
2.2.4. YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER.....	15
2.2.5. İNHİBİSYON.....	16
2.2.6. FRONTAL SUBKORTİKAL DEVRELER.....	16
2.2.7. KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞUNDA SEMPTOMATİK TEDAVİLER.....	17
2.3. NMO VE KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞU.....	18
3. MATERYAL VE METOD.....	20
3.1. ÇALIŞMADA KULLANILAN NÖROPSİKOLOJİK TESTLER.....	21
3.1.1. ADDENBROOK (ACE-R) KOGNİTİF MUAYENESİ.....	22
3.1.2. KISA TEKRAR EDİLEBİLİR BATARYA ( BRB-N ).....	23
3.1.3. BECK DEPRESYON ENVANTERİ (BDE).....	25
3.2. GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ PUANI.....	26
3.3. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İSTATİKSEL İNCELEMELER.....	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	43
6. KAYNAKLAR.....	51
EKLER.....	58
EK-1: ACE-R TESTİ.....	58
EK-2: SPART.....	64
EK-3: SDMT.....	65
EK-4: PASAT.....	66
EK-5: WLĞ.....	67
EK-6: SRT.....	68
EK-7: BDE.....	69
EK-8: EDSS SKALASI.....	71
ETİK KURUL KARARI.....	74
ÖZGEÇMİŞ.....	76

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: 2006 Nöromiyelitis Optica tanı kriterleri.....	5
Tablo 2: The International Panel for NMO Diagnosis 2015 tanı kriterleri.....	6
Tablo 3: BDE skorlarına göre depresyon şiddeti.....	25
Tablo 4: Demografik veriler.....	28
Tablo 5: Klinik veriler.....	29
Tablo 6: Olguların klinik, radyolojik, serolojik bulguları ve etkilenen nöropsikolojik testler...30	
Tablo 7: Nöropsikolojik test sonuçları.....	31
Tablo 8: KFB olan ve olmayan grupların demografik verilerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 9: KFB olan ve olmayan grupların klinik verilerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 10: KFB olan ve olmayan grupların labarotuar/radyolojik verilerinin karşılaştırılması...34	
Tablo 11: KFB olan ve olmayan grupların BRB-N alt grup test skorlarının karşılaştırması.....	36
Tablo 12: Nöropsikolojik testlerle depresyon, yaş, eğitim, hastalık süresi ve atak sayısının korelasyonu.....	36
Tablo 13: KFB olan ve olmayan grupların ACE-R skorları Roc eğrisi koordinat değerleri.....	38
Tablo 14: Depresyon ile yaş, eğitim, hastalık süresi, EDSS ve atak sayısının ilişkisi.....	41

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Olgularda KFB sıklığı.....	32
Şekil 2: KFB olan ve olmayan olguların BRB-N alt grup test skor ortalamaları.....	35
Şekil 3: KFB olan ve olmayan olguların ACE-R skor ortalamaları.....	37
Şekil 4: KFB'nun tanısında ACE-R testi için Roc eğirisi.....	39
Şekil 5: Olgularda depresyon sıklığı.....	39
Şekil 6: KFB olan ve olmayan olguların BDE skor ortalamaları.....	41

## KISALTMALAR LİSTESİ

NMO: Nöromiyelitis optika

LETM: Longitudinal ekstensiv transvers miyelit

MS: Multipl skleroz

AQP4: Aquaporin4

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NMOSD: Nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları

BRB-N: Kısa tekrarlanabilir nöropsikolojik batarya (Brief repeatable battery-neuropsychology)

ACE-R: Addenbrook kognitif muayenesi (Addenbrooke's Cognitive Examination)

OCT: Optik koherans tomografi

SSS: Santral sinir sistemi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

GFAP: Glial fibriler asidik protein

SLE: Sistemik lupus eritematozus

MG: Myasthenia gravis

MOG: Miyelin oligodendrosit glikoprotein

İVMP: İntravenöz metilprednisolon

KFB: Kognitif fonksiyon bozukluğu

DTI: Diffüzyon tensör görüntüleme

FA: Fraksiyonel anizotropi

MD: Mean diffusivity

MFC: Medial frontal korteks

WLG: Sözel akıcılık testi (Word List Generation)

SPART: Uzamsal Geri Çağırma Testi (Spatial Recall Test)

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

SDMT: Sembol sayı modaliteleri testi (Symbol Digit Modalities Test)

SRT: Seçici hatırlama testi (Selective Reminding Test)

BDE: Beck depresyon envanteri

EDSS: Genişletilmiş özürülük durum ölçeği (Expanded Disability Status Scale)

KSB: Kısa süreli bellek

USB: Uzun süreli bellek

NAGM: Normal görünen gri madde



## ÖZET

Yabalak A. Nöromiyelitis Optika hastalarında kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi. Tıpta uzmanlık tezi. İstanbul 2015

**Amaç:** Nöromiyelitis optika; optik nörit ve LETM ile karakterize merkezi sinir sisteminin inflamatuvar bir hastalığıdır. Kognitif fonksiyon bozukluğu, hastalığın yarattığı fiziksel özürlülüğten bağımsız olarak günlük yaşam aktivitelerini, sosyal yaşamı ve iş verimini etkileyen önemli bir unsurdur. NMO hastalarında kognisyonu değerlendirmek üzere yapılan az sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle Türk NMO hastalarında BRB-N, BDE ve ACE-R testleri ile kognitif durum tayini yaparak; kognitif bozukluğun sıklığı ve kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilecek etkenlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** NMO tanısıyla İstanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji Polikliniğinden takipli; takipleri sırasında BRB-N, ACE-R ve BDE testleri yapılmış olan; çalışma kriterlerine uygun 22 olgunun dosyaları etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak değerlendirilmiştir. BRB-N testinde en az iki alt teste normatif verilere göre 5. persantilin altında olan olgularda kognitif fonksiyon bozukluğu olduğu, diğer olgularda olmadığı kabul edilmiş ve KFB sıklığı saptanmıştır. KFB olan ve olmayan gruplar yaş, cinsiyet, hastalık düzeyi, eğitim düzeyi, NMO Ig G sonucu, EDSS skoru, kranyal MRG'de lezyon olup olmamasına göre karşılaştırılmıştır. Hastaların demografik, klinik ve radyolojik verilerinin depresyonla ilişkisi değerlendirilmiştir. ACE-R testinin skorları incelenerek NMO hastalarında ACE-R testinin KFB saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 20.0 programı ile değerlendirilmiş; tüm istatistikler için anlamlılık düzeyi  $p \leq 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Olguların yaşları 23 ile 65 arasında değişmekte olup; ortalama yaş  $42,86 \pm 10,98$  yıldır. Hastaların %45,5'inde (n=10) KFB; %50'sinde ise (n=11) depresyon saptanmıştır. KFB olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yaşın daha yüksek olduğu, eğitim düzeyinin daha düşük olduğu, EDSS ve BDE skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Kognisyon durumuna göre cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p < 0,05$ ). KFB olan olguların PASAT, SPART kısa süreli bellek, SRT uzun süreli bellek, SRT kısa süreli bellek, SDMT ve sözel akıcılık skorları, KFB olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. KFB olan ve olmayan olguların SPART uzun süreli bellek skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Hastalarda en sık etkilenen kognitif profiline; bellek kusuru, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma olduğu izlenmiştir. ACE-R testinin NMO hastalarında duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirildiğinde ACE-R testinin tanı değerinin istatistiksel olarak iyi seviyesinde olduğu; 82,5 kesme değerinde, %88 duyarlılık ve %75 özgüllük ile KFB saptayabileceği bulunmuştur.

**Sonuç:** Çalışmamızda kognitif bozukluk ve depresyon NMO hastalarının yaklaşık yarısında saptanmıştır. ACE-R testinin de klinik pratikte NMO'da KFB tanısında kullanılabileceği kanısına varılmıştır. NMO hastalarında KFB ve depresyon sıklıkla eşlik eden tablolar olması nedeni ile hastaların bu yönden mutlaka değerlendirilmesi ve tedavilerinin düzenlenmesi, hastaların yaşam kalitesinin yükseltilmesi açısından büyük önem arz etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Nöromiyelitis Optika, Kognitif fonksiyon bozukluğu, Depresyon, BRB-N, ACE-R.

## ABSTRACT

Yabalak A. Evaluation of cognitive function in neuromyelitis optica patients. Dissertation for Specialty in Medicine. İstanbul, 2015.

**Purpose:** Neuromyelitis optica is an inflammatory disease of the central nervous system which is characterized by optic neuritis and LETM. Cognitive function impairment is an important component that has effects on social life, daily life activities and working effectivity regardless of physical disability. There are few studies on cognitive impairment in NMO patients. The purpose of this study is to assess the factors that may be related with the frequency and level of cognitive function impairment bu performing cognitive function tests like BRB-N, BDI and ACE-R in Turkish NMO patients.

**Material and methods:** The files of 22 patients who are followed in İstanbul Bilim University neurology polyclinic with NMO suitable for study criteria and has had BDI, BRB-N and ACE-R tests while being followed are evaluated retrospectively after ethical council approval. The cases who are under 5 percentile in the normal values of BRB-N test were diagnosed with cognitive impairment, other cases were taken as not impaired and by this process, the frequency of cognitive impairment is obtained. The groups with and without cognitive impairment were compared according to age, sex, level of disease, level of education, pathologic findings on cranial MRI, NMO Ig existence and EDSS score. The relation of the clinical, radiological and demographic values and patients' depression level was evaluated. The specificity and sensitivity of ACE-R test on detecting cognitive impairment were assessed through ACE-R test results. Results in our study were evaluated with SPSS 20 statistics program and all statistic results with a p less than 0,05 were taken as significant.

**Results:** The mean age of the patients was  $42,86\pm 10,98$ , changing between 23 and 65. 45,5% (n=10) of the patients had cognitive impairment and 50% (n=11) had depression. The group with cognitive impairment had significantly older age, lower educational status, higher EDSS and BDI scores ( $p<0,05$ ). Gender was not a affecting factor on cognitive function. Patients with cognitive impairment had significantly lower PASAT, SPART short term memory, SRT long term memory, SRT short term memory, SDMT and verbal fluency scores than non cognitive impairment group. SPART long term memory scores did not show significant difference between groups ( $p>0,05$ ). The mostly affected cognitive profile was found to be memory impairment, attention and processing dysfunction. When the specificity and sensitivity of ACE-R test on NMO patients were evaluated, diagnostic level of the test was found to be statistically good since it can detect cognitive impairment with a sensitivity of 88% and specificity of 75% on a cut off level of 82,5.

**Conclusion:** In our study, approximately half of the patients had depression or cognitive impairment. It has been concluded that ACE-R test can be used to detect cognitive impairment in NMO patients. Since cognitive impairment and depression are frequent in NMO patients, for their quality of life, it is important for the patients to be assessed on these aspects of the disease.

**Key words:** Neuromyelitis optica, cognitive impairment, depression, BRB-N, ACE-R.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöromiyelitis optika (NMO), optik nörit ve longitudinal ekstensiv akut transvers miyelit (LETM) ile karakterize merkezi sinir sisteminin genellikle ataklarla seyreden ancak monofazik de olabilen inflamatuvar bir hastalıdır. İlk olarak 19. yüzyılda Eugene Devic tarafından tanımlanmıştır. Yakın geçmişe kadar Multipl skleroz (MS)' un bir alt tipi olduğu düşünülmüştür (1). NMO-Ig G olarak adlandırılan merkezi sinir sisteminin su kanal proteini olan aquaporin 4 (AQP4)' e karşı oluşan otoantikörlerin gösterilmesiyle, NMO hastalığının açıkça multipl sklerozdan farklı bir patofizyolojik durum olduğu saptanmıştır (2,3).

Son 20 yıl içerisinde yapılan birçok çalışmada MS hastalarında kognitif etkilenmenin olduğu ve MS hastalarında kognitif işlevlerden ön planda çalışma belleği, dikkat, kelime akıcılığı ve bilgi işleme hızının etkilendiği bildirilmiştir (4,5). NMO'da da klinik pratikte MS hastalarına benzer şekilde unutkanlık ve dikkat eksikliği gibi kognitif yakınmalarının gözlenmesi üzerine yapılan az sayıda çalışmada NMO hastalarındaki kognitif durum değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda NMO hastalarında %56 civarında kognitif fonksiyon bozukluğu (KFB) saptanmış ve kayıt belleği, bilgi işleme hızı, dikkat ve yürütücü işlev bozukluğunun olduğu izlenmiştir (6,7). Blanc F. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da; NMO hastalarında global ak madde hacminin kontrol grubuna göre azalmış olduğu ve kognitif bozukluğu olan hastalarda olmayanlara göre ak madde hacmindeki kaybın daha fazla olduğu izlenmiştir (8).

MS hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğunun hastalığın yarattığı fiziksel özürülükten bağımsız olarak kişinin günlük yaşam aktivitelerini, sosyal yaşamını ve iş verimini etkileyen önemli bir unsur olduğu gösterilmiştir (9).

Hastaların yaşam kalitesini ileri derecede etkileyebilecek olan bu bozukluğu Türk toplumundaki NMO hastalarında değerlendirmek üzere yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle Türk NMO hastalarında Brief Repeatable Battery-Neuropsychology (BRB-N) ve Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) testi ile kognitif durum tayini yapılarak; kognitif bozukluğun sıklığını ve kognitif bozukluklarla ilişkili olabilecek etkenleri değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. NMO**

#### **2.1.1 TANIM VE TARİHÇE**

Nöromiyelitis optika, optik nörit ve transvers miyelit ataklarıyla seyreden nadir görülen, otoimmün inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır. NMO ilk olarak 1894 yılında Fernan Gault ve Eugene Devic tarafından akut ve ağır transvers miyelit ve optik nörit tablosuyla tanımlanmıştır (1,10). Uzunca bir süre monofazik olarak tanımlanan hastalığın 1996 yılında yineleyici bir seyir gösterebildiği bildirilmiştir (11). NMO yineleyici ve monofazik olarak iki alt tipe ayrılmıştır.

Yakın bir zamana kadar multpil skleroz hastalığının bir varyantı olarak kabul edilen NMO' nun; 2004 yılında, aquaporin-4 adlı su kanalı moleküllerine karşı olduğu belirlenen, NMO Ig G antikorlarının bulunmasıyla, merkezi sinir sisteminin otoimmün bir kanalopatisi olduğu gösterilmiş ve MS'den farklı bir patofizyolojik durum olduğu kanıtlanmıştır (2,3).

#### **2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ**

NMO ile ilgili az sayıdaki epidemiyolojik çalışmada bildirilen prevalans 0.53/100.000 ile 4.4/100.000 arasında değişmektedir (12,13). İlk atak erken çocukluktan yetmişli yaşlara kadar herhangi bir yaşta görülebilse de başlangıç sıklıkla 40 yaş civarında olmaktadır. Monofazik form, yineleyici forma göre daha erken yaşlarda başlamaktadır (14). Literatürde NMO hastalarında kadın erkek oranı 3:1 ile 10:1 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (15,16). NMO, tüm etnik gruplarda ve iklim kuşaklarında görülmektedir.

NMO'nun %3 oranında ailevi olabileceği bildirilse de genellikle sporadiktir (17). Japonya'da yapılan çalışmalarda NMO'nun HLA-DPB1\*0501 alleli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Verkman ve arkadaşları tarafından HLA-DPB1\*0501 allelinin, NMO Ig G antikoru pozitif olan olgularda, negatif olan olgulara göre daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (19).

Gebelikle NMO'nun ilişkisini değerlendiren bir çalışmada postpartum altı ay içerisinde atak riskinin artmakta olduğu bildirilmiştir (20).

### **2.1.3 KLİNİK SEYİR VE TANI**

Hastaların 1/3'ünde hastalık başlangıcından bir kaç hafta önce geçirilen bir üst solunum yolu enfeksiyonu, grip, gastroenterit ya da aşı öyküsü olduğu tanımlanmıştır.

NMO'da klinik genellikle akut olarak yerleşen, ağır optik nörit ve transvers miyelit atakları ile karakterizedir. Bunlar dışında beyin sapı bulgularıyla, ısrarlı bulantı, kusma veya hıçkırıkla başvuran vakalarda bildirilmiştir. Atak öncesi başağrısı, bulantı, uyuklama, ateş ve miyalji yakınmaları olabilmektedir. Ataklar ağır sekel bırakma eğilimindedir.

NMO hastalarının %10'unda monofazik form izlenmektedir. Monofazik form izlenen hastalarda kadın ve erkek oranı eşittir. Yineleyici seyir izlenen hastalarda ise başlangıç yaşı nisbeten daha geç olmakta ve kadınlar daha sıklıkla etkilenmektedir (21). Optik nörit ve transvers miyelit atakları eş zamanlı olabileceği gibi genellikle ardısıra olarak izlenmektedir (21,22,23). NMO hastalarında nadir örnekler dışında sekonder progresif bir seyir görülmemektedir (21,24).

Optik nörit, optik sinir ve kiazmanın etkilenen bölgesine göre tek taraflı ya da iki taraflı (eş zamanlı veya çok yakın zaman dilimi içerisinde olmak üzere) olarak

görülebilmektedir. Göz arkasında ağrı ile birlikte görme kaybı olur. NMO hastalarında optik koherans tomografi (OCT) ile ölçülen retinal lif tabakasının kalınlığı MS hastalarına göre daha ince bulunmuştur ve yineleyen ataklarla da retinal lif tabakasının giderek incelendiği gösterilmiştir (25).

Transvers miyelit ise, sıklıkla servikal ve dorsal omurilik segmentlerini etkiler. Genellikle üç veya daha fazla vertebral segmentini etkileyen uzun geniş transvers miyelit izlenmektedir. NMO hastaları için tipik olduğu belirtilen bulantı-kusma, hıçkırık, solunum yetmezliği tabloları üst servikal bölgeyi tutup beyin sapına uzanan transvers miyelit ataklarında izlenir. NMO'da genellikle tetrapleji ve parapleji, simetrik duysal tutulum, sfinkter disfonksiyonu, ağrı ve paroksizmal tonik spasmların görüldüğü komplet transvers miyelit izlenir. NMO'da ataklar bir MS atağına göre daha ağır olabilir, ağır sekel bırakabilir ve spontan düzelme çok nadir izlenir.

Son dönemlerde NMO hastalarında posterior reversibl ensefalopati , hipotalamik disfonksiyon ve kognitif disfonksiyon görüldüğü bildirilmiştir (6,21,22,23,26).

Seropozitif ve seronegatif hastaların kliniklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda NMO Ig G antikoru pozitif olan hastalarda atak şiddetinin ve seyrinin daha ağır olduğu ve başlangıçta motor semptomların olması, erken tetraparezi gelişmesi, ilk yıl içerisinde birden fazla miyelit atağının olmasının kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (27).

#### **2.1.4 TANI KRİTERLERİ**

Wingerchuck ve ark. tarafından 1999 yılında NMO tanı kriterleri önerilmiş olup 2006 yılında yine aynı grup tarafından tanı kriterleri geliştirilmiştir (21). Bu kriterlere göre NMO tanısı optik nörit ve miyelit kliniği olan hastalarda; spinal manyetik rezonans görüntülemesinde 3 vertebra aralığını aşan lezyon, normal veya MS için atipik olan beyin MRG ve NMO IgG seropozitifliği olarak tanımlanmış olan üç destekleyici kriterden en

az ikisinin varlığı ile konur (22) (Tablo 1). 2007 yılında NMO tanı kriterlerini doldurmayan ancak, NMO Ig G antikoru ile ilişkili klinik sendromları tanımlamak üzere "NMO spectrum disorders" (NMOSD) terimi literatüre girmiştir (23). NMOSD tanımı, literatürde birçok farklı klinik durumu tanımlamak için kullanılsa da net bir tanımlaması günümüze kadar bulunmamaktaydı. 2015 yılında The International Panel for NMO Diagnosis tarafından güncellenmiş tanı kriterleri yayınlanmıştır. Bu tanı kriterleriyle; 2006 kriterleri ile NMO tanısı alamayan ancak NMOSD tanısıyla izlenen, NMO Ig G otoantikoruyla ilişkili olan, takip ve tedavi olarak NMO'dan farklı olmayan klinikler birleştirilerek tanı kriterleri NMOSD başlığı altında toplanmıştır. NMOSD hastaları; 1-"AQP4 antikor pozitifliği saptanan" ("seropozitif NMOSD") ve 2- "AQP4 antikoru negatif olan ("seronegatif NMOSD") ya da bilinmeyen" olmak üzere 2 grupta ele alınmıştır (28) (Tablo 2).

**Tablo 1: 2006 Nöromiyelitis Optica tanı kriterleri (22)**

<b>Mutlak kriterler:</b>	1-Optik nörit 2-Akut miyelit
<b>Destekleyici bulgular (3 bulgudan en az 2 si olmalıdır)</b>	1-3 vertebra seviyesini aşan spinal kord lezyonu 2-MS radyolojik kriterlerini karşılamayan ve ya normal beyin MRG bulguları 3-AQP4 seropozitifliği

**Tablo 2: The International Panel for NMO Diagnosis 2015 kriterleri (28)**

<p><b>Anti-AQP4-IgG pozitifliği saptanan NMOSD için tanı kriterleri</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- En az bir adet karakteristik çekirdek klinik olması</li><li>2- AQP4-IgG antikor pozitifliği (hücre bazlı yöntem önerilmektedir)</li><li>3- Kliniği açıklayabilecek diğer hastalıkların dışlanması</li></ol>
<p><b>Anti-AQP4-IgG antikoru negatif olan yada bilinmeyen NMOSD için tanı kriterleri:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Bir yada daha fazla atağa bağlı gelişmiş olan en az iki farklı karakteristik çekirdek klinik olması ve şu gereklilikleri karşılaması: a. En az 1 çekirdek klinik ;optik nörit, LETM ya da area postrema sendromu olmalı b. İki yada daha fazla çekirdek klinik olmalı (mekanda yayılım ) c. Destekleyici MRG kriterlerini karşılamalı</li><li>2- En sensitif yöntemle AQP4-IgG negatif saptanması yada test sonucunun bilinmiyor olması</li><li>3- Kliniği açıklayabilecek diğer hastalıkların dışlanması</li></ol>
<p><b>Karakteristik çekirdek klinikler:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Optik nörit</li><li>2- Akut miyelit</li><li>3- Area postrema sendromu: açıklanamayan aşırı hıçkırık, bulantı yada kusma atakları</li><li>4- Akut beyin sapı sendromu</li><li>5- Semptomatik narkolepsi yada NMOSD tipik diensefalik MRG lezyonlarıyla birlikte akut diensefalik klinik sendrom</li><li>6- NMOSD tipik beyin lezyonlarıyla semptomatik serebral sendrom</li></ol>
<p><b>Destekleyici MRG bulguları:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Akut optik nörit: beyin MRG'nin (a) normal olması yada sadece nonspesifik ak madde lezyonları içermesi, yada (b) optik sinir MRG'nde optik sinirin &gt;1/2'sinde yada optik kiazmada T2 hiperintens lezyon olması yada T1 ağırlıklı kontrastlı incelemelerde kontrast tutması</li><li>2- Akut miyelit: spinal MRG'de üç vertebra segmentini aşan lezyon saptanması (LETM) yada miyelit atağı bilinen hastada 3 vertebra segmentini aşan fokal spinal kord atrofi izlenmesi</li><li>3- Area postrema sendromu: ilişkili dorsal medulla, area postrema lezyonlarının izlenmesi</li><li>4- Akut beyin sapı sendromu: ilişkili periependimal beyin sapı lezyonlarının saptanması</li></ol>

## **2.1.5 TANIDA KULLANILAN TETKİKLER**

### **2.1.5.1 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME**

NMO 2006 tanı kriterlerindeki iki madde kranyal ve spinal MRG incelemelerine dayanmaktadır. 2015 tanı kriterlerinde de NMOSD tanısı için MRG destekleyici



görüntüleme bulguları önemli bir yer tutmaktadır (28). NMO' da %60 hastada nonspesifik ak madde lezyonları zaman içerisinde gelişebileceği saptanmış ve yaklaşık %10 hastada MS'in radyolojik kriterlerini karşılar nitelikte lezyonlar gelişebileceği bildirilmiştir (29).

NMO'da korpus kallosum eksenini takip eden, lineer, akut dönemde ödemi de olabilen lezyonlar gelişebilmektedir (30). Hastaların %10'unda diensefalik lezyonlar görülebilmektedir (29). Ayrıca AQP4'ten zengin olan hipotalamus, 4. ventrikül çevresi veya periakuaduktal beyinsapı bölgesi gibi bölgelerde görülen lezyonlar NMO hastaları için spesifiktir ve bazen lezyonlar serebral ak madde ve serebelluma doğru da yayılım gösterirler. Akut dönemde kranyal lezyonlar ödemli görünebilir, kontrast tutabilirler ve diffüzyon kısıtlılığı gösterebilirler. Kronik dönemde ise lezyonlar küçülmekte hatta kaybolabilmektedir (29).

Optik sinirde sinir boyutunun  $>1/2$ 'sini aşan kontrast tutan lezyonlar ve kızmada kontrast tutulumu gözlenebilir. NMO'da 3 ya da daha fazla vertebra segmentini aşan ve tipik olarak santralde yerleşen LETM izlenir. Lezyonlarda görülebilen heterojen T2 sinyali kavitasyon ve nekrozun varlığını düşündürür ve zamanla yerini devam eden T2 sinyal artışına ve/veya kord atrofisine bırakır. Miyelit atağı varlığında spinal görüntülemenin erken dönemde yapılması lezyonun daha sonra küçülebilmesi hatta kaybolabilmesi nedeniyle önemlidir (29).

### **2.1.5.2 BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS)**

NMO hastalarında, özellikle ciddi miyelit ataklarında BOS'daki inflamasyon belirgin olabilir ve hücre sayısı 50'nin üzerinde bulunabilir ve polimorf nüveli lökositler görülebilir, protein artmış olabilir (21,31). NMO hastalarında oligoklonal bant pozitifliği olguların yaklaşık %20-30'unda görülür ve geçici olabilir (21,31).

### 2.1.5.3 OTOANTİKORLAR

2004 yılında, Lennon ve arkadaşları fare beyinde indirekt immünfloresans yöntemi ile damar çeperlerine ve pial yüzeylere karakteristik bir doku bağlanma paterni gösteren spesifik bir antikor tanımlamışlar ve bunu NMO IgG olarak adlandırmışlardır (2). Bir yıl sonra NMO IgG antikorunun hedef antijeninin santral sinir sistemindeki (SSS) su kanalı molekülü olan AQP4 olduğu gösterilmiştir (3).

AQP4'ün SSS'de yoğun bir şekilde bulunduğu alanlar spinal kordda gri madde, periventriküler alanlar ve periaquaduktal alanlardır (3). Ayrıca, supraoptik nukleus gibi osmosensörel alanlarda da bulunmaktadır. AQP4, santral sinir sistemi astrositleri dışında böbrekte, havayollarında, midede, kolonda ve iskelet kaslarında da bulunmaktadır.

Anti-AQP4 antikoru birçok farklı yöntemle bakılabilmektedir. Bunlardan sensitivitesi en yüksek olan hücre bazlı yöntemdir. 2015 tanı kriterlerinde de hücre bazlı yöntemin kullanılması tavsiye edilmiştir (28). İndirekt immünfloresans yöntemi damar çeperi ve pial yüzeylerde hasta serumunda yer alan Ig G'nin bağlandığının gösterilmesi esasına dayanır ve en yaygın kullanılan yöntemdir.

Çalışmalarda anti-AQP4 antikorlarının spesifitesinin çok iyi olduğu (%91) ancak düşük sensitivitesi (%58) olduğu bildirilmiştir (32,33,34). NMO hastalarında atak sonrası ilk dört günde BOS'da glial fibriler asidik protein (GFAP) düzeyleri MS hastaları ile karşılaştırıldığında, belirgin olarak yüksek bulunmuştur ve bu nedenle anti-AQP4 antikoru negatif saptanan NMO hastalarında gelecek vadede diagnostik ve prognostik bir marker olabileceği düşünülmüştür (35).

NMO hastalarından klinik ve serolojik olarak diğer otoimmün hastalıklar daha sık görülür. Sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu gibi hastalıklar (36) veya otoimmün tiroidit, tip 1 diyabet, çölyak hastalığı ve myasthenia gravis (MG) gibi

(36,37,38) hastalıklar eşlik edebilmektedir. Antinükleer antikorlar en sık olmak üzere, çölyak hastalığı ile ilişkili antikorlar ve antifosfolipid antikorların da NMOSD'da görüldüğü bildirilmiştir (36,39). NMO hastalarında myasthenia gravis de beklenenden daha sık görülmektedir (38,40).

AQP4 seronegatif olan karakteristik NMO kliniği izlenen küçük bir hasta grubunda serum miyelin oligodendrosit glikoproteinine (MOG) karşı antikor saptandığı bildirilmiştir. MOG antikoru pozitif olan hastalarda başlangıç yaşının daha erken olduğu ve seyrin daha ılımlı olabileceği bildirilmiştir (41,42). Bazı hastalarında MOG pozitifliğinin saptanması, AQP4 seronegatif olan hasta grubunda yeni biyomarkerlerin saptanabileceğini düşündürmektedir.

### **2.1.6 İMMÜNOPATOGENEZ**

In vitro çalışmalar, normal fare beyinde NMO IgG'nin selektif olarak astrositik ayaklardaki AQP4'e bağlandığını göstermektedir (43). Yapılan in vitro çalışmalar, NMO IgG'nin AQP4'e bağlanması ile birçok patojenik mekanizmanın başladığını göstermektedir.

Astrositlere bağlanan NMO IgG'nin astrosit/endotelyal bariyerin geçirgenliğini artırdığı bildirilmiştir (44). Anti-AQP4 antikoru pozitif hasta serumunun, in vitro olarak fare astrositlerinde nekroza yol açtığını bildirilmiştir (45). Başka bir çalışmada, NMO IgG'nin AQP4 eksprese eden hücrelerle kompleman varlığında bağlanması ile klasik kompleman kaskadının aktive olduğu ve membran hasarına yol açtığı bildirilmiştir (44). Anti-AQP4 antikorlarının sitotoksitesi ancak kompleman varlığında gözlenmektedir ve bu sitotoksitenin NMO gelişiminde ana mekanizma olduğu düşünülmektedir.

Anti-AQP4 antikorunun etkisinin neden sadece SSS'ne sınırlı olduğu ve neden periferik organlarda görülmediği henüz bilinmemektedir. Ayrıca periferde dolaşan

Anti-AQP4 antikorunun nasıl SSS'ye girdiği de bilinmemektedir. NMO hayvan modellerinde NMO IgG'nin patojenik olabilmesi için önce inflamasyonla kan beyin bariyerinin yıkılması gerekmektedir (46). Varrin-Doyer ve arkadaşları tarafından NMO patogenezinde adaptif humoral ve hücreli immün yanıtta AQP4 spesifik T hücrelerinin potansiyel rolü olduğu gösterilmiştir (47). NMO atağı sırasında plazmablastların çoğaldığı; IL-6 ile de yaşam sürelerinin arttığı ve AQP4 antikor sekresyonlarının arttığı izlenmiştir (48). NMO'da aktif lezyonlarda ödem, lökositik infiltrasyon belirgindir ve hem polimorf hem de mononükleer hücreler görülür. AQP4'ün eksprese olduğu bölgelerde kan damarlarının etrafında immün kompleksler gözlenir (49). Kronik NMO lezyonları ise astrogliozis, kavitasyon ve atrofi ile karakterizedir (50). NMO lezyonlarında remiyelinizasyon MS'e göre daha nadirdir.

Popescu ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada NMO'da kortikal demiyelinizasyonun olmadığını bildirmişler ve NMO'da sekonder progresif seyirin görülmemesinin bununla açıklanabileceğini; ayrıca da NMO hastalarında görülen kognitif bozukluk ve kortikal nörogörüntülemelerde görülen anormalliklerin kortikal demiyelinizasyona bağlı olamayacağı bildirilmişlerdir (51).

### **2.1.7 TEDAVİ**

NMO hastalığında ataklar ciddi özürülük bırakabileceği için hızlı ve agresif bir biçimde tedavi edilmesi önemlidir. Ataklarda öncelikle 1gr/gün intravenöz metilprednisolon (IVMP) tedavisinin 5 ile 10 gün süre ile verilmelidir. IVMP tedavisi sonrası oral prednison (1mg/kg) ile bir ay devam edilip, doz kademeli azaltılarak 6-12 ay içerisinde kesilmelidir. IVMP tedavisine yanıt alınamayan olgularda 5-7 seans plazmaferez ile yanıt alınabilir (52).

NMO hastalarında atakların çok hızlı yerleşip ağır sekel bıraktığı düşünülürse koruyucu tedavinin erken başlanması önemlidir. NMO vaka sayısının azlığı nedeniyle

NMO tedavisi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar yoktur ve tedaviler vaka serilerine dayanmaktadır. Antikor aracılı mekanizmalar göz önünde tutulduğunda immünsüpresan tedaviler akla yatkın gibi görünmektedir.

Steroid tedavisinin birden kesilmesi ile tekrar atak geçirme ve kötüleşme riskleri olduğu izlenmesi nedeniyle NMO hastalarında kortikosteroid tedavi aniden kesilmemelidir. Genel uygulanan tedavi protokolleri kortikosteroidlerle remisyon sağlandıktan sonra uygun bir immünsüpresan ilaç başlanması ve bu ilaç etkinliğini kazanana kadar kortikosteroidlerin 3-6 ay daha devam edilmesi şeklindedir.

Konvansiyonel MS ilaçlarının NMO'yu kötüleştirdiği bilinmektedir. Interferon B tedavisinin NMO'da ciddi ataklara yol açması nedeni ile kullanımı kontrendikedir ve yapılan çalışmalarda bu hastalarda antikor seviyelerinin sıklıkla yükseldiği izlenmiştir (53,54,55). Natalizumab ve fingolimodun da hastalığı kötüleştirdiğine dair olgular bildirilmiştir (56,57,58).

Azathiopirinin yıllık atak sıklığını %76 oranında azalttığı saptanmıştır (59). Uzun zamandan beri atakların önlenmesinde ilk tercih edilen ajandır. İlaç etkinliğinin takibi ortalama korpüsküler hacim düzeyinin artışı ile yapılabilir. Mikofenolat mofetil, T ve B lenfositlerinin klonal ekspansiyonunu ve proliferasyonunu bloke eden immünsüpresif bir ajandır. NMO tedavisinde ise azathiopirini tolere edemeyen hastalarda kullanılacak bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. 2000 mg/gün dozunun kullanılması ile atak sıklığının azaldığı gösterilmiştir (60). Rituximab, anti-CD20 monoklonal antikorudur. Diğer ilaçlarla yanıt alınamayan olgularda yararlı olduğunu bildiren vaka serileri mevcuttur (61,62). Mitoksantronun refrakter vakalarda rolü olduğunu gösteren iki vaka serisi mevcuttur (63,64). Siklofosfamid, hem T hücrelerinin hem de B hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyen immünsüpresif bir ilaçtır. Siklofosfamidin ayda bir 7-25 mg/kg dozunda, 6 ay süre ile verilmesi önerilmektedir. Tedavi sırasında hemorajik sistit gelişmesini önlemek için profilaktik ürometiksan verilmelidir. Metotreksat ilk basamak

tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Etkisi daha hızlı başlar ancak etkin doz aralığı çok geniş olabilir. Tedavi sırasında folat takviyesi verilmelidir. IVIG tedavisinin NMO'da etkin olduğuna yönelik bildirilmiş vaka serileri mevcuttur. Bu nedenle yan etki profili de göz önüne alındığında; IVIG hem akut, hem de koruyucu tedavi de güvenle kullanılabilir potansiyel bir ilaç olarak görülmektedir (65,66,67). Siklosporin, takrolimus, uzun süreli oral steroidler veya aylık plazmaferez diğer tedavi seçenekleri arasındadır.

Yineleyici NMO'da profilaktik tedavinin ne kadar süre uygulanması gerektiği ve ataksız hastalarda ne zaman kesilebileceğine dair kesinleşmiş bir bilgi yoktur. Tek bir atağı olan ve NMO IgG pozitif olan vakalarda 5 yıl ataksızlık sağlanıncaya kadar immünsüpresif tedavinin devamı önerilmektedir (68).

## **2.2 KOGNİTİF İŞLEVLER**

Kognitif ve davranışsal alan, yapısal temelleri geri dönüşlü olarak birbiri ile bağlantılı kortikal üst merkezler etrafında organize olmuş, kısmen örtüşen, geniş boyutlu şebekelerdir (69). İnsan beyninde en az 5 tane geniş boyutlu şebeke tanımlanabilir (70,71,72)

1-Sağ hemisfer baskın mekansal dikkat şebekesi. Üst merkezleri; dorsal posterior korteks, frontal göz alanı ve singulat girus.

2-Sol hemisfer baskın dil şebekesi. Üst merkezler; Wernicke ve Broca alanları.

3-Bellek emosyon şebekesi. Üst merkezler; hippocampo-entorhinal alanlar ve amigdala

4- Yürütücü işlev-sosyal davranış şebekesi. Üst merkezler; lateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks ve posterior parietal korteks.

5- Yüz ve nesne tanıma şebekesi. Üst merkezler; lateral temporal ve temporapolar korteks.

### **2.2.1 BELLEK**

Bellek terimi geçmiş deneyimlerin anımsanması ile ilgili çeşitli faktörleri içeren bir genellemedir. Yeni bilginin öğrenilmesi süreci, o bilginin belleğe kaydedilmesi sürecini de başlatır. Bellek, yeni öğrenilenlerin kaydedilmesi ve depolanmasından başka, uzun ya da kısa bir süre saklanması, istenildiği zaman ulaşılması ve hatırlanması sürecini de içerir (73,74). Belleğin içeriğine göre oluşturulmuş terimler; epizodik bellek, semantik bellek, ifade edilir bellek, açık bellek, örtük bellek, prosedürel bellek, hazırlama ve koşullamadır (72).

Bilginin sistemde tutulduğu süreye göre kısa süreli bellek (KSB) ve uzun süreli bellekten (USB); bilginin bilinçli yada bilinçsiz kaydedilmesinden söz ediyorsak açık veya örtük bellekten bahsedilir. Eğer bilgi olayın zamansal boyutu hakkındaysa epizodik bellek, genel geçer bilgilerse semantik bellek denmektedir. Eğer uzun süreli belleğe kaydedilmiş bilgilerden son zamanlarda kaydedilenler kastediliyorsa yakın bellekten, çok daha önce kaydedilmiş olanları kastediliyorsa uzak bellekten bahsedilmiş olunur.

Limbik lezyonlar, uzun süreli belleğin seçici olarak etkilenirken, frontal lob lezyonlarında çalışma belleği seçici olarak etkilenir (72). Çalışma belleğinden özellikle dorsolateral prefrontal korteksin sorumlu olduğunu gösterilmiştir (75,76). Limbik sistemin içerisindeki Papez döngüsü bilginin uzun süreli belleğe aktarılmasında (77), amigdaloid döngü emosyonel işlemeyle ilgilidir. Bilginin assosiasyon korteksi boyunca depolandığı ama limbik sistemin de depolanma ve belki de geri çağırma sırasında bu bilgiyi bağlamada kritik rolü olduğu düşüncesi yaygındır (72).

Çalışma belleği, bilginin geçici bir süreliğine diğer zor görevlerle başa çıkmak için depolanmasıdır (78). Çalışma belleği, daha çok frontoparietal ağın kontrolü altında bir dikkat işlevi iken; uzun süreli bellek, limbik ağın kontrolü altındadır. Çalışma belleği şu üç unsurdan oluşmaktadır. 1- Sözel materyalin zihinden tekrarlanması için fonolojik/artikülatör döngü. 2- Görsel materyalin zihinden tekrarlanması için görsel çizgi mekansal eskiz defteri. 3- Bu iki sistemi kontrol ederek kullanacak merkezi yürütücü sistem. Çalışma belleğinden dorsolateral prefrontal korteksin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Mekansal ve mekansal olmayan çalışma belleğine de dorsolateral ve ventrolateral prefrontal korteks katkıda bulunur.

### **2.2.2 DİKKAT**

Bilincin tam olarak açık olduğu durumda düşünce, algılama, kavrama gibi zihinsel yetileri başka uyaranları dışlayarak belirli bir uyaran üzerine yoğunlaştırma gücüdür. Dikkatle ilgili süreçler; uyarılma, seçici dikkat, sürdürülen dikkat ve bölünmüş dikkati içerir (79).

Odaklanma, sürdürülen dikkat ve dikkati yönlendirmekten oluşan üçlü bir organizasyon mekanizması gibi değerlendirildiğinde, seçici dikkat, dikkati odaklanmanın bir parçası olarak düşünülmektedir. Zaman içinde odaklanmayı devam ettirme yetisine sürdürülen dikkat adı verilir. Öne sürülen dikkat modellerinin ortak yanı; kortikal ve subkortikal yapılar arasında bir etkileşim olduğunu ve bazal ganglionlar, talamus ve frontal loblar arasındaki yolların komplike işlevsel bir sistem oluşturduğunu ileri sürmeleridir. Frontal loblar talamus aracılığı ile hem retiküler sistemi etkiler hem de retiküler sistemden etkilenir. Retiküler sistem uyanıklığın düzeyini belirleme, hazır olma, dikkati sürdürme ve uyanıklığı devam ettirme için katkı sağlar. Limbik sistemde özellikle anterior singulat girus dikkat süreçleri ve motivasyon ile ilişkilidir. Limbik sistem, retiküler aktive edici sistem ve hipotalamus kaynaklı subkortikal etkiler, dikkatin kontrolü için gerekli olan sistemi oluştururlar. Orbital prefrontal korteks, hem limbik



sistemden hem de hipotalamustan kaynaklanan impulsların düzenleyicisi olarak görülmektedir.

### **2.2.3 VİZYOSPASYAL YETENEKLER**

Görsel ve konstruksiyonel yetenekler oluşum ve etkileşimleri açısından bütün olup, sağ hemisfer parietal lobda yer alırlar. Görsel uyarının ne olduğu, nerede olduğu, rengi, derinliği, hareketi ve formu ile ilişkili olan bilgileri, talamustan (lateral genikulat nucleus) başlayan, inferior temporal kortekse veya ventral intraparietal, medial superior temporal ve parietal bölgeye projekte olan yollar sağlar. Konstruksiyon fonksiyonu, uzay-mekan ilişkilerinin anlaşılması ve bunun motor beceri ile bütünleşmesinden oluşur. Sağ hemisferin posterior kısımları, özellikle vizyospasyal algı ve konstruksiyon yetisi ile ilgilidir.

### **2.2.4 YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER**

Yürütücü işlevler, hedefe yönelik kompleks davranışlar, çevresel değişiklik veya taleplere uyum için gerekli kognitif yeteneklerdir. Birçok kognitif işlevin işletilmesi gerektiği durumlarda, performansı optimize eden mekanizmalardır. Yeni hareket planları geliştirilmesi ve uygun yanıt dizelerinin seçilip zamanlamasının yapılmasını yürütücü işlevler sağlar.

Alt işlevleri arasında, kısa süreli belleğin güçlendirilmesi, çalışma belleği, dikkat kaynaklarının yöneltilmesi, uygunsuz yanıtların inhibisyonu ve affektif ya da motivasyonel duruma göre davranışın denetlenmesi yer almaktadır. Yürütücü işlev bozuklukları ve çalışma belleği bozuklukları dorsolateral prefrontal korteks hasarlarında daha sık izlenirken; sosyal davranış bozuklukları orbitofrontal ve komşu medial frontal korteks lezyonları sonrası daha sık görülür (80).

### 2.2.5 İNHİBİSYON

Bir nöral yapının ya da sistemin diğere bir yapının ya da sistemin aktivitesini sona erdirmesi olayına nöral inhibisyon denir. Limbik sistem, medial temporal lob, singulat girus ve ön beyin yolakları inhibisyona katkı sağlayan merkezlerdir. Luria'nın modeli temel alındığında, hem kaudat hem de hipokampus uygunsuz uyarana yanıtın inhibisyonunda rol oynamaktadır.

### 2.2.6 FRONTAL SUBKORTİKAL DEVRELER

Frontal subkortikal devreler frontal korteksin işlevsel bölgelerini, bazal gangliyonlar ve talamusla birleştirir. İşlev veya kortikal konumlarına göre isimlendirilen beş devre mevcuttur (81): 1. Motor, 2. Okülomotor, 3. Dorsolateral prefrontal, 4. Lateral orbitofrontal, 5. Anterior singulat. Her devre, frontal lob, striatum, globus pallidus, substansia nigra ve talamusu içeren aynı üye yapılardan oluşur.

Bu devreler, bilgiyi geniş alana yayılmış, kortikal bölgelerden, talamokortikal hedeflere yöneltirler. Bu hedeflerin hepsi davranışlar/kognitif kontrol görevleriyle tutarlı olarak prefrontal kortekstedirler. İkinci olarak, bu devreleri işaretleyen davranışlar, yolaklarının üzerinde birçok noktada oluşacak lezyonlar ile tekrar oluşturulabilirler. Örneğin, belli vizyospasyal ödevleri uygulayabilme yeteneği dorsolateral prefrontal korteksin bütünlüğüne bağlıdır. Ama aynı ödevler dorsofrontal devredeki kaudat ve mediodorsal talamik çekirdek lezyonlarında da bozulabilir (82,83). Üç frontal devre yönetici kontrolle özellikle ilişkilidir: Dorsolateral prefrontal devre, orbitofrontal devre, anterior singulat devre (84).

Dorsolateral prefrontal devre, frontal lobların dorsolateral konveksitesinde yer alır. Parietal ve temporal korteksten bilgi alır ve mekansal ve zamansal bilgiye erişim sağlar. Lezyonlarında hedef seçimi, planlama, sıralama, cevap seti oluşturma, set

değiştirme, sözel ve mekansal çalışma belleği, içgörü ve kendinin farkındalığı gibi birçok yüksek kortikal işlev bozulur (85).

Orbitofrontal korteks terimi frontal lobların bütün ventral yüzeylerini tanımlamak üzere kullanılır. Orbitofrontal devre, amigdala ve temporal kutuplardaki limbik merkezlerden girdiler aldığı gibi oksipital ve temporal loblardaki görme ve işitme alanlarından da girdiler alır. Viseral ve emosyonel durumların kognisyon ve sosyal davranış ile entegrasyonunda ve uygunsuz davranışsal tepkilerin inhibisyonunda kritik bir rol oynar (86).

Anterior singulat devreye dahil olduğu düşünülen frontal alanlar daha çok medial yerleşimlidir. Anterior singulat devre girdilerini hipokampus, amigdala ve paralimbik korteksten alır. Anterior singulat içgörü ve hata düzeltme için önemlidir (87).

## **2.2.7 KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞUNDA SEMPTOMATİK TEDAVİLER**

Kognitif fonksiyon bozukluğu için ise onay almış her hangi bir ilaç bulunmamaktadır. Farmakolojik olarak eşlik eden depresyonun çeşitli antiadepresan ilaçlarla tedavisi yapılmaktadır. Non-farmakolojik olarak, kognitif rehabilitasyon ve psikoterapi tedavileri uygulanmaktadır. Kognitif rehabilitasyon önceleri çok önemsenmesede olumlu sonuçların bildirilmeye başlamasıyla günümüzde giderek önem kazanmaktadır (88). Kognitif rehabilitasyon programlarında psikoterapi, konuşma terapisi, meslek terapileri ve kognitif terapi yaklaşımları birlikte ele alınmakta; becerilerin geliştirilmesi, günün planlanması, dikkatin yoğunlaştırılabilmesi, iş ortamının düzenlenmesi, ailenin eğitimi, yardımcı cihazlar gibi yaklaşımlar bulunmaktadır (89).

## 2.3 NMO VE KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞU

İlk olarak 2008 yılında Blanc F. ve arkadaşları tarafından 30 MS olgusu, 30 NMO olgusu ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada NMO hastalarında %56,7 oranında kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Ön planda etkilenen fonksiyonların MS hastalarından çok farklı olmamak üzere dikkat, yürütücü işlevler, bilgi işleme hızı, bellek olduğu saptanmıştır (6).

Yu ve arkadaşları tarafından 2006 ve 2008 yıllarında yapılan çalışmalarda spinal ve kranyal MRG incelemelerinde lezyon izlenmeyen hastalarda da spinal ak maddedeki traktuslarda ve optik sinirlerde mikroskobik hasar gelişmiş olduğu diffüzyon tensör görüntüleme (DTI) incelemeleri yapılarak gösterilmiştir (90,91).

Klinik pratikte NMO hastalarında kranyal MRG'de patoloji olmasa da kognitif fonksiyon bozukluğu geliştiği dikkati çekmektedir. Dian He ve arkadaşları tarafından kranyal MRG incelemesinde patoloji saptanmayan ancak kognitif fonksiyon bozukluğu olan NMO hastalarında beynin fokal bazı bölgelerinde mikroskobik hasar olabileceği düşünülerek yapılan çalışmada akut atak döneminde olan kranyal MRG incelemesinde patoloji saptanmayan 21 NMO hastası ve 21 kontrol grubu alınmış ve hastalara nöropsikolojik test yapıldıktan sonra DTI incelemeleri yapılmış ve fraksiyonel anizotropi (FA), mean diffusivity (MD) parametrelerinin haritası çıkarılmıştır. Çalışmada beyin MRG'de patoloji olmayan NMO hastalarında ön planda dikkat, bilgi işleme hızı ve kısa süreli belleğin bozuk olduğu saptanmıştır. Nöropsikolojik testlerde düşük skorlar ile korpus kallozumun lokal alanlarının FA, MD değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmış ve rutin beyin MRG incelemesi normal olsa bile mikroskobik etkilenme ile KFB ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. NMO hastalarında özellikle korpus kallozumun genu, splenium, gövde bölümleri, medial frontal korteks (MFC) ve anterior singulat korteksde mikroskobik etkilenme ile kognitif fonksiyon bozukluğu bağlantılı bulunmuştur. Bu nedenle mikroskobik hasarın NMO hastalarındaki kognitif fonksiyon bozukluğunda belki

de çok önemli bir rolü olduğu düşünülmüştür (92). Akut atak sonrası hastalar alınarak yapılan bu çalışma; ataktan sonra izlenen bu mikroskobik etkilenmeyi geri dönüştürmek ve kognitif fonksiyon bozukluğu gelişimini engellemeye yönelik koruyucu tedaviler geliştirmek üzerine yol gösterici olacaktır.

Saji E. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NMOSD hastalarında KFB %57 oranında bildirilmiştir. Hastalarda ön planda dikkat, sözel bellek, bilgi işleme hızı ve vizyospasyal işlevlerin etkilenmiş olduğu izlenmiştir. NMOSD hastalarında ileri yaşın KFB ile anlamlı bir ilişkisi olduğu izlenmiştir. Altı adet NMOSD hastasına otopsi yapılmış ve patolojik inceleme yapılmıştır. NMOSD hastalarının kortikal gri maddesi incelendiğinde gri maddede demiyelinizasyon olmadığı, kortikal ikinci katmanda nöronal kayıp olduğu, kortikal birinci katmanda AQP4 negatif astrositlerde nonlitik reaksiyon olduğu, ikinci katmanda masif mikroglia aktivasyonu olduğu ve meningeal inflamasyonun CD45RO pozitif T lenfositleri indüklediği izlenmiştir (93).

Vanotti S. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NMO hastalarında KFB %57,14 oranında saptanmıştır. Ön planda kelime akıcılığı, dikkat ve bellekte bozulma saptanmıştır. Kranyal MRG'de lezyon izlenen ve izlenmeyen hastalar arasında kognitif fonksiyon bozukluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (94).

Blanc F. ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan bir diğer çalışmada KFB %54 oranında saptanmıştır. Kranyal MRG incelemesi ile yapılan volümetrik incelemelerde, NMO hastalarında sağlıklı kontrollere göre global ve fokal ak madde volümünün azalmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca KFB olan NMO hastalarında; KFB olmayanlara göre global ak madde volümünün istatistiksel anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır. NMO hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gri madde volümünde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu çalışmada, NMO hastalarında ak maddede AQP4 immün reaktivitesinin en yüksek olduğu optik kiazma, optik sinir ve dördüncü ventrikül tavanı bölgelerinde kontrol grubuna göre atrofi izlenmiştir (8).

Kawahara ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bilgisayarlı dokunmatik ekran tipi test ve mini mental test kullanılarak NMO ve MS hastaları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada NMO hastalarında depresyon sıklığının MS hastalarına göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. Minimental test skorunun MS hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu; ancak NMO hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (95).

Kognitif fonksiyon bozukluğunun hastalığın yarattığı fiziksel özürllükten bağımsız olarak kişinin günlük yaşam aktivitelerini, sosyal yaşamını ve iş verimini etkileyen önemli bir unsur olduğu bilinmektedir. NMO hastalarında da kognitif etkilenme olduğu klinik pratikte dikkat çekse de kognitif etkilenmenin profilini ortaya koymak üzere yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

MS hastalarında kognitif disfonksiyona yönelik sayısız çalışma yapılmış ve ön planda dikkat, yürütücü işlevler ve vizyospasyal işlevlerin etkilendiği gösterilmiştir. NMO hastalarında da son yıllarda yapılmış olan az sayıdaki çalışmada kognitif fonksiyon bozukluğu sıklığı %56-57 civarında saptanmıştır. Hastalarda MS'e izlenen kognitif tutuluma benzer bir şekilde belirgin olarak subkortikal tipte bir kognitif disfonksiyon olduğu; bilgi işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevlerin ve bellek kusurunun olduğu dikkat çekmektedir (6). Türk toplumunda NMO hastalarında kognisyonu değerlendirmek üzere yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile Türk toplumunda NMO hastalarında kognitif durum tayini yaparak; kognitif fonksiyon bozukluğunun sıklığını ve kognitif bozuklukla ilişkili olabilecek etkenleri değerlendirmeyi amaçladık.

### **3. MATERYAL VE METOD**

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinden takip edilen Wingerchuck 2015 tanı kriterlerine göre NMOSD tanısı olan 22 hasta etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak;

hastaların yaş, cinsiyet bilgileri, eğitim düzeyleri, toplam hastalık süreleri, daha önce çalışılmış olan NMO Ig G antikor sonuçları, NMO dışında ek otoimmün ya da diğer hastalıkları olup olmadığı, kullanmakta olduğu tedaviler, kranyal ve spinal MRG bulguları ve nörolojik muayene bulguları (EDSS skoru ile birlikte) kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan otoimmün tiroidit tanısı olan hastaların tiroid hormon seviyeleri dosyadan kontrol edilmiş ve tiroid hormon seviyelerinin normal sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür. Hastaların rutin poliklinik takipleri sırasında uzman psikolog tarafından yapılmış olan BRB-N, ACE-R ve BDE nöropsikolojik testlerinin verileri alınarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

#### **Çalışmaya dahil olma kriterleri:**

- 1- 18-65 yaş arasında NMO tanılı hastalar
- 2- EDSS < 7 olması ve ağır görme kusuru, ağır işitme kusuru ve el hareketlerini kısıtlayan bir özür lülüğün olmaması,
- 3- Kognitif fonksiyonları etkileyebileceği için son iki ayda steroid tedavisi almamış olmak

#### **Çalışmadan dışlama kriterleri:**

- 1- Diğer nörolojik ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olması
- 2- Alkol ya da madde bağımlılığı öyküsü olması, olarak belirlenmiştir.

### **3.1 ÇALIŞMADA KULLANILAN NÖROPSİKOLOJİK TESTLER (NPT)**

Kognitif bozukluğu tespit etmenin en duyarlı yolu nöropsikolojik testler olsa da genellikle zaman alıcı ve pahalı olarak kabul edilmekte ve testlerinin çoğunun uzman tarafından yapılması gerektiği için klinik pratikte kullanımları sınırlı kalmaktadır.

Başka endikasyonlar için yaygın olarak kullanılan bir çok değerlendirme testi mevcuttur. En sık kullanılan nöropsikolojik testlerden olan mini mental test ve türevleri MS ile ilişkili kognitif bozukluğun tespitinde duyarsız bulunmuştur. Rao' nun kısa tekrarlanabilir bataryası (BRB-N) gibi kapsamlı testler demiyelinizan hastalık grubunda kognitif bozukluğu saptamada duyarlı bulunmuştur (96). MS ve NMO hastalarında yapılan kognisyon çalışmalarında çalışmalarda sıklıkla BRB-N testi kullanılmaktadır.

### **3.1.1 ADDENBROOK (ACE-R) KOGNİTİF MUAYENESİ**

Addenbrook kognitif muayenesi 2000 yılında Cambrige Üniversitesi ve Addenbrook hastanesi nöroloji kliniğinde hazırlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda testin eksiklikleri olduğu anlaşıl原因 olarak 2005 yılında revizyon yapılmıştır ve ACE-R olarak kullanılmaya başlanılmıştır (Ek 1). ACE-R; ortalama 16 dakikada uygulanabilen ve kısa mini mental testi de kapsayan bir testtir. Demanslara erken tanı koymak, ayırıcı tanıları yapmak ve hastaların takiplerini yapabilmek için düzenlenmiştir. ACE-R testinde; kognitif fonksiyonlar 5 alt skora ile toplamda 100 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Bu skorlar; dikkat ve oryantasyon (18 puan), bellek (26 puan), akıcılık (14 puan), dil (26 puan), görsel-mekansal işlevlerdir (16 puan). Yapılan güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları sonucunda demans hastaları için iki kesme değeri ortaya çıkmıştır; 88 puanın altındaki değerlerde % 94 sensitif, % 89 spesifik, 82 puanın altındaki değerlerde ise % 84 sensitif, % 100 spesifik olarak tespit edilmiştir.

Addenbrook kognitif muayenesinin standart nöropsikolojik testlerle yapılan karşılaştırmalarında oldukça iyi sonuçlar alınmıştır. ACE-R testinin diğer testler gibi uzun süreli eğitim ve tecrübe gerektirmemesi, ortalama 16 dakika sürmesi ve poliklinik şartlarında yapılabilmesi üstünlük sağlamaktadır (97).

ACE-R testi Türkçe geçerlilik çalışmasında, Türk toplumu için Alzheimer hastalığını normal sağlıklılarından ayırmak için 73 cut-off değeri ve 11 yıl üzeri eğitim



seviyesi için hafif kognitif bozukluk hastalarını normal sağlıklılarından ayırmak için 88 cut-off değeri belirlenmiştir (98).

### **3.1.2 KISA TEKRAR EDİLEBİLİR BATARYA ( BRB-N )**

BRB-N; Multiple Skleroz Kognitif Fonksiyon Çalışma Grubu tarafından, MS'de kognitif fonksiyonları değerlendirmek için geliştirilen; Rao ve ark. tarafından ise modifiye edilen beş adet testten oluşmaktadır (99,100).

MS ve diğer demiyelinizan hastalarda kognitif durumu değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir nöropsikolojik test bataryasıdır. Yapılan çalışmalar sonucu duyarlılığı %71, özgüllüğü %94 olarak bulunmuştur (101). Yaklaşık 30 dakika kadar sürmektedir.

**a) 10/36 Uzamsal Geri Çağırma Testi (10/36) (SPART):** Vizyospasyal öğrenme, çalışma belleği ve uzun süreli bellek değerlendirilir (102). Bu testte hastalar 6x6 damalı tahtada bulunan 10 adet çeşitli dairelere bakar. Daha sonra bu daireleri boş bir damalı tahtaya aynı yerlerine çizmeleri istenir. Bu uygulama 7 dakika ara ile 3 kere tekrarlanır ve hastanın hatırlaması istenir. Skor; bu 3 denemenin sonunda toplam olarak doğru çizilen dairelerin sayısıdır (Ek 2).

**b) Sembol Sayı Modaliteleri Testi (SDMT):** Dikkat, vizyospasyal bilgi işleme hızı ve çalışma belleği değerlendirilir (103). Hastalara üstte sembol altta ise rakam olan bir form ve formu incelemeleri için 90 saniye süre verilir. Daha sonra hastalara sadece semboller verilerek bunları numaralandırmaları istenir. 90 saniye sonundaki doğru numaralandırma sayısı skoru verir (Ek 3).

**c) Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT):** Bilgi işleme hızı, dikkati sürdürme ve çalışma belleğini ölçmektedir (104). Sensivite ve spesivitesi %65-74 oranında değişmektedir. Çalışmalarda PASAT 'ın dikkat, bilgi işleme hızı, mental aritmetik, çalışma belleği için gerekli olduğu belirtilmiş ve birçok kortikal alan ile ilişkisi gösterilmiştir (72). Hastalar bir kasede kaydedilmiş, belli sıradaki 61 numarayı dinler. Test sırasında bir ses kaydından tek tek rakamlar 3 ya da 2 saniye aralıklarla hastaya dinletilir. Hastadan her rakamı duyduğunda bir önceki rakamla olan toplamı söylemesi istenir. Maximum 60 doğru cevap vardır (Ek 4).

**d) Sözel Akıcılık Testi (WLG):** “Akıcılık” veya “Kategori adlandırma” adı verilen testler, karmaşık dikkat işlevinin değerlendirilmesinde kullanılır (105). Bizim çalışmamızda da kullanılan versiyon A'da hastadan hayvan ismi sayması, versiyon B'de ise sebze/meyve ismi sayması istenir. Hastadan 1 dakika boyunca belli bir kategoriden kelimeler söylemesi beklenilir. Normal bir insan, bir söylediği hayvan ismini tekrar söylemeden en az 20-22 hayvan adı sayabilir; bunu yaparken de 1 dakika içinde bir ya da en çok iki kez, 5 saniye duraklayabilmektedir. Ancak yürütücü işlev bozukluğu olan hastalar daha az sayıda hayvan ismi söyleyebilir, test esnasında daha uzun süreli duraksayabilir ve aynı ismi bir kaç defa tekrarlayabilir. Özellikle de başlarda hızla bir takım hayvan isimleri saydıktan sonra duraklayıp kalabilir ve örneğin ikinci 30 saniyede ancak bir kaç hayvan ismi daha söyleyebilirler (Ek 5).

**e) Seçici Hatırlama Testi (SRT):** Sözel bellek ve geri çağırma değerlendirilir. Değerlendirici listedeki 12 kelimeyi okur ve hastadan bu listedeki kelimeleri hafızasında tutması ve tekrar etmesi istenir. İkinci denemede hastaya sadece bir önceki denemede hatırlayamadığı kelimeler söylenir ve tüm listeyi söylemesi istenir. Bu işlem 6 defa tekrar edilir (Ek 6).

### 3.1.3 BECK DEPRESYON ENVANTERİ (BDE)

Duygudurum ve affekt değişiklikleri, klinik gözlem ve standart bazı ölçekler yardımıyla değerlendirilmektedir (106).

Beck ve arkadaşları 1961 yılında depresyon tanısının basit ve kısa sürede konmasına yardımcı olan ve günümüzde yaygın olarak kullanılan Beck depresyon envanterini yayınlamışlardır (107). BDE, depresyonu kapsamlı, geçerli ve güvenilir bir biçimde değerlendiren ve yaygın olarak kullanılan ölçeklerden biridir. Ölçek duygudurum, kötümserlik, başarısızlık hissi, doyumsuzluk, suçluluk duygusu, cezalandırılma duygusu, kendinden nefret etme, kendini suçlama, kendini cezalandırma arzusu, ağlama nöbetleri, sinirlilik, içedönüklük, kararsızlık, beden imgesi, çalışabilirliğin ketlenmesi, uyku bozuklukları, yorgunluk-bitkinlik, iştahın azalması, kilo kaybı, somatik yakınmalar, cinsel istek kaybı gibi 21 kategoriden oluşmaktadır. 21 kategorinin her biri için dört seçenek vardır. Hastadan uygulama günü de dahil son bir hafta içinde kişinin kendini nasıl hissettiğini en iyi ifade eden cümleyi seçerek işaretlemesi istenir. Her madde 0 ile 3 arasında puan alır. Alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Toplam puanın yüksek oluşu depresyon düzeyinin ya da şiddetinin yüksek oluşunu gösterir. On beş yaş üzerindeki kişilere uygulanabilir.

BDE Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında Türk toplumu için 17 ve üzeri skorların normalin üzerinde bir depresyona işaret ettiği belirlenmiş ve depresyonu belirleyen kesme noktası olarak alınabileceği saptanmıştır (108,109) (Ek 7).

#### **Tablo 3: BDE skorlarına göre depresyon şiddeti**

- **0-11 puan:** Depresyon yok
- **12-17 puan:** Hafif depresyon
- **18-29 puan:** Orta şiddetli depresyon
- **30-63 puan:** Şiddetli depresyon

### **3.2 GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ PUANI (Expanded Disability Status Scale, EDSS)**

EDSS MS hastaları ve demiyelinizan hastalıklarda, hastalık progresyonunun ve özürllülüğün değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. EDSS'de 0'dan 10'a kadar yarım ve bir puanlık aralıklarla skorlar verilir. Basamaklardan 0, normal nörolojik muayeneyi; 10, MS'e bağlı ölümü ifade eder. EDSS sekiz fonksiyonel sistemle (piramidal, serebellar, beyin sapı, duyu, barsak ve mesane, görsel ya da optik, serebral ya da mental ve diğer fonksiyonlar) ilişkili klinik bulgular, kendine bakabilme ve hastanın yürüyebilme yeteneğinin kombinasyonuna dayanır (Ek 8). MS'li hastalarda nörolojik özürllülüğün derecesini belirlemek için kullanılır.

**Skor 1-1.5:** Dizabilitenin olmadığını veya hafif anormal nörolojik bulguların olduğunu gösterir.

**Skor2-4.5:** Dizabilitenin artan derecelerini gösterir fakat yardımsız yürüyebilir.

**Skor 5-7.5:** Yürüme zorluğunun artan dereceleri gösterir.

**Skor 7.5-9.5:** Özbakımda bozulma, yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağlanacak ölçüde dizabiliteyi gösterir (110).

### **3.3 VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İSTATİKSEL İNCELEMELER**

Çalışmamızda BRB-N testi için Türk popülasyonuna ait normatif veriler kullanılmış; en az iki testte 5. persantilin altında performans gösteren olgularda kognitif fonksiyon bozukluğu olduğu, diğerlerinde olmadığı kabul edilmiştir (111,112).

BDE testi için Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında belirlenmiş kesme noktası olan 17 ve üzeri skor alan hastalarda normalin üzerinde bir depresyon olduğu, diğer olgularda depresyon olmadığı kabul edilmiştir (108,109).

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken IBM SPSS Statistics 20.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanılmıştır. İki bağımsız grup karşılaştırılırken nominal verilerin değerlendirilmesinde tüm beklenen değerler ikinin altında ise Fisher's exact test, tüm beklenen değerler iki ve üzerinde ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. İki bağımsız grup karşılaştırılırken ordinal verileri değerlendirmek ve normal dağılım göstermeyen iki değişken arasındaki doğrusal ilişkiyi test etmek için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Tanı testlerinin değerliğini ölçmek üzere ROC eğrisi analizi kullanılmıştır. Tüm istatistikler için anlamlılık düzeyi  $p \leq 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4.BULGULAR:

Çalışmamız 22 hastanın verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 23 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $42,86 \pm 10,98$  yıldır. Olguların 20'si (%90,9) kadın, 2'si (%9,1) erkektir. Olguların 17'si (%77,3) evli, 3'ü (%13,6) bekar, 2'si (%9,1) duldur. Eğitim süreleri 5 ile 15 yıl arasında değişmekte olup, ortalama eğitim süresi  $9,95 \pm 4,28$  yıldır (Tablo 4).

**Tablo 4: Demografik veriler**

	<b>Min-Max</b>	<b>Ortalama<math>\pm</math>SS</b>
Yaş	23-65	42,86 $\pm$ 10,98
Eğitim süresi	5-15	9,95 $\pm$ 4,28
	<b>n</b>	<b>%</b>
Kadın	20	90,9
Erkek	2	9,1
Evli	17	77,3
Bekar	3	13,6
Boşanmış	2	9,1

Hastalık süreleri 2 ile 25 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $8,54 \pm 6,19$  yıldır. Hastalık boyunca geçirilmiş atak sayısı 1 ile 21 arasında değişmekte olup, ortalama atak sayısı  $4,77 \pm 4,37$ 'dir. EDSS skorları 1 ile 6,5 arasında değişmekte olup, ortalaması  $3,45 \pm 1,70$ 'dir (Tablo 5).

Olguların %31,8'inde (n=7) NMO dışında ek otoimmün hastalık mevcutken, % 68,2'sinde (n=15) ek otoimmün hastalık bulunmamaktadır (Tablo 5). Olguların 5 tanesinde otoimmün tiroidit, 1 tanesinde de myastenia gravis, 1 tanesinde hem otoimmün tiroidit, antifosfolipid antikor sendromu ve Sjögren sendromu tanısı mevcuttu.

**Tablo 5: Klinik veriler**

	Min-Max	Ortalama±SS
Hastalık süresi	2-25	8,54±6,19
Toplam atak sayısı	1-21	4,77±4,37
EDSS	1-6,5	3,45±1,70
	VAR(%)	YOK(%)
Ek otoimmün hastalık	7 (%31,8)	15 (%68,2)

Olguların %81,8'inde (n:18) NMO Ig G antikor pozitif, %18,2'sinde (n:4) negatiftir (Tablo 6).

Olguların kranyal ve spinal MRG incelemeleri değerlendirildiği zaman 13 olgunun kranyal MRG incelemesinde patoloji saptanmamıştır. Sekiz olguda non spesifik ak madde lezyonları, 1 olguda periaquaduktal beyin sapı lezyonu izlenmiştir. Hastaları kranyal MRG'de patoloji olan ve olmayanlar olarak sınıflandırırsak; %40,9'unun (n=9) kranyal MRG incelemesinde patoloji bulunurken, %59,12'sinde (n=13) normal bulunmuştur. Üç hastada spinal MRG incelemesinin normal olduğu izlenmiş, 19 hastada ise geçirilmiş LETM ile uyumlu bulgular izlenmiştir (Tablo 6).

Çalışmada değerlendirilen 4 (%18,2) olguda monofazik form izlenirken, 18 (%81,8) olguda yineleyici form mevcuttur. Çalışmaya alınan hastaların nöropsikolojik testleri yapıldığı sırada almakta oldukları immunsupresif tedaviler incelendiğinde, 1 hasta mikofenolat mofetil, 1 hasta siklofosamid, 1 hasta rituximab ve 19 hastada azatioprin kullanmaktaydı (Tablo 6).

**Tablo 6 :Olguların klinik, radyolojik, serolojik bulguları ve etkilenen nöropsikolojik testler**

Olgu	Beyin MRG	Servikal MRG	NMO Ig G	Hastalık formu*	5. persantil altında olan testler**	Tedavi	BDE
1	NS	LETM	+	1		AZA	8
2	NS	LETM	+	2	2,3,4	MM	20
3	NS	LETM	+	1		AZA	26
4	N	N	+	1		AZA	21
5	A	LETM	+	1		AZA	13
6	NS	LETM	+	1	1,3	AZA	35
7	N	LETM	+	2	2,3,4,5	AZA	23
8	NS	LETM	+	1	2,3,5	AZA,SSRI	15
9	N	LETM	+	1	2	AZA,OCZ	9
10	N	LETM	+	1		AZA	14
11	N	LETM	+	1	2,3	AZA,GBP	23
12	NS	LETM	+	1	1,2	SFM	18
13	N	LETM	+	1		AZA	22
14	N	N	+	1	3,4,5	AZA	30
15	NS	LETM	+	1	2,3,4	AZA,PGB CBZ,BKF	7
16	NS	LETM	+	1	1,3	RTX, CBZ	31
17	N	N	+	2		AZA	6
18	N	LETM	+	2	1,5	AZA,BKF PGB	29
19	N	LETM	-	1		AZA	5
20	N	LETM	-	1		AZA	2
21	N	LETM	-	1		AZA	7
22	N	LETM	-	1	2	AZA	9

NS: Non spesifik ak madde lezyonları, N: Normal, A: Periaquaduktal lezyon, AZA: Azatioprin, MM: Mikofenalat mofetil, SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor, OCZ: Okskarbazepin, GBP: Gabapentin, PGB: Pregabalın, CBZ: Karbamazepin, BKF: Baklofen, SFM: Siklofosamid, RTX: Rituximab, \*1:Rekürren 2:Monofazik \*\*1:PASAT 2: SPART 3: SRT 4:SDMT 5:WLG



Çalışmaya alınan olguların Pasat skorları 10 ile 58 arasında değişmekte olup ortalama  $29,86 \pm 15,83$ 'tür. Çalışmaya alınan olguların 10/36 uzamsal geri çağırma testi kısa süreli bellek skorları 3 ile 30 arasında değişmekte olup ortalama  $15,68 \pm 6,03$ 'tür. Çalışmaya alınan olguların 10/36 uzamsal geri çağırma testi gecikmeli hatırlama skorları 1 ile 10 arasında değişmekte olup ortalama  $5,27 \pm 2,71$ 'dir. Çalışmaya alınan olguların seçici hatırlama testi kısa süreli bellek skorları 30 ile 62 arasında değişmekte olup ortalama  $47,54 \pm 9,27$ 'dir. Çalışmaya alınan olguların seçici hatırlama testi uzun süreli bellek skorları 4 ile 12 arasında değişmekte olup ortalama  $7,90 \pm 2,97$ 'dir. Çalışmaya alınan olguların sembol sayı modaliteleri testi skorları 14 ile 54 arasında değişmekte olup ortalama  $32,27 \pm 13,02$ 'dir. Çalışmaya alınan olguların sözel akıcılık testi skorları 11 ile 26 arasında değişmekte olup ortalama  $18,13 \pm 4,64$ 'dür (Tablo 7).

Çalışmaya alınan olguların ACE-R testi skorları 42 ile 96 arasında değişmekte olup ortalama  $81,64 \pm 12,68$ 'dir. Çalışmaya alınan olguların Beck depresyon skorları 2 ile 35 arasında değişmekte olup ortalama  $16,95 \pm 9,67$ 'dir (Tablo 7).

**Tablo 7: Nöropsikolojik test sonuçları**

	<b>Min-Max</b>	<b>Ortalama<math>\pm</math>SS</b>
PASAT 3'	10-58	$29,86 \pm 15,83$
SPART KSB	3-30	$15,68 \pm 6,03$
SPART USB	1-10	$5,27 \pm 2,71$
SRT KSB	30-62	$47,54 \pm 9,27$
SRT USB	4-12	$7,90 \pm 2,97$
SDMT	14-54	$32,27 \pm 13,02$
WLG	11-26	$18,13 \pm 4,64$
ACE-R	42-69	$81,64 \pm 12,68$
BDE	2-35	$16,95 \pm 9,67$

BRB-N testinde en az iki alt testte Türk toplumu normatif verilerine göre 5. persantilin altında performans gösteren olgularda kognitif fonksiyon bozukluğu olduğu, diğerlerinde olmadığı kabul edildi (112-113). Hastaların %45,5 'inde (n=10) kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmış olup %54,5'inde (n=12) saptanmamıştır (şekil 1).

şekil 1: Olgularda KFB sıklığı



Kognitif fonksiyon bozukluđu olan olguların yařları, kognitif fonksiyon bozukluđu saptanmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı daha yůksektir ( $p < 0,05$ ). Kognitif fonksiyon bozukluđu olan olguların eđitim sůreleri, kognitif fonksiyon bozukluđu saptanmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı daha dűřűktür ( $p < 0,05$ ). Kognisyon durumuna gůre cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıřtır ( $p > 0,05$ ). Kognisyon durumu ile medeni durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iliřki saptanmamıřtır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8: KFB olan ve olmayan grupların demografik verilerinin karşılaştırılması**

	KFB VAR	KFB YOK	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
YAŞ	48,40±10,90	38,25±9,05	0,036*
TOPLAM EĞİTİM SÜRESİ	7,90±3,79	11,75±3,93	0,036*
	n(%)	n(%)	
CİNSİYET KADIN	10(%100)	10(%83,3)	0,481**
CİNSİYET ERKEK	0(%0)	2(%16,7)	
MEDENİ DURUM EVLİ	8(%80)	9(%75)	0,086***
MEDENİ DURUM BEKAR	0(%0)	3(%25)	
MEDENİ DURUM BOŞANMIŞ	2(%20)	0(%0)	

\*Mann Whitney U testi kullanıldı \*\* Fisher's exact test kullanıldı \*\*\* Ki-kare testi kullanıldı.

Kognitif olarak normal olan ve KFB olan olguların hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Kognitif fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan olgular arasında geçirilmiş toplam atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). KFB olan olguların EDSS skorları, olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9: KFB olan ve olmayan grupların klinik verilerinin karşılaştırılması**

	KFB VAR	KFB YOK	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
TOPLAM HASTALIK SÜRESİ	9,20±6,03	8,00±6,53	0,582*
TOPLAM ATAK SAYISI	5,70±5,86	4,00±2,62	0,674*
EDSS	4,55±1,78	2,54±0,96	0,010**

\* Mann Whitney U testi kullanıldı \*\* Spearman korelasyon testi kullanıldı

Kognitif fonksiyon bozukluğu ile NMO Ig G antikoru seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Kognisyon durumu ile ek otoimmün hastalık bulunup bulunmaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Kognisyon durumu ile beyin MRG incelemesinde patoloji olup olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10: KFB olan ve olmayan grupların labarotuar/radyolojik verilerinin karşılaştırılması**

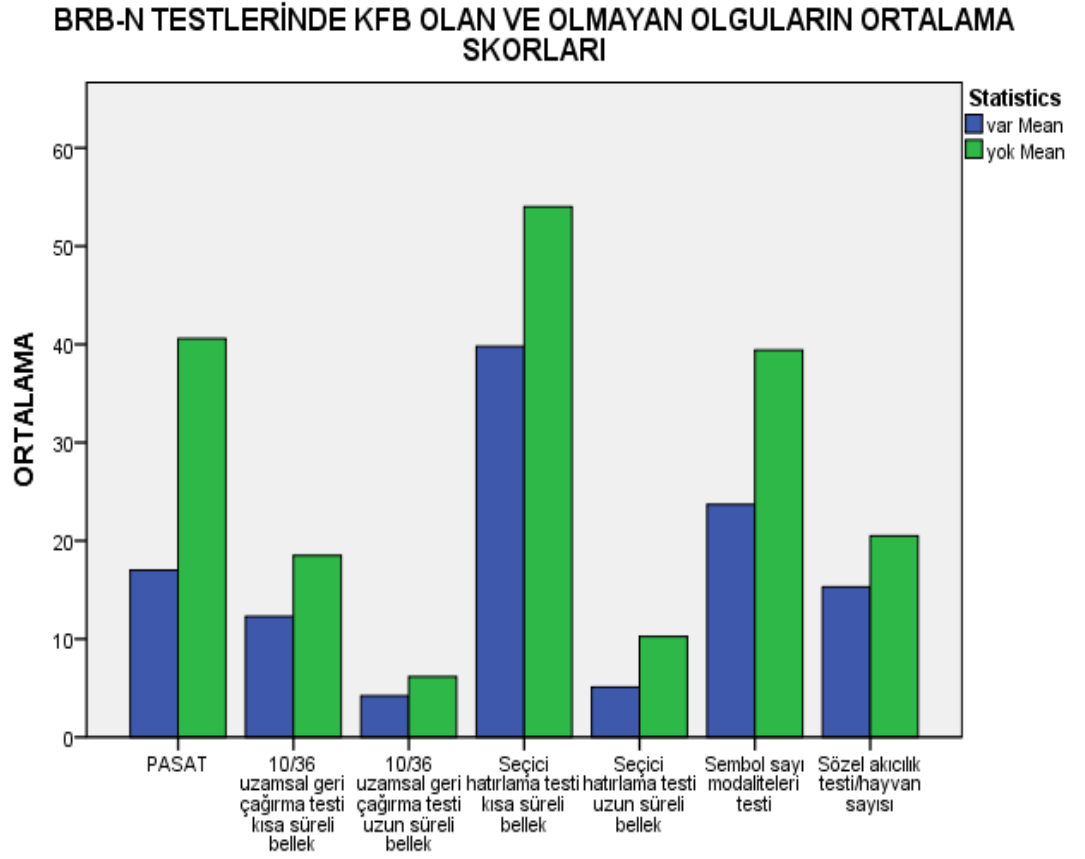
		KFB VAR	KFB YOK	P
		n(%)	n(%)	
NMO Ig G	POZİTİF	10(%100)	8(%66)	0,096*
	NEGATİF	0(%0)	4(%33)	
KRANYAL MR'DA PATOLOJİ	VAR	6(%60)	3(%25)	0,096**
	YOK	4(%40)	9(%75)	
EK OTOİMMÜN HASTALIK	VAR	2(%20)	5(%42)	0,277**
	YOK	8(%80)	7(%58)	

\* Fisher's exact test kullanıldı \*\* Ki-kare testi kullanıldı

KFB olan ve olmayan olguların BRB-N alt grup test skorları karşılaştırıldığında; KFB olan olguların PASAT skorları, KFB olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ( $p<0,01$ ). KFB olan olguların SPART kısa süreli bellek skorları, KFB olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ). KFB olan olgularla, KFB olmayan olguların SPART uzun süreli bellek skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). KFB saptanan olgularda SRT uzun süreli bellek skorları, KFB olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ( $p<0,01$ ). KFB olan olguların SRT kısa süreli bellek skorları, KFB olmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ( $p<0,01$ ). Kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan olguların SDMT skorları, kognitif olarak normal olan

olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ( $p<0,01$ ). Kognitif fonksiyon bozukluğu saptanan olguların sözel akıcılık skorları, KFB olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ( $p<0,01$ )(Şekil 2/Tablo 11).

Şekil 2: KFB olan ve olmayan olguların BRB-N alt grup test skor ortalamaları



**Tablo 11: KFB olan ve olmayan grupların BRB-N alt grup test skorlarının karşılaştırması**

	KFB VAR	KFB YOK	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Pasat	17,00±7,70	40,58±12,43	0,00*
Spart KSB	12,30±4,24	18,50±5,97	0,01*
Spart USB	4,20±2,74	6,16±2,44	0,10*
SRT KSB	39,80±6,46	54,00±5,47	0,00*
SRT USB	5,10±1,37	10,25±1,48	0,00*
SDMT	23,70±10,33	39,41±10,67	0,003*
WLG	15,30±3,77	20,50±4,01	0,009*

\* Mann Whitney U testi kullanıldı

BRB-N alt testlerinin skorları ile BDE skoru, yaş, eğitim süresi, hastalık süresi ve toplam atak sayısı arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Korelasyon analizinde PASAT testi başarısının eğitim süresi ile pozitif, BDE skoru ile negatif korelasyon gösterdiği, SRT-KSB test başarısının BDE skoru ve yaş ile negatif, eğitim süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği, SRT-USB test başarısının BDE skoru ile negatif, eğitim süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve WLG test başarısının ise BDE skoru ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo 12).

**Tablo 12: Nöropsikolojik testlerle depresyon, yaş, eğitim, hastalık süresi ve atak sayısının korelasyonu**

	BDE	YAŞ	EĞİTİM SÜRESİ	HASTALIK SÜRESİ	TOPLAM ATAK SAYISI
PASAT	-,569**	-,384	,435*	-,208	-,152
SDMT	-,318	-,300	,377	,224	,123
SRT-KSB	-,579**	-,491*	,533*	-,164	-,123
SRT-USB	-,467*	-,275	,550**	,029	-,129
SPART-KSB	-,083	-,201	,375	,007	-,011
SPART-USB	,082	-,410	,223	,208	,143
WLG	-,632**	-,324	,246	-,116	,079

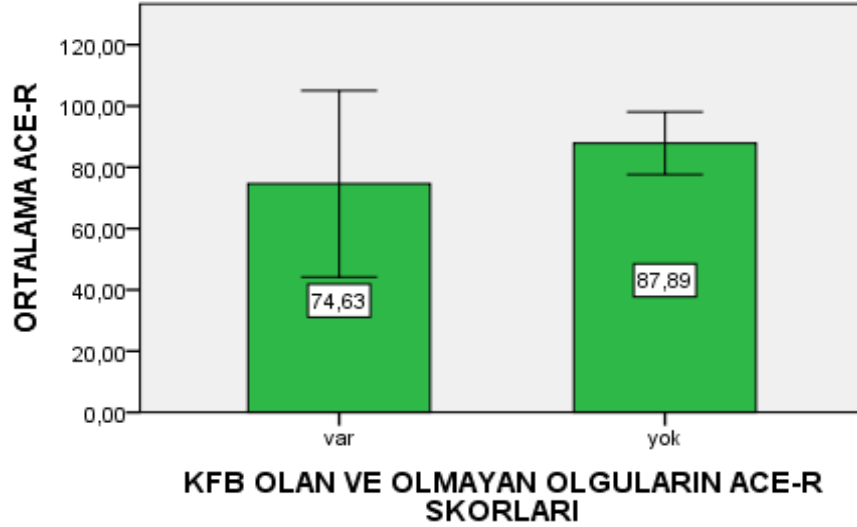
Spearman korelasyon testi kullanıldı. \*p<0,01 anlamlılık düzeyi \*\*p<0,05 anlamlılık düzeyi

NMO hastalarında en sık etkilenen kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla hastaların hangi test gruplarında daha başarısız olduğunu değerlendirdiğimizde seçici hatırlama testi ve 10/36 uzamsal geri çağırma testlerinde 8'er olgunun; sembol sayı modaliteleri testi, sözel akıcılık testi ve PASAT testlerinde ise 4'er olgunun normatif verilere göre 5. persanitilin altında performans gösterdiği izlendi. Bu bilgiler ışığında hastalarda en sık etkilenen kognitif profilin; bellek kusuru, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda 22 olgunun 17'sine ACE-R testi uygulandığı için bu olguların sonuçları değerlendirildi. ACE-R testi yapılmış olan 17 olgunun 8 (%47) tanesinde BRB-N testi ile KFB saptanırken 9 (%53) tanesinde kognisyon normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. BRB-N testi ile KFB saptanan hastaların ACE-R skorları 42 ile 91 arasında değişmekte olup; ortalama skorları  $74,62 \pm 15,21$ 'dir. Kognitif olarak iyi olan hastaların ACE-R skorları 81 ile 96 arasında değişmekte olup ortalama  $81,64 \pm 12,68$  saptanmıştır.

KFB olan hastaların ACE-R skorları, kognitif fonksiyon bozukluğu olmayanlara oranla istatistiksel anlamlı daha düşük saptanmıştır ( $p < 0,05$  ( $p = 0,02$ ))(Şekil 3).

Şekil 3: KFB olan ve olmayan olguların ACE-R skor ortalamaları



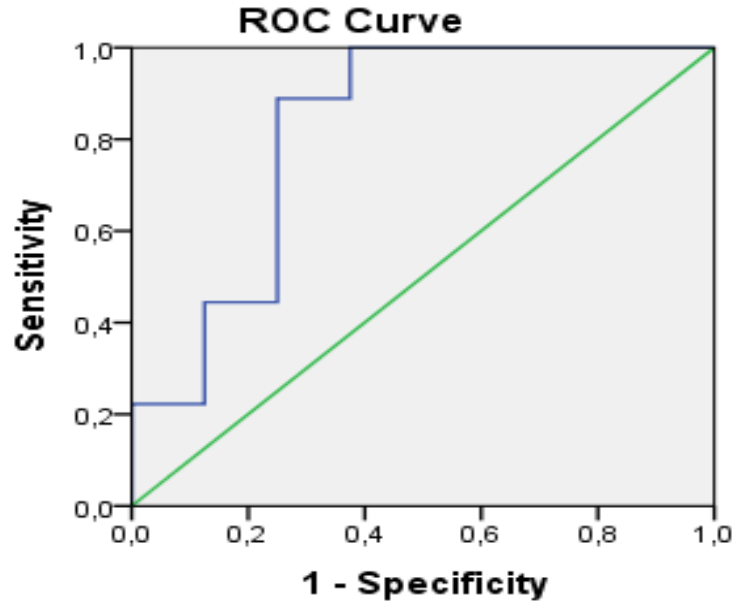
ACE-R testinin NMO hastalarında KFB saptamada duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirmek için yapılan ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan alan 0,819 saptanmıştır. Bu değer ACE-R testinin KFB saptamada tanı değerinin istatistiki açıdan iyi olduğu anlamına gelmektedir. (Şekil 6). Roc eğrisi koordinat değerleri tablosu incelendiğinde en uygun kesme değeri sol üst köşeye en yakın olan 82,5 değeri bulunmuştur. ACE-R testinin NMO hastalarında KFB saptamada 82,5 kesme noktasında duyarlılığının %88, özgüllüğünün %75 olduğu saptanmıştır. (Tablo 13).

**Tablo 13: KFB olan ve olmayan grupların ACE-R skorları Roc eğrisi koordinat değerleri**

Eşit yada büyükse pozitif	Duyarlılık	1 - Özgüllük
41,0000	1,000	1,000
55,0000	1,000	,875
70,5000	1,000	,750
74,5000	1,000	,625
76,5000	1,000	,500
79,0000	1,000	,375
81,5000	,889	,375
82,5000	,889	,250
84,0000	,778	,250
85,5000	,667	,250
87,0000	,444	,250
88,5000	,444	,125
89,5000	,333	,125
90,5000	,222	,125
93,0000	,222	,000
95,5000	,111	,000
97,0000	,000	,000

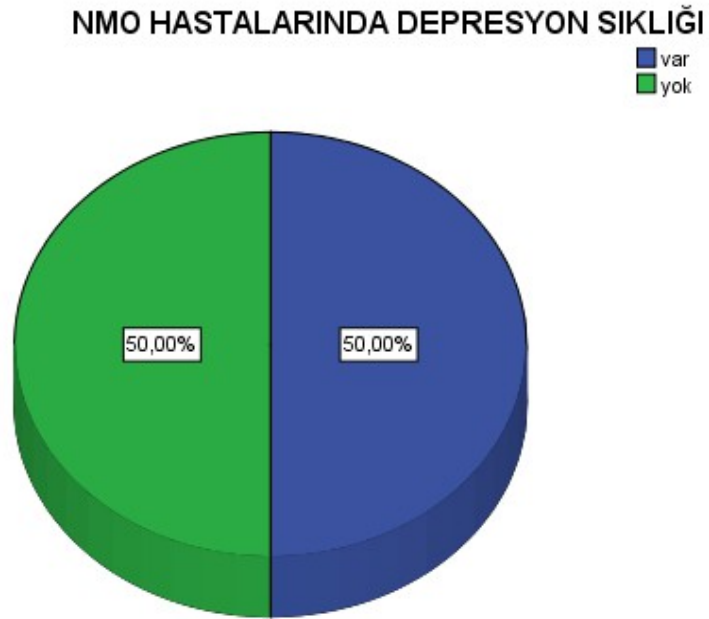


Şekil 4: KFB'nun tanısında ACE-R testi için Roc eğrisi



BDE uygulanan hastaların %50 sinde (n=11) depresyon saptanmış, %50'sinde (n=11) depresyon saptanmamıştır (Şekil 5).

Şekil 5: Olgularda depresyon sıklığı



Depresyonlu NMO hastalarının ortalama hastalık süresi  $10,45 \pm 7,65$  yıl; depresyonu olmayan hastaların  $6,63 \pm 3,72$  yıl idi. İstatistiki analizde hastalık süresinin depresyon üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ).

Depresyonlu NMO hastalarının ortalama toplam atak sayısı  $6,18 \pm 5,74$ ; depresyonu olmayan hastaların  $3,36 \pm 1,68$  idi. İstatistiki analizde atak sayısının depresyon üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ).

Depresyonlu NMO hastalarının ortalama eğitim süreleri  $9,27 \pm 3,90$  yıl; depresyonu olmayan hastaların  $10,63 \pm 4,71$  yıl idi. İstatistiki analizde eğitim süresinin depresyon üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ).

Depresyonlu NMO hastalarının ortalama yaşları  $47,27 \pm 11,13$  yıl, depresyonu olmayan hastaların  $38,45 \pm 9,30$  yıl idi. İstatistiki analizde yaşı depresyon üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ).

Depresyon ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Depresyon ile EDSS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Kranyal MRG'de patoloji olup olmaması ile depresyon arasında istatistiki anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 14).

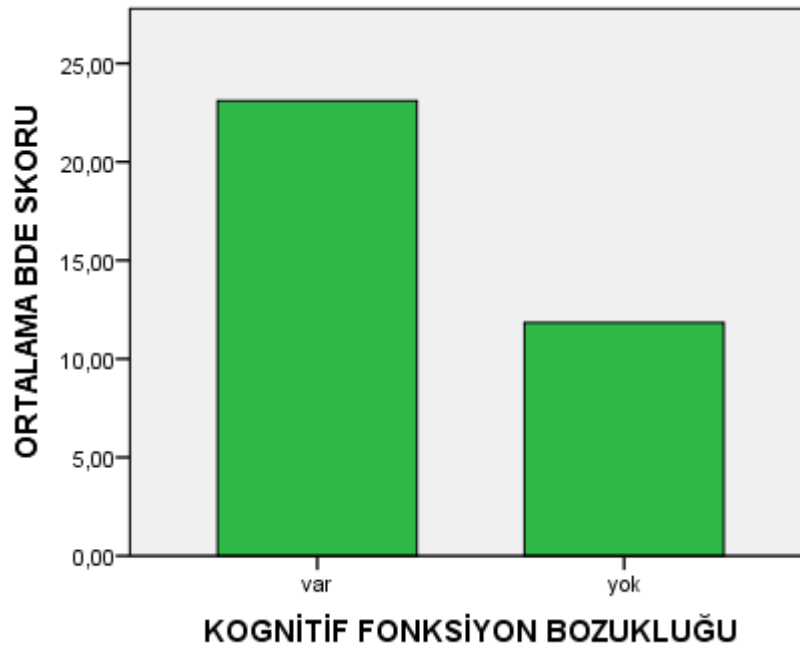
**Tablo 14: Depresyon ile yaş, eğitim, hastalık süresi, EDSS ve atak sayısının ilişkisi**

	DEPRESYON VAR	DEPRESYON YOK	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
YAŞ	47,27±11,13	38,45±9,30	0,076*
TOPLAM EĞİTİM SÜRESİ	9,27±3,90	10,63±4,71	0,478*
TOPLAM ATAK SAYISI	6,18±5,74	3,36±1,68	0,270*
HASTALIK SÜRESİ	10,45±7,65	6,63±3,72	0,300*
EDSS	4,04±1,69	2,86±1,56	0,099**
	n(%)	n(%)	
CİNSİYET KADIN	11(%100)	9(%81,9)	0,238***
CİNSİYET ERKEK	0(%0)	2(%18,1)	

\*Mann Whitney U testi kullanıldı \*\* Spearman korelasyon testi kullanıldı \*\*\* Fisher's exact test kullanıldı

KFB olan olgularda, KFB olmayanlara göre Beck depresyon envanteri skorları istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır ( $p<0,01$ )(Şekil 6).

Şekil 6: KFB olan ve olmayan olguların BDE skor ortalamaları



Çalışmada değerlendirilen toplam 22 olgudan 8' inde depresyon ve KFB birlikte saptanırken, 3 olguda sadece depresyon, 2 olguda ise sadece KFB izlenmiştir. 9 olguda ise depresyon yada KFB bulunmamıştır. Depresyon olup olmaması ile KFB arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde KFB ile depresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmıştır ( $p < 0,05$  ( $p = 0,01$ )).

## 5. TARTIŞMA

Nöromiyelitis Optika optik nörit ve longitudinal ekstensiv transvers miyelit ile karakterize merkezi sinir sisteminin; NMO-Ig G olarak adlandırılan merkezi sinir sisteminin su kanal proteini olan aquaporin 4'e karşı oluşan otoantikörlerle ilişkili demiyelinizan bir hastalıdır.

NMO hastalarında MS hastalarına benzer profilde kognitif etkilenmenin olduğu dikkati çekmekle birlikte MS'te kognisyonla ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen NMO'da kognisyonu değerlendirmek üzere sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. BRB-N testi, MS hastalarında kognitif fonksiyonları değerlendirmek üzere multipl skleroz kognitif fonksiyon çalışma grubu tarafından geliştirilmiş ve Rao ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir (99). Bizim çalışmamızda da, NMO hastalarında kognitif fonksiyonlarla ilgili yapılan diğer çalışmalarda kullanılan BRB-N testini kullanılarak Türk toplumundaki NMO hastalarında kognitif fonksiyonlar değerlendirilmiş ve diğer literatür verileri ile uyumlu olarak %45 oranında kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Ayrıca daha önce NMO hastalarında hiç uygulanmamış, kognitif fonksiyonların değerlendirilmesine yönelik kolay, kısa sürede uygulanabilen bir test olan ACE-R testi de kullanılmış, bu test ile de güvenilir bir şekilde NMO hastalarında görülen KFB ortaya konulabilmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen hastalarda kadın/erkek oranı 10/1, ortalama yaş  $42,86 \pm 10,98$  olup literatür verileri ile uyumludur (14,15,16).

Olgulardan 4'ünde (%18,2) monofazik form izlenirken, 18'inde (%81,8) yineleyici form mevcuttur. Literatür verilerine göre monofazik form oranı olgularımızda daha siktir (21).

NMO hastalarında klinik ve serolojik olarak Sjögren ve SLE gibi diğer otoimmün

hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (36,37,38). Bu otoimmün hastalıklarda da beyin hasarı ve kognitif etkilenmenin olduğu bildirilse de buna neden olan mekanizmalar halen bilinmemektedir (113). Bizim çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu bir şekilde olguların %31,8'inde (n=7) ek otoimmün hastalık tanısı mevcuttur. Bu 7 hastanın sadece 2'sinde kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmıştır.

NMO'da kognisyon ilk olarak 2008 yılında Blanc F. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada değerlendirilmiştir ve %56,7 oranında KFB saptanmıştır (6). KFB Saji E. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NMOSD hastalarında %57 oranında; Vanotti S. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise %57,14 oranında saptanmıştır (93,94). Blanc F. ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan bir diğer çalışmada KFB %54 oranında saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda olguların %45,5 'inde (n=10) kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmış olup %54,5'inde (n=12) saptanmamıştır. KFB sıklığının literatüre göre biraz daha düşük olması; çalışmaya alınan olgu sayısının azlığına, olgularda eğitimsiz hiç hasta bulunmamasına ve olguların %31,8 (n=7)' inin üniversite mezunu (15 yıl eğitim) olmasına bağlanmıştır.).

MS hastalarında ise kognisyon son 20 yıldır sayısız çalışma ile irdelenmiştir. MS hastalarında ön planda hafıza, dikkat, bilgi işleme hızı, viziyo-spasyal beceriler ve yürütücü işlevler gibi komponentlerin daha sık etkilendiği, demansiyel tablo ve dil bozukluklarının ise yaygın olmadığı saptanmıştır (4,5). 2008 yılında Blanc F. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NMO hastalarında ise MS'de izlenen kognitif tutulumu benzer bir şekilde belirgin olarak subkortikal tipte bir kognitif disfonksiyon olduğu; bilgi işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler ve bellekte bozulma olduğu dikkat çekmektedir (6). Dian He ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise NMO hastalarında ön planda dikkat, bilgi işleme hızı ve kısa süreli belleğin bozuk olduğu saptanmıştır (92). Vanotti S. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NMO hastalarında ön planda kelime akıcılığı, dikkat ve bellekte bozulma saptandığı bildirilmiştir (94). Saji E. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise ön planda

dikkat, sözel bellek, bilgi işleme hızı ve viziyoşpasyal işlevlerin etkilenmiş olduğu izlenmiştir (93). Bizim çalışmamızda en sık etkilenen kognitif profilin; PASAT, seçici hatırlama testi kısa süreli bellek, seçici hatırlama testi uzun süreli bellek, 10/36 uzamsal geri çağırma testi kısa süreli bellek, sembol sayı modalitesi testi ve sözel akıcılık testlerinde etkilenme görülmesi nedeni ile bellek kusuru, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma olduğu izlenmiştir. Saptanan kognitif profil MS hastalarına benzer olmakla birlikte bizim olgularımızda bellek kusurunun biraz daha ön planda olduğu dikkati çekmektedir.

MS hastalarında KFB'nun nedenine yönelik yapılan görüntüleme ve patoloji çalışmalarında saptanan beyin atrofisi ve kortikal demiyelinizasyonun kognisyonda bozulmanın nedeni olduğu gösterilmiştir (114,115). MS hastalarında bazı kortikal bölümler demiyelinizasyondan korunurken; özellikle singulat, insuler, frontal ve temporal kortekste demiyelinizasyonun sık olduğu gösterilmiştir (114,116). MS kronikleştikçe yaygın kortikal demiyelinizasyon geliştiği ve sekonder progresif faza girildiğinde demiyelinizasyonun serebral korteksin %70'ini, serebellar korteksin %90'ını etkilediği gösterilmiştir (117,118). NMO hastalarında ise konvansiyonel MRG incelemelerinde kayda değer bir patoloji saptanmasa da KFB geliştiği izlenmektedir. Vanotti S. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kranyal MRG'de lezyon saptanan ve saptanmayan hastalarda, kognitif fonksiyon bozukluğu açısından anlamlı bir farklılık saptanmadığı belirtilmiştir (94). Bizim çalışmamızda da beyin MRG incelemesinde patoloji olan ve olmayan olgular arasında KFB açısından istatistiki anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda KFB saptanan ama kranyal MR'ı normalolan %40 olgu mevcuttur. He ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada DTI görüntüleme yöntemi ile beyin MRG incelemesi normal olan hastalarda mikroskobik beyin lezyonları saptanması beyin MRG incelemesi normal olan hastalarda gelişen KFB'ndan bu lezyonların sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (92). Bu çalışma sonrasında ataktan sonra erken dönemde izlenen bu mikroskobik lezyonların rejenerasyonu sağlanabilirse kognitif bozulmada düzelme izlenebileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır. NMO

hastalarında normal görünen gri maddede (NAGM) mikroskobik doku anormallikleri olduğu DTI görüntüleme yöntemi ile gösterilmiştir (119). Dian He ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada nöropsikolojik testlerde düşük skorlar ile korpus kallozumun lokal alanlarının FA, MD değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmış ve rutin beyin MRG incelemesi normal olsa bile mikroskobik etkilenme ile KFB ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. NMO hastalarında özellikle korpus kallozumun genu, splenium, gövde bölümleri, MFC ve anterior singulat kortekste mikroskobik etkilenme ile kognitif fonksiyon bozukluğu bağlantılı bulunmuştur (92). Blanc F. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NMO hastalarında sağlıklı kontrollere göre global ve fokal ak madde volümünün azalmış olduğu; KFB olan NMO hastalarında; KFB olmayanlara göre global ak madde volümünün istatistiksel anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır. Nöropsikolojik test performansı ile de ak madde hacmi arasında anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiştir. NMO hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gri madde volümünde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (8). Popescu BF. ve arkadaşları tarafından NMO hastalarında yapılan patoloji çalışmasında miyelinin tüm kortikal katmanlarda korunduğu ve artmış astrogliozis olduğu saptanmıştır. NMO hastalarında daha ağır nöronal hasar gelişmesine rağmen kortikal demiyelinizasyon izlenmemiş olması nedeniyle, MS ve NMO'da etkilenen kognitif profil benzer olsada patolojisinin farklı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca NMO'da sekonder progresif fazın nadiren izlenmesinin de MS'den farklı olarak kortikal demiyelinizasyonun görülmemesine bağlanmıştır (51).

KFB birçok faktörden (yaş, eğitim süresi, nörolojik özürlülük gibi) etkilenmekte ve birliktelik göstermektedir. Çalışmamızda KFB olan olguların yaşlarının kognisyonu normal olan olgulardan istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Saji E. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da NMOSD hastalarında ileri yaş ile KFB arasında anlamlı ilişki saptanmışken (93), yaş ile KFB arasında anlamlı ilişki izlenmediğinin bildirildiği yayınlar da mevcuttur (6,8).



Çalışmamızda literatürde bildirilen bulgularla uyumlu olarak cinsiyet ile KFB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (6,8,93). Çalışmamızda olguların medeni durumları ile kongitif fonksiyon bozukluğu arasında bir anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda eğitim süresi düzeyi ile KFB sıklığının ters orantılı olduğu izlenmiş olup eğitim düzeyi düştükçe KFB sıklığının arttığı izlenmiştir.

Çalışmamızda KFB ile diğer klinik veriler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; KFB ile EDSS skorları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmış ve nörolojik özürüllüğü daha fazla olan hastalarda KFB'nun daha sık olduğu izlenmiştir. Yapılmış olan çalışmalarda KFB ile EDSS arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki net olarak saptanmamış olsa da BRB-N bataryası alt testlerindeki bozukluklar ile EDSS skorları arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (6,8).

Çalışmamızda hastalık süresi ile KFB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürdeki yayınlarda da hastalık süresi ile KFB arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (6,8,93). Hastalık boyunca geçirilmiş toplam atak sayısı ile de KFB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Blanc F. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NMO Ig G antikoru ile KFB arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda da kongitif fonksiyon bozukluğu olan olgularla olmayanlar arasında, NMO Ig G antikoru seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

BRB-N alt testleri skorları ile BDE skoru, yaş, eğitim süresi, hastalık süresi ve toplam atak sayısı arasında yapılan korelasyon analizinde PASAT testi başarısının eğitim süresi ile pozitif, BDE skoru ile negatif korelasyon gösterdiği, SRT-KSB test başarısının BDE skoru ve yaş ile negatif, eğitim süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği, SRT-USB test başarısının BDE skoru ile negatif, eğitim süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve WLG test başarısının ise BDE skoru ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Vanotti S. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da PASAT testi ile BDE arasında negatif, eğitim süresi ile pozitif korelasyon saptanmıştır (94).

KFB olan ve olmayan olguların ACE-R skorları karşılaştırıldığında ise KFB olan olguların skorları istatistiksel anlamlı bir şekilde daha düşük saptanmıştır. ACE-R testinin tanı gücü değerlendirildiğinde ROC eğrisi analizine göre KFB saptamada tanı değerinin istatistiki açıdan iyi seviyesinde olduğu saptandı (Şekil 4). KFB saptamada kesme değeri % 88 duyarlılık ve %75 özgüllükle 82,5 hesaplanmıştır (Tablo 13). Bu bulgular ışığında ACE-R testinin NMO hastalarında KFB tanısı koyabilmek için potansiyel bir test olduğu; ACE-R testinin kesme değerini ve etkinliğini değerlendirmek üzere daha büyük olgu gruplarında yapılacak çalışmaların daha faydalı olacağı düşünülmüştür.

Depresyon kognitif fonksiyon bozukluğuna sekonder gelişebileceği gibi kognitif bozukluk depresyonun ilk semptomu da olabilir. Depresyon ve kognitif bozukluğun birlikteliği üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur (120). Neu P. ve arkadaşları tarafında ağır depresyon ataklarında özellikle sözel belleğin, sözel akıcılığın bozulduğu bildirilmiştir (121).

MS hastalarında yapılmış çalışmalar incelendiğinde ise depresyon ve KFB arasında anlamlı birliktelik olduğu ve olmadığı yönünde farklı sonuçlar mevcuttur. Rao; MS hastalarında, KFB ve depresyon ölçümlerinin korele olmamasının, depresyonun KFB gelişiminde nedensel bir faktör olmayacağını düşündürdüğünü gözlemlemiştir (122). Arnett ve ark. ile Demaree ve Deluca çalışmalarında depresyon ve KFB arasındaki ilişkinin en iyi çalışma hafızası ve bilgi işleme hızı ilişkisinde olduğunu belirlemişler ve depresyon orta şiddette iken çalışma hafızası, bilgi işleme hızı ve yürütücü işlevlerin etkilenebileceğini öne sürmüşlerdir (123,124,125). Genel görüş depresyonun kognitif ve non-kognitif fonksiyonları etkilediği ancak, global kognitif kötüleşmeye neden olmamakla birlikte dikkati, dikkati sürdürme becerisini ve konsantrasyonu etkileyerek ikincil olarak bellekte zayıflığa neden olduğu şeklindedir (123). Depresyonun serebrovasküler hastalıklarda lezyonun yerine bağlı olarak ortaya çıktığı gibi, MS

hastalarında da depresyon ile SSS'deki plak ve lezyonların doğrudan biyolojik bağlantısı olduğu gösterilmiştir (126). Yapılmış olan bir çalışmada ağır depresyonu olan MS hastalarında grup terapisi sonrası kognitif fonksiyon bozukluğunun ağırlığın kısmen gerilediği izlenmiştir (127). MS hastalarında depresyonun tedavisi ile birlikte kognitif fonksiyonlarda düzelme olabileceği yönünde benzer çalışmalar mevcuttur (128).

Kawahara ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NMO hastalarında depresyonun MS hastalarından daha sık izlendiği bildirilmiştir (95). Olgularımızda depresyon sıklığı %50 (n=11) saptanmıştır. KFB olan olgularda istatistiksel anlamlı olarak BDE skoru daha yüksek saptanmış ve depresyon ile KFB arasında anlamlı bir birliktelik olduğu ortaya konmuştur. Blanc F. ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada KFB ile BDE skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (6). Vanotti S. ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada ise NMO hastalarında 14 hastanın 6'sında orta ve ağır depresyon saptanmış olup; BDE skorunun PASAT testinde düşük başarı ile anlamlı bir ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada BDE skoru ile hastalık süresi ve EDSS skoru arasında anlamlı ilişki izlenmediği bildirilmiştir (94). He ve arkadaşları tarafından akut atak sonrası hastalar alınarak yapılan çalışmada da KFB ile depresyon arasında istatistiksel anlamlı bir birliktelik izlendiği olduğu rapor edilmiştir (92). Bizim çalışmamızda da depresyon ile yaş, eğitim süresi, cinsiyet, toplam atak sayısı, hastalık süresi, EDSS skoru ve kranyal MRG'de patoloji varlığı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızın sınırlılıkları olgu sayısının azlığı, depresyonla ilişkili olabilen kognitif fonksiyonları da etkleyebilecek yorgunluk, ağrı gibi semptomlar açısından değerlendirme yapılmamış olması, hastaların uzun dönem takip verilerinin olmayışdır. İleri de yapılacak prospektif, kontrollü çalışmalarla kognitif fonksiyonların non konvansiyonel MRG'da volümetrik incelemeler ve DTI görüntüleme incelemeleri kullanılarak değerlendirilmesi mümkün olabilir.

Sonuç olarak, NMO hastalarında farklı patogenetik mekanizmalar ile ortaya çıkırsa

da MS hastalarına benzer profilde (dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma) ve azımsanmayacak oranda (%45-57) kognitif fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Hastaların günlük yaşam aktivitelerini, iş yaşamını ve sosyal hayatını ileri derecede etkileyebilecek olan bu önemli bozukluk poliklinik şartlarında zamanın kısıtlı olması, nöropsikolojik testlere ulaşım güçlüğü ve maddi gerekçeler gibi nedenlerle ihmal edilmektedir. Bu nedenle, NMO hastalarında KFB'nu saptamak için, BRB-N yerine kullanılacak, poliklinik şartlarında değerlendirilebilen, kısa süreli, uygulayan kişi için tecrübe gerektirmeyen ACE-R testi potansiyel bir tarama testi olarak kullanılabilir. Ayrıca, NMO hastalarında depresyonun da sık görüldüğü akılda tutulmalıdır ve depresyonun yanı sıra kognitif bozukluğun tedavisi ile hastaların yaşam kalitesini yükseltmek mümkün olabilmektedir .

## 6.KAYNAKLAR

- 1- Gault F(1894) De la Neuromyelite Optique aigue. These a la faculte de Medecine et de Pharmacie de Lyon 981.
- 2- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364 (9451):2106-2112.
- 3- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of opticospinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005; 202(4):473-477.
- 4- Bobholz, JA, Rao, SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 283–288.
- 5- Rogers, JM, Panegyres, PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 919– 927.10
- 6- Blanc F, Zephir H, Lebrun C, Labauge P, Castelnovo G, et al. (2008) Cognitive functions in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 65: 84–88.
- 7- Saji E, Toyoshima Y, Yanagawa K, Nishizawa M, Kawachi I (2010) Neuropsychiatric Presentation of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurology* 74: A169
- 8- Blanc F, Noblet V, Jung B, Rousseau F, Renard F, et al. (2012) White Matter Atrophy and Cognitive Dysfunctions in Neuromyelitis Optica. *PLoS ONE* 7(4)
- 9- Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2004;49:157-63.
- 10- Devic, E. (1894) Myelite subaigue compliquee de neurite optique. *Bull Med*. 8, 1033-1034.
- 11- O'Riordan, J.I., Gallagher, H.L.,Thompson, A.J., et al. (1996) Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 60(4), 382-387.
- 12- Asgari, N., Lillevang, S.T., Skejoe, H.P., et al. (2011) A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 76, 1589-1595.
- 13- Siritho, S., Nakashima, I., Takahashi, T., et al. (2011) AQP4 antibody-positive Thai cases: clinical features and diagnostic problems. *Neurology*. 77, 827–834.
- 14- Eraksoy, M., Akman-Demir, G. (2010) Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A. Emre Öge, Baykan B (ed.) *Nöroloji 2. Baskı. Nobel Tıp kitabevi, İstanbul*, s.603-629.
- 15- Collongues, N., Marignier, R., Zephir, H., et al. (2011) Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology*. 74, 736–742.
- 16- Nagaishi, A., Takagi, M., Umemura, A., et al. (2011) Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 82, 1360–1364.
- 17- Matiello, M., Kim, H.J., Kim, W., et al. (2010) Familial neuromyelitis optica. *Neurology*. 75, 10–315.
- 18- Matsushita, T., Matsuoka, T., Isobe, N., et al. (2009) Association of the HLA-DPB1\*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens*. 73, 171-176.
- 19- Verkman, A.S. (2009) Knock-out models reveal new aquaporin functions. *Handb Exp Pharmacol*. 190, 359-381.
- 20- Kim, W., Kim, S.H., Nakashima, I., et al. (2012) Influence of pregnancy on neuromyelitis

- optica spectrum disorder. *Neurology*. 78, 1264-1267.
- 21- Wingerchuck, D.M., Hogancamp, W.F., O'Brien, P.C., et al. (1999) The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 53, 1107-1114.
- 22- Wingerchuck DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66:1485-9.
- 23- Wingerchuck DM, Lennon VA, Luchinetti CF et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6:805-15
- 24- Ghezzi, A., Bergamaschi, R., Martinelli, V., et al. (2004) Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis optica. *J Neurol*. 251, 47-52
- 25- Nakamura, M., Nakazawa, T., Doi, H., et al. (2010) Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 248, 1777–1785.
- 26- Iorio, R., Lucchinetti, C.F., Lennon, V.A., et al. Syndrome of inappropriate antidiuresis may herald or accompany neuromyelitis optica. *Neurology*. 77, 1644–1646.
- 27- Jarius, S., Ruprecht, K., Wildemann, B., et al. (2012) Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 9, 14.
- 28- Wingerchuck DM, Banwell B, Bennet JL et al. *Neurology* 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
- 29- Pittock, S.J., Lennon, V.A., Jacob, A., et al. (2006) Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 63(3), 390-396.
- 30- Nakamura, M., Misu, T., Fujihara, K., et al. (2009) Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 15, 695-700.
- 31- Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 2011;306:82–90
- 32- Waters, P., Jarius, S., Littleton, E., et al. (2008) Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol*. 65, 913–919.
- 33- McKeon, A., Fryer, J.P., Apiwattanakul, M., et al. (2009) Diagnosis of neuromyelitis spectrum disorders: comparative sensitivities and specificities of immunohistochemical and immunoprecipitation assays. *Arch Neurol*. 66, 1134–1138
- 34- Akman-Demir, G., Eraksoy, M., Tüzün, E., et al. Devic's neuromyelitis optica: an analysis of 47 patients and prognostic implications of NMO IgG status. *Neurology*. 70(Suppl.1)(2008), A-267 abstract.
- 35- Takano, R., Misu, T., Takahashi, T., et al. (2010) Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology*. 75, 208–216.
- 36- Pittock, S.J., Lennon, V.A., de Seze, J., et al. (2008) Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 65, 78–83.
- 37- McKeon, A., Lennon, V.A., Jacob, A., et al. (2009) Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve*. 39, 87–90.
- 38- Leite, M.I., Coutinho, E., Lana-Peixoto, M., et al. (2012) Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology*. 78, 1601–1607.
- 39- Jarius, S., Jacob, S., Desautels, P., et al. (2008) Neuromyelitis optica in patients with gluten

- sensitivity associated with antibodies to aquaporin-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 79, 1084.
- 40- Jarius, S., Paul, F., Franciotta, D., et al. (2012) Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and review of the literature. *Mult Scler*. 18(8), 1135-1143.
- 41- Kitley J, Woodhall M, Waters P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012;79:1273–1277
- 42- Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82:474–481.
- 43- Manley, G.T., Binder, D.K., Papadopoulos, M.C., et al. (2004) New insights into water transport and edema in the central nervous system from phenotype analysis of aquaporin-4 null mice. *Neuroscience*. 129, 983–991.
- 44- Bhat, R., Steinman, L. (2009) Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system. *Neuron*. 64, 123-132.
- 45- Kinoshita, M., Nakatsuji, Y., Moriya, M., et al. (2009) Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4-antibody-positive serum. *Neuroreport*. 20, 508-512.
- 46- Saadoun, S., Waters, P., Bell, B.A., et al. (2010) Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain*. 133, 349–361.
- 47- Varrin-Doyer, M., Spencer, C.M., Schulze-Topphoff, U., et al. (2012) Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a TH17 bias and recognise Clostridium adenosine triphosphate-binding cassette transporter. *Ann Neurol*. 72, 53-64.
- 48- Chihara, N., Aranami, T., Sato, W., et al. (2011) Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108, 3701–3706.
- 49- Roemer, S.F., Parisi, J.E., Lennon, V.A., et al. (2007) Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain*. 130, 1194-1205.
- 50- Misu, T., Fujihara, K., Kakita, A., et al. (2007) Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 130, 1224–1234.
- 51- Popescu BF, Parisi JE, Cabrera-Gomez JA, Newell K, Mandler RN, et al. (2010) Absence of cortical demyelination in neuromyelitis optica. *Neurology* 75: 2103–2109.
- 52- Magana, S.M., Keegan, B.M., Weinshenker, B.G., et al. (2011) Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol*. 68, 870–878.
- 53- Warabi, Y., Matsumoto, Y., Hayashi, H. (2007) Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci*. 252, 57–61.
- 54- Okamoto, T., Ogawa, M., Lin, Y., et al. (2008) Treatment of neuromyelitis optica: current debate. *Ther Adv Neurol Disord*. 1, 5–12.
- 55- Axtell, R.C., Raman, C., Steinman, L. (2011) Interferon-beta exacerbates Th17-mediated inflammatory disease. *Trends Immunol*. 32, 272–277.
- 56- Kleiter, I., Hellwig, K., Berthele, A., et al. (2012) Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 69, 239–245.
- 57- Min, J.H., Kim, B.J., Lee, K.H. (2012) Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 18, 113–115.

- 58- Barnett, M., Prineas, J., Buckland, M., et al. (2011) Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler.* 18, 108-112.
- 59- Costanzi, C., Matiello, M., Lucchinetti, C.F., et al. (2011) Azathiopirine: Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology.* 77, 659-666.
- 60- Jacob, A., Matiello, M., Weinshenker, B.G., et al. (2009) Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neuro.* 66, 1128–1133.
- 61- Jacob, A., Weinshenker, B.G., Violich, I., et al. (2008) Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol.* 65,1443–1448.
- 62- Cree, B.A., Lamb, S., Morgan, K., et al. (2005) An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology.* 64, 1270–1272.
- 63- Weinstock-Guttman, B., Ramanathan, M., Lincoff, N., et al. (2006) Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol.* 63, 957–963.
- 64- Kim, S.H., Kim, W., Park, M.S., et al. (2011) Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 68, 473–479.
- 65- Bakker, J., Metz, L. (2004) Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gammaglobulin (IVIG). *Can J Neurol Sci.* 31(2), 265-267.
- 66- Okada, K., Tsuji, S., Tanaka, K. (2007) Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern med.* 46(19), 1671-1672.
- 67- Wingerchuck, D.M. (2012) Neuromyelitis optica: Potential Roles for Intravenous Immunoglobulin. *J Clin Immunol.* Doi:10.1007/s10875-012-9796-7.
- 68- Weinshenker, B.G., Wingerchuk, D.M., Vukusic, S., et al. (2006) Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol.* 59(3), 566-569.
- 69- Mesulam MM, A Cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981; 10: 309-25
- 70- Mesulam MM. Large-scale neurocognitive Networks and distributed processing for language and memory. *Ann Neurol* 1990; 28: 597-613
- 71- Mesulam MM, From Sensation to Cognition. *Brain* 1981; 21:1013-52
- 72- Mesulam MM, Davranışsal Nöroanatomi. (çeviri editörü: Gürvit H ) Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri Kitabı, Yelkovan Yayıncılık, 2. Baskı, 2004: 116
- 73- Shimamura AP: Disorders of Memory: The cognitive science perspective, in: Squire, L(ed), handbook of Neuropsychology, Memory and its Disorders. Elsevier 1991: 3: 35-73
- 74- Delis DC; Neuropsychological assessment of learning and memory in; Squire, L(ed), handbook of Neurosychology, Memory and its Disorders. Elsevier 1991:
- 75- Chao LL and Knigt RT, Prefrontal and posterior cortical activation during auditory memory. *Cogn Brain Res* 1996; 4: 27-37
- 76- Coull JT, Frith CD, Frackowiak RSJ and Grasby PM, A frontoparietal network for rapid visual information processing: Apet study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia* 1996; 34: 1085-95
- 77- Markowitsch H J. Functional neuroimaging correlates of functional amnesia. In: Maki P.M, Zonderman A.B, Weingarter H. Mzime amnezia armocendeba ertdroulad hipokampus da amigdalas da. 1999: 21-24
- 78- Baddeley AD. Working Memory. In. Gazzaniga MS. (baş editör). The Cognitive Neuroscience. 4th Ed., The MIT Pres, London1997; 755-64
- 79- Mesulam MM. Dikkat şebekeleri Konfüzyonel Durumlar ve İhmal Sendromları. (çeviri



- editörü: Gürvit H), Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri Kitabı, 2. Baskı, 2004: 174-7
- 80- Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L. The Prefrontal Cortex Executive and Cognitive Functions. Oxford University Press, New York, 2000; 117-120
- 81- Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. Arch Neurol. 1993 Aug;50(8):873-80
- 82- Goldman PS, Rosvold HE. The effects of selective caudate lesions in infant and juvenile Rhesus monkeys. Brain Res. 1972 Aug 11;43(1):53-66.
- 83- Alexander GE, Goldman PS. Functional development of the dorsolateral prefrontal cortex: an analysis utilizing reversible cryogenic depression. Brain Res. 1978 Mar 24;143(2):233-49.
- 84- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci. 1986;9:357-81.
- 85- Fuster JM. Memory and planning: two temporal perspectives of frontal lobe function, in Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe, edited by Jasper HH, Riggio S, Goldman-Rakic PS. New York, Raven, 1995; pp:9-18
- 86- Mesulam MM. Principles of Cognitive and Behavioral Neurology, Second Ed., Oxford University Press, New York, 2000; 1-256
- 87- Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002 Fall;14(4):377-405
- 88- Birnboim S, Miller A. Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. Mult Scler 2004; 10: 67-73.
- 89- Oken BS, Zajdel D, Kishiyama S, Flegal K, Dehen C, Haas M, et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. Neurology 2004; 62: 2058-64.
- 90- Yu, C., Lin, F., Li, K., Jiang, T., Qin, W., Sun, H., et al. (2008). Pathogenesis of normal appearing white matter damage in neuromyelitis optica: Diffusion-tensor MR imaging. Radiology, 246(1), 222–228.
- 91- Yu, C. S., Lin, F. C., Li, K. C., Jiang, T. Z., Zhu, C. Z., Qin, W., et al. (2006). Diffusion tensor imaging in the assessment of normal-appearing brain tissue damage in relapsing neuromyelitis optica. AJNR American Journal of Neuroradiology, 27(5), 1009–1015.
- 92- He D, Wu Q, Chen X, Zhao D, Gong Q, et al. (2011) Cognitive impairment and whole brain diffusion in patients with neuromyelitis optica after acute relapse. Brain Cogn 77: 80–88.
- 93- Etsuji Saji MD, Musashi Arakawa MD et al. Annals of Neurology Volume 73 Issue 1, pages 65–76, January 2013
- 94- Sandra Vanotti,, Evangelina Valeria Cores, Barbara Eizaguirre, Luciana Melamud, Raúl Rey, Andrés Villa, Arquivos de neuro-psiquiatria 06/2013; 71(6). DOI: 10.1590/0004-282X20130038
- 95- Yuko Kawahara, Masami Ikeda, Kentaro Deguchi et al. Internal Medicine. 01/2014; 53(20):2281-90. DOI:10.2169/internalmedicine.53.2571
- 96- Benedict, RH, Zivadinov, R. Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. J Neurol 2007; 254(Suppl. 2): II22–II25.
- 97- Eheida Mioshi, Kate Dawson, Joanna Mitchell et al. International Journal of Geriatric Psychiatry 2006;21:1078-1085.
- 98- Validation of the Turkish version of the Addenbrooke's cognitive examination in Turkey Mihci, Ebru et al. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association , Volume

- 99- Rao SM and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin, 1990.
- 100- Rao SM, Leo GJ, Benardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991;41:685-691.
- 101- Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, et al. TuSCIMS Study Group. Reliability, practice effects and change indices for Rao' s brief repeatable battery *Mult Scler.* 2010 ; 16: 611-617
- 102- Tiemann L, Penner IK, Haupts M, et al. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult Scler.* 2009 Oct;15(10):1164-74. Epub 2009 Aug 10.
- 103- Drake MA, Carrá A, Allegri RF, Luetic G. Differential patterns of memory performance in relapsing, remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol India.* 2006 Dec;54(4):370-6.
- 104- Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci.* 2008 Apr15;267(1-2):100-6. Epub 2007 Nov 13
- 105- Öktem Ö: Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik Değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi* 1994 ; 9 (33), 33-44.
- 106- Bertrand Audoin, Maxime Guye,a Françoise Reuter, My-Van Au Duong, Sylviane Confort-Gouny,a Irina Malikova, Elisabeth Soulier, Patrick Viout, André Ali Chérif, Patrick J. Cozzone, Jean Pelletier, and Jean-Philippe Ranjevaa, Structure of WM bundles constituting the working memory system in early multiple sclerosis: A quantitative DTI tractography study, *NeuroImage* 36 (2007) 1324–1330
- 107- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun;4:561-71.
- 108- Hisli, N. (1989). Beck Depresyon Envanterinin Üniversite Öğrencileri İçin Geçerliği Güvenirliği, *Psikoloji Dergisi*, 23, 3-13.
- 109- Hisli, N. (1989). Beck Depresyon Envanterinin Geçerliği Üzerine Bir Çalışma, *Psikoloji Dergisi*, 22, 118-126.
- 110- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452
- 111- Bingol, A., et al. "Brief repeatable battery (BRB)-Turkish normative data." *EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY.* Vol. 19. 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL, 2012.
- 112- Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:443-446
- 113- Zimmermann Nicolle, Corrêa Diogo Goulart, Kubo Tadeu Almodovar, Netto Tania Maria, Pereira Denis Batista, Fonseca Rochele Pa, Gasparetto Emerson Leandro 2015 1869-1439 *J Clinical Neuroradiology* 10.1007/s00062-015-0397-8 Global Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Structural MRI Study Springer Berlin Heidelberg 2015-05-13
- 114- Kutzelnigg A, Lassmann H. Cortical demyelination in multiple sclerosis: a substrate for cognitive deficits? *J Neurol Sci* 2006;245:123–126.
- 115- Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003;60: 1793–1798.

- 116- Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62: 723–732.
- 117- Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705–2712.
- 118- Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, et al. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2007;17:38–44.
- 119- Rocca MA, Agosta F, Mezzapesa DM, et al. Magnetization transfer and diffusion tensor MRI show gray matter damage in neuromyelitis optica. *Neurology* 2004;62:476–478
- 120- J. DeLuca, S. K. Johnson, D. Beldowicz, and B. H. Natelson, “Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression,” *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 58, no. 1, pp. 38–43, 1995.
- 121- Neu P, Bajbouj M, Schilling A et al: Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients: correlation with brain MRI signal hyperintensities. *J Psychiatr Res*, 2005; 39: 129–35
- 122- Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 216-220.
- 123- Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *J Clin Neuropsych* 1999; 13: 434-446.
- 124- Demaree HA, Gaudino E, Deluca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *C Neuropsych* 2003; 8: 161-171.
- 125- Deluca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Acquisition and storage deficits in 55 multiple sclerosis. *J Neurol* 1998; 20: 376-390.
- 126- Dalton JE, Heinricks RW. Depression in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2005; 19: 152-158.
- 127- BILGI, Emine; OZDEMIR, Hasan Hüseyin; BINGOL, Ayhan and BULUT, Serpil. Evaluation of the effects of group psychotherapy on cognitive function in patients with multiple sclerosis with cognitive dysfunction and depression. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*[online]. 2015, vol.73, n.2 [cited 2015-07-23], pp. 90-95
- 128- McCabe MP, McKern S, McDonald E. Coping and psychological adjustment among people with multiple sclerosis. *J Psychosom Res*; 2004; 56: 355-361.





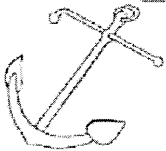

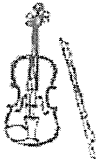

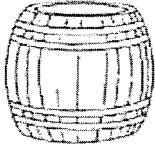
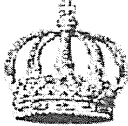


## EKLER:

### EK 1: ACE-R

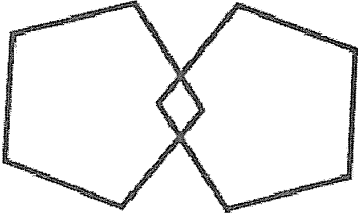
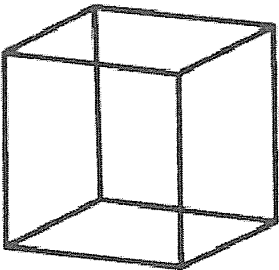
(ACE-R Son Gözden Geçirilmiş Versiyon A, 2005)

ADDENBROOK KOGNİTİF MUAYENESİ – ACE-R					
Son Gözden Geçirilmiş Versiyon A (2005)					
İsim: _____			Tarih: _____		
Doğum Yılı: _____			Muayene eden: _____		
El Tercihi: _____			Eğitim (yıl): _____		
			Meslek: _____		
<b>ORYANTASYON</b>					
Gün	Tarih	Ay	Yıl	Mevsim	[Skor 0-5]
_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	
Ülke	Kent	Hastane	Bölüm	Kat	[Skor 0-5]
_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	
<b>KAYIT</b>					
Mavi □	Şahin □	Lale □	Deneme sayısı _____		[Skor 0-3]
<b>DİKKAT ve KONSANTRASYON</b>					
93	86	79	72	65	[Skor 0-5]
_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	
A	Y	N	Ü	D	
_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	
<b>BELLEK - Hatırlama</b>					
Mavi □	Şahin □	Lale □			[Skor 0-3]
<b>BELLEK – Anterograd Bellek</b>					
Mahir Çelik Arpaçay mah. Hisar Yokuşu sok, no:73 Ereğli	1. Deneme	2. Deneme	3. Deneme	[Skor 0-7]	
	_____	_____	_____		
	_____	_____	_____		
	_____	_____	_____		
<b>BELLEK – Retrograd Bellek</b>					
Başbakanın adı _____ □				[Skor 0-4]	
Türkiye'nin eski kadın başbakanının adı _____ □					
Cumhurbaşkanının adı _____ □					
Türkiye'nin 1960'larda idam edilen başbakanının adı _____ □					

SÖZEL AKICILIK – “K” harfi ve hayvanlar						
K harfi					[Skor 0-7]	AKICILIK
				>17	7	
				14-17	6	
				11-13	5	
				8-10	4	
				6-7	3	
				4-5	2	
				2-2	1	
				<2	0	
				Toplam	Doğru	
Hayvanlar					[Skor 0-7]	AKICILIK
				>21	7	
				17-21	6	
				14-16	5	
				11-13	4	
				9-10	3	
				7-8	2	
				5-6	1	
				<5	0	
				Toplam	Doğru	
DİL -Anlama						
Okuma					[Skor 0-1]	DİL
GÖZLERİNİZİ KAPAYIN						
3 basamaklı emir					[Skor 0-3]	
“Kağıdı sağ elinize alın. <input type="checkbox"/> Ortadan ikiye katlayın. <input type="checkbox"/> Ayağınızın dibine bırakın. <input type="checkbox"/> ”						
DİL - Yazma					[Skor 0-1]	

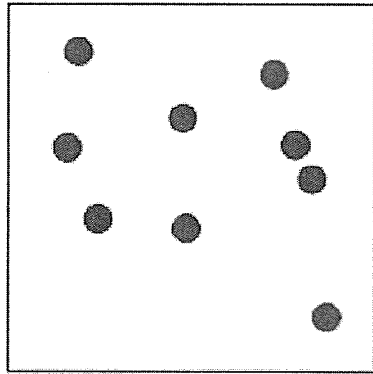
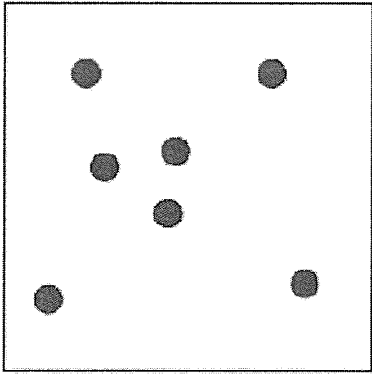
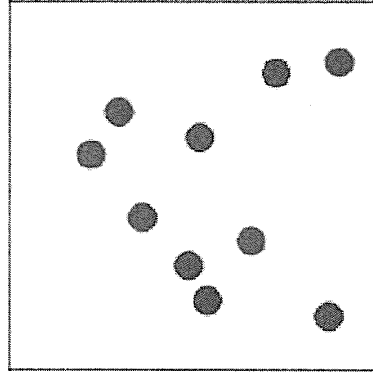
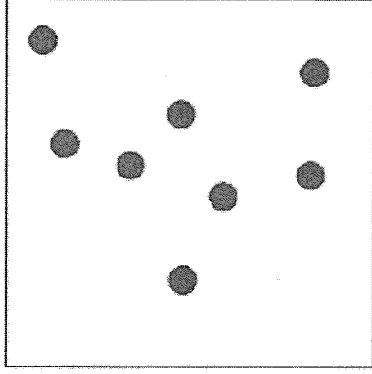
DİL - Tekrarlama				
Şereflikoçhisar <input type="checkbox"/>	Kavrayışsızlık <input type="checkbox"/>	2	4	[Skor 0-2]
Zavallılık <input type="checkbox"/>	İstatistikçi <input type="checkbox"/>	1	3	
				0
"Üstünde, ötesinde ve altında" <input type="checkbox"/>				[Skor 0-1]
"Eğer gelmiş olsaydı belki anlaşabilirdik" <input type="checkbox"/>				[Skor 0-1]
DİL -Adlandırma				
			[Skor 0-2] Kalem + saat	
			[Skor 0-10]	
				
				
DİL - Anlama				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krallıkla ilgili olanı gösterin _____</li> <li>• Hangisi keseli bir hayvandır, gösterin _____</li> <li>• Hangisi Antarktika'da yaşar, gösterin _____</li> <li>• Hangisi denizcilikle ilgili bir nesnedir, gösterin _____</li> </ul>				[Skor 0-4]

DİL

DİL - Okuma			DİL
Vahşet <input type="checkbox"/>	Tedavi <input type="checkbox"/>	Serdengeçti <input type="checkbox"/>	
Sabahın köründe gitmiş. <input type="checkbox"/>	Geldiğini görmemişim. <input type="checkbox"/>		
GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER			GÖRSEL-MEKANSAL İŞLEVLER
		[Skor 0-1]	
		[Skor 0-2]	
Saat		[Skor 0-5]	

ALGISAL YETENEKLER

[Skor 0-4]



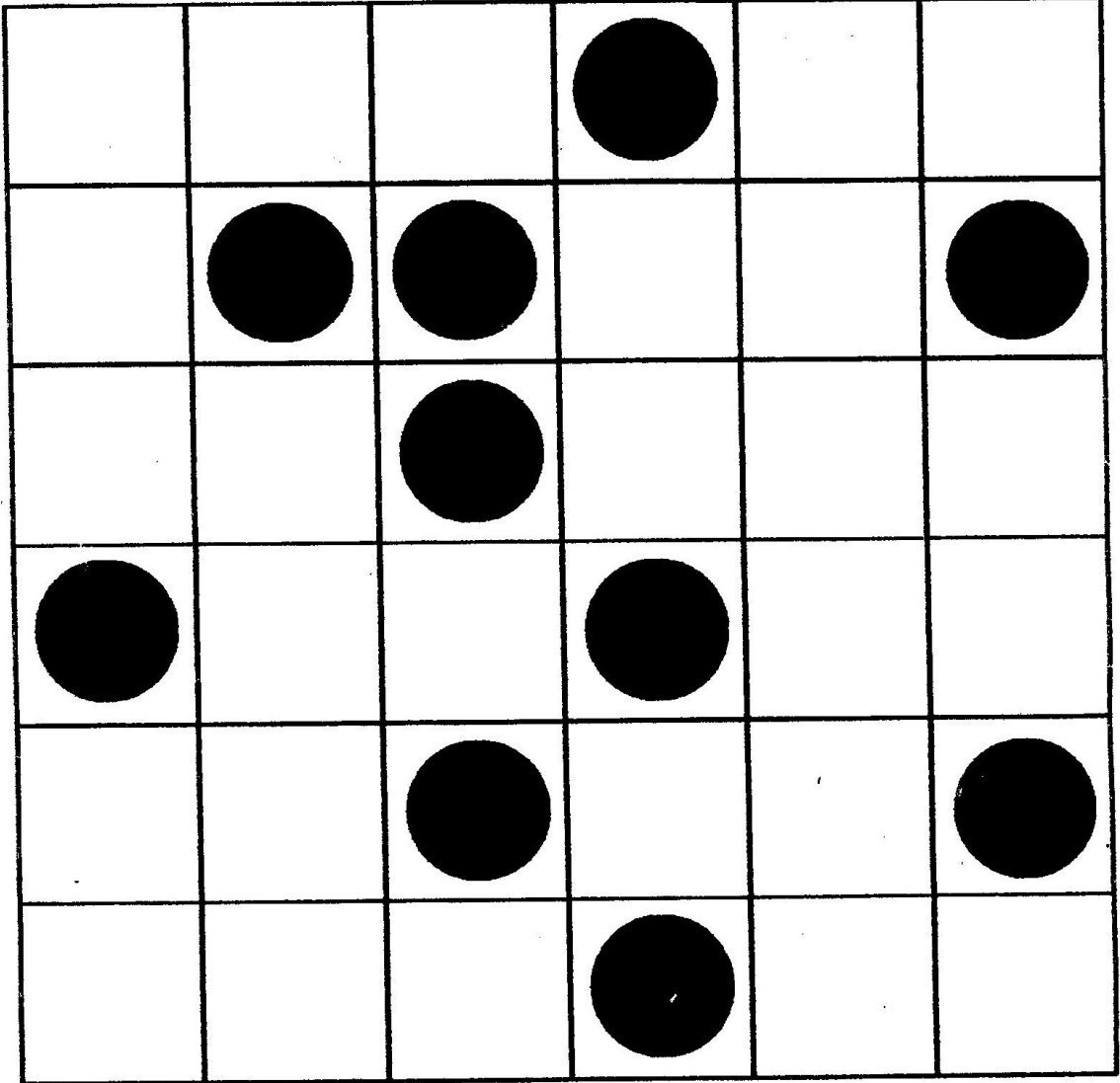
GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER



ALGISAL YETENEKLER				[Skor 0-4]	GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER
HATIRLAMA				[Skor 0-7]	BELLEK
Mahir Çelik Arpaçay mah. Hisar Yokuşu sok., no:73 Ereğli		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
TANIMA				[Skor 0-5]	SKOR
Tahir Çelik	Mahir Çelik	Mahir Çetin	hatırladı		
Bostanlı mah.	Arpaçay mah.	Narlıçeşme mah.	hatırladı		
Eskihisar sok.	Kale Yokuşu sok.	Hisar Yokuşu sok.	hatırladı		
No: 37	No: 73	No: 76	hatırladı		
Ereğli	Eğridir	Salihli	hatırladı		
GENEL SKORLAR					
			MMSE	/30	
			ACE-R	/100	
ALTSKORLAR					
			Dikkat ve Oryantasyon	/18	
			Bellek	/26	
			Akıcılık	/14	
			Dil	/26	
			Görsel-Mekansal	/16	

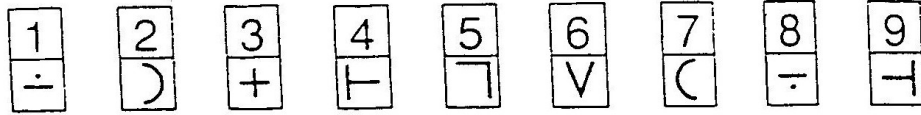
## EK 2: SPART

Resimdeki karelere bölünmüş alanda 10 adet daire bulunmaktadır. 1 dakika boyunca tabloyu inceleyiniz. 1 dakikanın sonunda size verilecek olan boş tabloda, daireleri aşağıdaki yerlerine mümkün olduğunda benzeyecek şekilde yerleştirmeniz istenecektir.



EK 3: SDMT

B



SAMPLE																				
2	1	4	6	3	5	2	1	3	4	2	1	3	1	2	3	1	4	2	6	3
1	2	5	1	3	1	5	4	2	7	4	6	9	2	5	8	4	7	6	1	8
7	5	4	8	6	9	4	3	1	8	2	9	7	6	2	5	8	7	3	6	4
5	9	4	1	6	8	9	3	7	5	1	4	9	1	5	8	7	6	9	7	8
2	4	8	3	5	6	7	1	9	4	3	6	2	7	9	3	5	6	7	4	5
2	7	8	1	3	9	2	6	8	4	1	3	2	6	4	9	3	8	5	1	8

EK 4: PASAT

1+3=

5+4=

8+9=

PASAT FORM - A

Name :

Date:

Practice

Rate # 1

(3 sec.)

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

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

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

Rate # 1

(3 sec.)

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

Total Correct (raw): \_\_\_\_\_

Percent Correct: \_\_\_\_\_

**EK 5: WLG**

Hayvan İsmi	K	A	S
Toplam:	Toplam:	Toplam:	Toplam:

## EK 6: SRT

### Kelime Listesi

<b>Kelimeler</b>	<b>1.Tekrar</b>	<b>2.Tekrar</b>	<b>3.Tekrar</b>	<b>4.Tekrar</b>	<b>5.Tekrar</b>	<b>6.Tekrar</b>	<b>USB</b>
Mandal							
Tilki							
Sürahi							
Okul							
Düdük							
Armut							
Dünya							
Kağıt							
Bacak							
Çorba							
Gözlük							
Yastık							
<b>Toplam</b>							

## EK 7: BDE

**YÖNERGE:** Aşağıda kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şuan dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en uygun ifadeyi işaretleyin.

- 1.a) kendimi üzgün hissetmiyorum.
- b) kendimi üzgün hissediyorum.
- c) her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
- d) öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
- 2.a) gelecekte umutsuz değilim.
- b) gelecek konusunda umutsuzum.
- c) gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- d) benim için gelecek olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek.
- 3.a) kendimi başarısız görmüyorum.
- b) herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
- c) geriye dönüp baktığımda pek çok başarısızlıklarımın olduğunu görüyorum.
- d) kendimi bir insan olarak tümüyle başarısız görüyorum.
- 4.a) her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
- b) her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
- c) artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.
- d) beni doyuran hiçbir şey yok her şey çok can sıkıcı.
- 5.a) kendimi suçlu hissetmiyorum.
- b) arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
- c) kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
- d) kendimi her an için suçlu hissediyorum.
- 6.a) cezalandırılmışım gibi duygular içinde değilim.
- b) sanki bazı şeyler için cezalandırılabilmişim gibi duygular içindeyim.
- c) cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.
- d) bazı şeyler için cezalandırılıyorum.
- 7.a) kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.
- b) kendimi hayal kırıklığına uğrattım.
- c) kendimden hiç hoşlanmıyorum.
- d) kendimden nefret ediyorum.
- 8.a) kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.
- b) kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştirmiyorum.
- c) kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
- d) her kötü olayda kendimi suçluyorum.
- 9.a) kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- b) bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şey yapamam.
- c) kendimi öldürmeyi çok isterdim
- d) eğer fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.
- 10.a) herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
- b) eskisine göre şimdileri daha çok ağlıyorum.
- c) şimdilerde her an ağlıyorum.
- d) eskilerde ağlayabilirdim. Şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11.a) eskisine göre daha sinirli ve tedirgin sayılmam.
- b) her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.
- c) çoğu zaman sinirli ve tedirginim.
- d) şimdilerde her an için sinirli ve tedirginim.

- 12.a) diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.  
b) eskisine gre insanlarla daha az ilgiliyim.  
c) diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.  
d) diğer insanlara karşı hiç ilгим kalmadı.
- 13.a) eskisi gibi kolay ve rahat kararlar verebiliyorum.  
b) eskisine kıyasla şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum.  
c) eskisine gre karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.  
d) artık hiç karar veremiyorum.
- 14.a) eskisinden daha kt bir dış grnşm olduğunu sanmıyorum.  
b) sanki yaşlanmış ve ekiciliğimi kaybetmiş gibi düşünüyor ve üzülüyorum.  
c) dış grnşmde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum.  
d) ok çirkin olduğumu düşünüyorum.
- 15.a) eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.  
b) bir işe başlayabilmek için eskisine gre daha fazla çaba harcıyorum.  
c) ne iş olursa olsun yapabilmek için kendimi çok fazla zorluyorum.  
d) hiç çalışamıyorum.
- 16.a) eskisi kadar rahat ve kolay uyuyabiliyorum.  
b) simdilerde eskisi kadar kolay ve rahat uyuyamıyorum.  
c) eskisine gre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta güçlük çekiyorum.  
d) eskisine gre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17.a) eskisine gre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.  
b) eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.  
c) simdilerde nerdeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum  
d) artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum.
- 18.a) iştahım eskisinden pek farklı değil.  
b) iştahım eskisi kadar iyi değil.  
c) şimdilerde iştahım epey kt.  
d) artık hiç iştahım yok.
- 19.a) son zamanlarda pek kilo kaybettiğimi sanmıyorum.  
b) son zamanlarda istemediğim halde iki buçuk kilo kaybettim.  
c) son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.  
d) son zamanlarda yedi buçuk kilodan fazla kaybettim.
- 20.a) sağlığım beni pek endişelendirmiyor.  
b) son zamanlarda ağrı sızı mide bozukluğu kabızlık gibi sıkıntılarım var.  
c) ağrı sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.  
d) bu tür sıkıntılar beni ylesine endişelendiriyor ki artık başka şeyleri düşünemiyorum.
- 21.a) son zamanlarda dikkatimi çeken bir şeyler yok.  
b) eskisine gre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.  
c) şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim.  
d) hiç cinsel istek duymuyorum



## **EK 8: EDSS SKALASI**

### **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.
- V. 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
- V. 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 kranyal sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
- V. Bilinmeyen

#### **Duysal Fonksiyonlar**

0. Normal
1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil 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, şekil 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 başına 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
- V. Bilinmeyen

#### **Barsak ve Mesane Fonksiyonları**

0. Normal
1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu
2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma

3. Sık idrar kaçıрма
4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği
5. Mesane fonksiyonunun kaybı
6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

V. 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. Beşinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az

V. Bilinmeyen

X. Temporal pallor varsa, 0-6. derecelere X eklenir.

### **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 - ağır ya da inkompetan

V. Bilinmeyen

### **Diğer Fonksiyonlar**

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)

V. Bilinmeyen

### **GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECESESİ**

- **0** : Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin (FS) tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)
- **0.5** : Özürlülük yok, bir FS'' de minimal bulgu (örn. 1. derece – serebral 1.derece hariç)
- **1.0** : Özürlülük yok, birden fazla FS'' de minimal bulgu (1. dereceden fazla – serebral 1.derece hariç)
- **2.0** : Bir FS'' de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).
- **2.5** : İki FS'' de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1).
- **3.0** : Bir FS'' de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'' de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulatuar hasta.
- **3.5** : Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS''de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)
- **4.0** : Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir FS'' de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.
- **4.5** : Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar

olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS'' de 4. derece görece olarak ağır özürllülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

- **5.0** : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürllülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS'' de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- **5.5** : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürllülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'' de tek başına 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- **6.0** : Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- **6.5** : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- **7.0** : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
- **7.5** : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. derece bozukluk içeren birden fazla FS)
- **8.0** : Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok isini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- **8.5** : Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- **9.0** : Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)
- **9.5** : Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)
- **10.0** : MS'e bağlı ölüm

## ETİK KURUL KARARI



T. C.  
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

Sayı : 44140529 / 2015- 128  
Konu : Tez çalışması

14.07.2015

Sayın Doç. Dr. Burcu ALTUNRENDE  
Nöroloji Anabilim Dalı

Aşağıda belirtilen çalışmanız 14.07.2015 tarihli Üniversitemiz Klinik Araştırmaları Etik Kurulu toplantısında incelenmiş, çalışmanın yapılmasında etik ve bilimsel açıdan bir sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Kurul kararı ilişikte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

**Çalışmanın Adı:** “Nöromiyelitis Optika Hastalarında Kognitif Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması.

**Sorumlu Araştırmacı:** Doç. Dr. Burcu ALTUNRENDE, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Nöroloji Anabilim Dalı

**Diğer Araştırmacılar:** Uzm Öğr. Dr. Ahmet YABALAK, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Nöroloji Anabilim Dalı

**Proje İle İlgili Temas Kurulacak Kişi:** Doç. Dr. Burcu ALTUNRENDE, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Nöroloji Anabilim Dalı

**Merkez sayısı:** Tek merkez



T. C.  
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

İstanbul Bilim Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu

Karar No : 14.07.2015/34-290

**Çalışmanın Adı:** "Nöromiyelitis Optika Hastalarında Kognitif Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması.

**Sorumlu Araştırmacı:** Doç. Dr. Burcu ALTUNRENDE, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Nöroloji Anabilim Dalı

Başkan

Prof. Dr. Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA

Başkan Yardımcısı  
Prof. Dr. Numan ERMUTLU

Üye  
Prof. Dr. Tufan PAKER

Üye  
Prof. Dr. Işın BARAJ KULAKSIZOĞLU

Üye  
Yard. Doç. Dr. Suzan BOZKURT

Üye  
Ecz. Pinar DEMİR ÖZKER

Raportör  
Doç. Dr. Berrin TELATAR

Üye  
Prof. Dr. Ali Seyfi Yalım YALÇIN

Üye  
Doç. Dr. Demet AKIN

Üye  
Av. Özlem ÖZTÜRK

Üye  
Cafer KILIÇ

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler:

Adı	Ahmet	Soyadı	Yabalak
Doğ. Yeri	Anamur	Doğ. Tarihi	10.07.1987
Uyruğu	TC	TC kimlik no	25064008588
E-mail	<a href="mailto:ahmetyabalak@windowslive.com">ahmetyabalak@windowslive.com</a>	Tel	05059053199

### Eğitim Düzeyi:

	Mezun olduğu kurumun adı	Mezuniyet yılı
Doktora		
Yük. Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2010
Lise	Anamur Lisesi	2014

### İş Deneyimi:

Görevi	Kurum	Süre (yıl- yıl)
1.	Karacabey Devlet Hastanesi	2010-2011
2.	İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD	2011-...
3.		

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	orta	orta		

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

### Bilgisayar Bilgisi:

Program	Kullanma Becerisi

### **Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri:**

Diffüz B hücreli lenfoma seyrinde gelişen Miller-Fisher sendromu: Olgu sunumu. Burcu Altunrende, Ayşenur Kaymaz, Özlem Güngör Tunçer, Barış Topçular, Ahmet Yabalak, Gülşen Akman Demir. 40. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2012, Antalya

Malignite seyrinde gelişen Guillain Barre sendromu (GBS): İki olgu sunumu. Ayşenur Önalın, Burcu Altunrende, Özlem Güngör Tunçer, Barış Topçular, Ahmet Yabalak, Gülşen Akman Demir. 40. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2012, Antalya.

İstanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroonkoloji Polikliniği: bir yıllık deneyim. Burcu Altunrende, Ahmet Yabalak, Ayşenur Kaymaz, Barış Topçular, Meryem Koçaslan, Gülşen Akman Demir. 40. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2012, Antalya.

Paratiroid Adenomuna Bağlı Gelişen Hiperkalsemik Ensefalopati Olgusu. Ayşenur Kaymaz, Ahmet Yabalak, Barış Topçular, Emrah Polat, Ebru Altındağ, Gülşen Akman Demir. 4.Ulusal Alzheimer Kongresi, 2014, Antalya

Multipl Sklerozis Seyrinde Gelişen Kronik Enflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (CIDP); Olgu Sunumu. Ayşenur Kaymaz , Burcu Altunrende, Zeliha Matur, Ahmet Yabalak , Özlem Güngör Tunçer, Barış Topçular, Gülşen Akman Demir. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2014, Antalya.

Tacrolimus Tedavisi Altında Gelişen İntrakranial Hipotansiyon Olgusu. Ayşenur Kaymaz, Özlem Güngör Tunçer, Sadık Server, Ahmet Yabalak, Burcu Altunrende, Zeliha Matur, Barış Topçular, Gülşen Akman Demir. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2014, Antalya.

Küme Tipi Baş Ağrısında Botulinum Toksini Uygulanan Olgu Sunumu. Ayşenur Kaymaz, Barış Topçular, Zeliha Matur, Ahmet Yabalak, Burcu Altunrende, Özlem Güngör Tunçer, Gülşen Akman Demir. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2014, Antalya

Sol hemiparezi kliniğiyle başvuran aort diseksiyonu olgusu. Ahmet Yabalak, Barış Topçular, Ayşenur Kaymaz. 49. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2015, Antalya.

Causes of Early-Onset Dementia in a Tertiary Referral Center in Istanbul Barış Topçular, Neslihan Behrem, Mesude Özerden, Nazan K. Sakallı, Ayça Altınkaya, Ayşenur Kaymaz, Ahmet Yabalak, Dursun Kırbaş, Gülşen Akman Demir Neurobiology of Aging , Volume 35 , Issue 3 , 71