

# MULTİPL SKLEROZDA KOGNİTİF ETKİLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF THE COGNITIVE IMPAIRMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS

Melike DOĞAN ÜNLÜ<sup>1</sup>, Serpil DEMİRCİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Doğan Ünlü M, Demirci S. Multipl Sklerozda Kognitif Etkilenmenin Değerlendirilmesi. Med J SDU 2022; 29(4): 531-539.

### Öz

#### Amaç

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin ön planda beyaz cevherini etkileyen kronik inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. Kognitif bozukluk relapsing remitting multipl skleroz (RRMS) hastalarında sık karşılaşılan bir sorundur ve yaşam kalitesi üzerinde önemli rol oynamaktadır. MS hastalarının %30-70'inde kognitif bozukluk görülür. Bozukluklar tipik olarak bellek, dikkat, bilgi işleme fonksiyonlarındadır. Bu çalışmada erken evre MS hastalarındaki bilişsel bozulmanın paterninin belirlenmesi amaçlanmıştır.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 30 RRMS hastası ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Tüm deneklere sözel ve görsel bellek, dikkat, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal işlevler, lisan ve genel akıcı zekayı kapsayan geniş bir nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır. Özürüllük ve işlevselliğin etkilenen kognitif alanlarla ilişkisi değerlendirilmiştir.

#### Bulgular

Çalışmaya alınan MS hastaları ve sağlıklı gönüllülerin ortalama yaş ve eğitim süreleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. MS'li hastalarda ortalama hastalık süresi  $62.20 \pm 52.70$  ay ve ortalama tanı alma süresi  $39.16 \pm 39.17$  ay idi. Ortalama atak sayısı  $3.13 \pm 1.90$  idi. Ortalama EDSS puanı  $1.38 \pm 1.31$  idi. Psikomotor hız ve dikkat işlevlerini değerlendiren bir test olan

İz Sürme Testi A ve B alt-testlerinde MS'li hastaların başarımları kontrol grubundakinden belirgin derecede daha düşüktü ( $p=0.005$ ).

#### Sonuç

MS hastaları dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendiren tüm testlerde daha kötü bir başarımlar sergilemiştir. Bu kötü başarımlar Multipl Skleroz İşlevsel Bileşimi (MSFC) ve Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği (EDSS) ile bağıntılıdır. MS hastalarında temel olarak bellek ve dikkat bozuklukları bildirilmiştir. Bulgularımız çalışma belleği, dikkat ve yürütücü işlev bozukluğunun hastalığın erken evrelerinden itibaren diğer bulgulara eşlik edebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bellek, Dikkat, EDSS, Görsel uzamsal işlevler, MSFC, Multipl skleroz, Yürütücü işlevler

#### Abstract

#### Objective

Multiple sclerosis (MS) is a chronic-inflammatory demyelinating central nervous system disease affecting mainly the white matter. Cognitive impairment is a common problem in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients and plays a major role in the quality of life. Cognitive impairment occurs in 30-70% of patients with MS. Deficits typically occur in memory, attention and information processing functions. In this study it is aimed to determine pattern

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** M.D.Ü. / dr.melikedoganunlu@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 01.07.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 16.11.2022

**ORCID IDs of the authors:** M.D.Ü: 0000-0002-4424-044X; S.D: 0000-0003-1561-1296

of cognitive impairment in MS patients who are in the early hase of disease.

### Material and Method

Thirty RRMS patients and 30 healthy volunteers were included in the study. All subjects were administered a comprehensive neuropsychological test battery which encompasses verbal and visual memory, attention, executive functions, visual spatial functions, language and general fluid intelligence. The relation of disability and functionality with affected cognitive domains were also evaluated.

### Results

There was no significant difference mean age and duration of education between the MS patients and healthy controls. Mean duration of disease in MS patients is  $62.20 \pm 52.70$  mounth and mean time to diagnosis is  $39.16 \pm 39.17$  mounth, Mean number of attack is  $3.13 \pm 1.90$  and mean EDSS score is  $1.38 \pm$

1.31. In Trail Making Test A and B, which is a test that evaluates psychomotor speed and attention functions, patients with MS had significantly lower performance than control group.

### Conclusion

MS patient exhibited a worse performance in all tests evaluating attention and executive functions. This worse performance was correlated with Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) and Expanded Diasability Status Scale (EDSS). MS patients are reported to have mainly memory and attention deficits. Our results suggest that a working memory and attention deficits and executive dysfunction may associate with other findings of the disease since early phases of disease.

**Keywords:** Attention, EDSS, Executive functions, Memory, MSFC, Multiple sclerosis, Visual spatial functions

## Giriş

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) inflamasyon, demyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis ile özellenen inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. MS hastalığı genellikle genç erişkinleri etkileyen ve bireylerde ciddi özürüllüğe neden olarak yaşam kalitesini önemli derecede bozan hastalıklardan birisidir. Bilişsel bozukluk MS olgularının kişisel, mesleki ve sosyal işlevselliğini etkileyerek yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek belirtilerden biridir. Birçok çalışmada bilişsel etkilenmeye paralel olarak sosyal etkinliklere katılımın daha az olduğu, işsizlik oranının daha yüksek olduğu, günlük ev işlerinin yürütülmesinde daha fazla güçlük yaşandığı ve sonuçta duygu-durum bozukluklarını da içeren psikiyatrik hastalıkların görülme riskinin arttığı belirtilmiştir (1).

Bilişsel etkilenme MS'li bireylerde erken dönemlerden itibaren gelişen bir belirti olabilir. Bilişsel etkilenme sıklıkla dikkat, kısa süreli bellek, çalışma belleği, yürütücü işlevler ve bilgi işleme hızındaki değişikliklerle kendini gösterir (2).

MS'de gelişen bilişsel bozuklukların etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak nörogörüntüleme alanındaki gelişmeler MS tanısı, tedavi izlemi ve etiyopatogeneze yönelik önemli ipuçları sunmaktadır. MS'deki inflamasyona bağlı gelişen demiyelinizan lezyonlar serebral veya spinal kordun herhangi bir bölgesinde izlenebilir ancak tipik olarak ve sıklıkla sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler beyaz cevherde yoğunlaşırlar. Serebral demiyeli-

linizan lezyonların subkortikal yapılarla korteks arasındaki bağlantıyı bozarak başlıca yürütücü işlevleri etkileyen bilişsel bozukluklara yol açtığı bilinmektedir. Bilişsel bozuklukların MS'nin erken dönemlerinde hatta radyolojik izole multipl skleroz evresinde bile saptanabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (3). Bilişsel yıkım tüm MS alt tiplerinde gösterilmiştir. RRMS'de ilerleyici formlara göre daha az bilişsel bozulmanın olduğu bildirilmiştir (4,5). MS alt tiplerinden klinik izole sendrom ve RRMS hastalarında ön planda bilgi işleme hızı bozulurken, progresif formlarda hafıza ve yürütücü işlevler etkilenir (6-7).

Bilişsel bozukluğun erken saptanması, etkili tedavi ve başa çıkma yöntemlerinin uygulanması olguların işlevselliğine önemli katkıda bulunacaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Nöroloji Kliniğinde takip edilen ve Mc Donald kriterlerine (8) göre kesin MS tanısı almış, bilişsel yakınması olmayan, yaşları 18-50 yaş arasında değişen 23 kadın, 7 erkek olmak üzere toplam 30 RRMS'li birey ve yaş-, cinsiyet-, eğitim düzeyi-uyumlu 30 sağlıklı birey alındı. Poliklinik kontrolleri sırasında tüm MS olgularının ayrıntılı hikâyesi alınarak güncel nörolojik muayenesi yapıldı. Katılımcıların duygu durumu Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi ve BDÖ puanı 17'nin üzerinde olan olgular çalışmaya alınmadı (9). MS'li olgularda Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale 'EDSS') puanı hesaplandı (10). Son bir ay içinde atak

öyküsü olan, depresyonu olan, eşlik eden başka se-rebral lezyonu olan, sistemik bir hastalığı olan (diabet, tiroid vb), 50 yaş üzerinde olan, okur -yazar olmayan, görme problemi olan, dominant el kullanımını engelleyecek derecede belirgin sensorimotor bozukluğu (parezi, derin duyu bozukluğu ve tremor) olan ve genel bilişsel işlevlerin bir ölçütü olan Mini-Mental Durum Testinde 26 ve altında puan alan olgular çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm olgulara ve sağlıklı gönüllülere çalışma ile ilgili bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Çalışma protokolü Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (07.03.2012/1064) onaylandı.

Tüm katılımcılar geniş bir nöro-psikolojik test bataryası ile değerlendirildi. Nöro-psikolojik test bataryası görsel ve sözel bellek, dikkat, görsel-uzamsal beceriler, lisan, yürütücü işlevler ve akıl yürütme işlevlerini değerlendirecek şekilde düzenlendi. Nöropsikolojik test bataryası California Sözel Öğrenme Testi, Mantıksal Bellek Testi, Rey-Osterrieth Karmaşık Figür Testi, Sayı Erimi Testi, İz sürümü testi A ve B, PASAT, Stroop Testi, Sözel akıcılık Testi, Sayı Sembol Testi, Boston İsimlendirme Testi, Mesulam'ın İşaretleme Testi, Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi, Hooper Görsel Organizasyon Testi'nden oluşturuldu (11).

Yine MS'li bireylerde nörolojik işlevlerin nicel bir ölçütü olarak 'Multiple Sclerosis Functional Composite' (MSFC) puanı değerlendirildi (12). MSFC üst ekstremité işlevlerini değerlendiren '9-Hole Peg Test (9HPT)', alt ekstremité işlevlerini değerlendiren '25-adım Yürüme Testi' ve dikkat işlevlerini değerlendiren

'Paced Auditory Serial Additional 3 (PASAT) testinde elde edilen puanların Z skoruna dönüştürülerek ortalamalarının 3'e bölünmesi ile elde edilir (13). Bataryada yer alan testler tüm katılımcılara araştırmacı tarafından standart bir şekilde ve aynı sıra ile uygulanmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS paket programı (SPSS 15.0 for Windows, SPSS, Chicago IL) kullanılmıştır. İstatistiksel analizde MS'li olgu grubu ve sağlıklı deneklerdeki nöropsikolojik test puanları bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirilmiştir.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Multipl skleroz olgu grubu ile sağlıklı gönüllüler arasında cinsiyet dağılımı, yaş ve eğitim süresi açısından bir farklılık yoktu (Tablo 1). Bilişsel yetilerin genel bir değerlendirmesine olanak sağlayan MMSE testi puanları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yine Beck Depresyon Ölçeği puanları açısından da gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 1).

Normal fiziksel muayene bulgularına rağmen MS'li bireylerde hem dominant hem de non-dominant el motor hızı sağlıklı bireylere göre daha yavaştı ( $p < 0.005$ ). MS'li bireylerin sözel bellek, mantıksal bellek ve görsel bellek işlevlerindeki başarımları sağlıklı bireyler ile benzerdi (Tablo 2). Dikkat işlevlerini değerlendiren sayı-erimi testinde sağlıklı bireylerle aynı başarımları

Tablo 1

Multipl sklerozlu hastalar ve sağlıklı gönüllülerin demografik özellikleri

	MS (n=30)	Kontrol (n=30)	P
Cinsiyet, Kadın	22 (% 73.3)	21 (% 70)	0.779
Yaş	31.10 ± 7.77	30.70±8.49	0.837
Eğitim süresi (yıl)	10.66 ± 3.77	10.26 ± 2.95	0.649
MMSE	28.10 ± 1.42	28.10 ± 1.34	1.000
BDÖ	10.13 ± 6.60	9.36 ± 6.41	0.650
Hastalık süresi (ay)	62.20 ± 52.70	-	
Tanı süresi(ay)	39.16 ± 39.17	-	
Atak sayısı	3.13 ± 1.90	-	
EDSS	1.38 ± 1.31	-	
MSFC	-0.749	-	

Tablo 2 MS'li hastalarda ve sağlıklı gönüllülerdeki nöropsikolojik test sonuçları

MS			Kontrol		
Alan ve Testler	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	p
<b>Sözel Bellek</b>					
Anlık	11-30	19,1 ± 4,76	13-28	21,03 ± 3,86	0,090
Geç	1-10	6,00 ± 2,30	2-10	6,26 ± 2,13	0,644
Öğrenme (n/30)	6-10	9,43 ± 1,00	6-10	9,03 ± 1,18	0,165
<b>Mantıksal Bellek</b>					
Anlık	6-34	20,03 ± 7,41	10-39	22,36 ± 6,56	0,202
Geç	6-34	19,70 ± 7,61	10-36	20,46 ± 6,44	0,675
<b>Görsel Bellek (n/36)</b>					
Anlık	0-29	15,13 ± 7,89	0-30	17,93 ± 8,89	0,202
Geç	0-29	15,13 ± 8,53	0-31	16,46 ± 8,86	0,555
<b>İST-A</b>					
Süre (sn)	26-148	51,23 ± 29,85	17-60	34,26 ± 10,56	0,005
Hata	0-4	0,36 ± 0,89	0-2	0,30 ± 0,53	0,726
<b>İST-B</b>					
Süre (sn)	43-300	94,33 ± 57,46	35-105	57,16 ± 16,29	0,001
Hata	0-6	0,43 ± 1,33	0-4	0,53 ± 0,86	0,731
<b>Sözel Akıcılık (dk)</b>	11-29	18,76 ± 4,40	11-28	19,10 ± 3,97	0,760
<b>Sayı Erimi</b>					
İleri	3-15	9,90 ± 3,07	6-16	11,06 ± 2,51	0,113
Geri	1-13	5,73 ± 2,95	2-9	5,43 ± 1,88	0,114
<b>Stroop Testi</b>					
Kelime	17-48	25,50 ± 7,93	17-26	21,96 ± 2,34	0,023
Renk	23-67	36,16 ± 11,45	22-43	29,73 ± 4,02	0,005
Renk-kelime	28-110	51,30 ± 22,60	25-70	41,86 ± 9,96	0,041
İnterferans	15-86	36,40 ± 18,67	14-57	29,56 ± 9,40	0,082
<b>Sayı-sembol Testi</b>					
Puan	9-60	36,20 ± 13,35	16-63	42,53 ± 12,04	0,059
Hata	0-10	1,93 ± 2,88	0-7	1,66 ± 1,88	0,673
<b>PASAT (n/60)</b>	5-45	29,37 ± 14,37	9-52	37,26 ± 10,52	0,008
<b>9-HP</b>	35-127	59,33 ± 22,11	34-59	43,43 ± 5,10	0,000
<b>HGO (n/30)</b>	9-28	22,00 ± 4,12	15-29	23,33 ± 3,07	0,161
<b>ÇYB (n/30)</b>	15-29	22,56 ± 4,16	14-29	22,03 ± 3,93	0,612
<b>İşaretleme Testi (sn)</b>	60-283	122,20 ± 52,90	45-202	90,40 ± 34,43	0,008
<b>BNT</b>	20-54	43,70 ± 7,74	36-58	45,50 ± 5,45	0,302

BNT: Boston İsimlendirme Testi; ÇYB: Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi; HGO: Hooper Görsel Organizasyon Testi; İST: İz Sürümü Testi; PASAT: 'Paced Auditory Serial Additional Test'; 9-HP: Dokuz Delik Testi

Tablo 3

MS'li olgularda kognitif testlerle MSFC, EDSS, hastalık süresi, tanı süresi ve atak sayısı arasındaki ilişki

Alan ve Testler	MSFC r p	EDSS r p	Hastalık Süresi r p	Tanı Süresi r p	Atak Sayısı r p
<b>Sözel Bellek Anlık</b>	<b>0.482</b> <b>0.011</b>	-0.336 0.799	<b>-0.396</b> <b>0.030</b>	-0.247 0.189	-0.146 0.442
<b>Geç</b>	0.189 0.346	-0.295 0.113	-0.127 0.504	-0.128 0.502	<b>-0.008</b> 0.967
<b>Öğrenme</b>	-0.011 0.955	0.039 0.836	-0.014 0.941	0.252 0.180	0.238 0.205
<b>Mantıksal Bellek Anlık</b>	0.232 0.245	-0.098 0.605	-0.219 0.144	-0.033 0.864	<b>0.000</b> 0.999
<b>Geç</b>	0.187 0.349	-0.150 0.430	<b>-0.377</b> <b>0.040</b>	-0.017 0.929	-0.038 0.844
<b>Görsel Bellek Anlık</b>	<b>0.453</b> <b>0.018</b>	-0.285 0.126	<b>-0.514</b> <b>0.004</b>	<b>-0.471</b> <b>0.009</b>	-0.370 0.044
<b>Geç</b>	<b>0.464</b> <b>0.015</b>	<b>-0.380</b> <b>0.038</b>	<b>-0.519</b> <b>0.003</b>	<b>-0.502</b> <b>0.005</b>	<b>-0.346</b> <b>0.061</b>
<b>IST A-Süre</b>	-0.314 0.111	<b>0.533</b> <b>0.002</b>	<b>0.666</b> <b>0.000</b>	0.298 0.110	0.197 0.296
<b>A-Hata</b>	0.116 0.564	0.090 0.637	0.119 0.530	0.244 0.194	-0.114 0.550
<b>B-Süre</b>	<b>-0.520</b> <b>0.005</b>	<b>0.492</b> <b>0.006</b>	<b>0.610</b> <b>0.000</b>	0.083 0.662	0.332 0.073
<b>B-Hata</b>	0.015 0.940	0.187 0.322	0.050 0.794	0.165 0.385	-0.200 0.289
<b>Sözel Akıcılık (dk)</b>	<b>0.537</b> <b>0.004</b>	<b>-0.373</b> <b>0.042</b>	-0.257 0.170	-0.216 0.251	-0.119 0.530
<b>Sayı Erimi İleri</b>	0.244 0.219	-0.343 0.063	-0.223 0.236	-0.045 0.812	-0.068 0.720
<b>Geri</b>	<b>0.386</b> <b>0.047</b>	<b>-0.384</b> <b>0.036</b>	-0.318 0.087	-0.055 0.773	-0.103 0.586
<b>Stroop Kelime</b>	<b>-0.595</b> <b>0.001</b>	<b>0.542</b> <b>0.002</b>	<b>0.437</b> <b>0.016</b>	0.309 0.097	0.121 0.525
<b>Renk-süre</b>	<b>-0.754</b> <b>0.000</b>	<b>0.669</b> <b>0.000</b>	<b>0.462</b> <b>0.010</b>	0.299 0.108	0.329 0.076
<b>Renk-kelime</b>	<b>-0.710</b> <b>0.000</b>	<b>0.542</b> <b>0.002</b>	<b>0.411</b> <b>0.024</b>	0.186 0.325	0.113 0.551
<b>İnterferans</b>	<b>-0.695</b> <b>0.000</b>	<b>0.508</b> <b>0.004</b>	<b>0.386</b> <b>0.035</b>	0.150 0.429	0.085 0.654
<b>Sayı-sembol Testi Puan</b>	<b>0.452</b> <b>0.018</b>	<b>-0.491</b> <b>0.006</b>	<b>-0.366</b> <b>0.047</b>	-0.132 0.488	-0.130 0.495
<b>Hata</b>	0.141 0.018	-0.134 0.482	-0.278 0.137	-0.291 0.163	-0.311 0.094
<b>PASAT</b>	<b>0.451</b> <b>0.018</b>	<b>-0.485</b> <b>0.010</b>	<b>-0.411</b> <b>0.033</b>	-0.057 0.779	-0.133 0.509
<b>9-HP</b>	<b>-0.492</b> <b>0.009</b>	<b>0.850</b> <b>0.000</b>	0.278 0.137	0.323 0.082	<b>0.386</b> <b>0.035</b>
<b>HGO (n/15)</b>	0.378 0.052	-0.276 0.140	<b>-0.471</b> <b>0.009</b>	<b>-0.480</b> <b>0.007</b>	<b>-0.451</b> <b>0.012</b>
<b>ÇYB (n/30)</b>	<b>0.000</b> 0.999	-0.047 0.804	0.003 0.988	0.266 0.155	-0.014 0.941
<b>İşaretleme Testi (sn)</b>	<b>-0.571</b> <b>0.002</b>	<b>0.629</b> <b>0.000</b>	<b>0.440</b> <b>0.015</b>	<b>0.368</b> <b>0.046</b>	0.322 0.082
<b>BNT</b>	0.114 0.570	-0.181 0.338	-0.111 0.559	-0.067 0.724	-0.072 0.706

BNT: Boston İsimlendirme Testi; ÇYB: Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi; EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği; HGO: Hooper Görsel Organizasyon Testi; İST: İz Sürümü Testi; MSFC: Multipl Skleroz İşlevsel Bileşimi; PASAT: Paced Auditory Serial Additional Test; 9-HP: Dokuz Delik Testi.

sergilemekle birlikte, psikomotor hız ve dikkat işlevlerini değerlendiren İST A ve B alt-testlerinde MS'li bireylerin sergilediği performans daha kötüydü (Tablo 2). PASAT ve Stroop gibi daha zorlayıcı dikkat testlerindeki başarımları ise sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşüktü. Stroop testinin tüm alt bileşenlerinde MS'li olgular sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak daha kötü bir başarımla sergiledi. Interferans puanları istatistiksel olarak farklılık göstermemekle birlikte MS'li olgularda daha yüksekti. Hooper Görsel organizasyon testi ve Çizgilerin Yönünü belirleme testinde başarımları sağlıklı bireyler ile aynı düzeyde idi. Ancak, görsel organizasyon ve dikkatin uzaysal dağılımını değerlendiren işaretleme testinde sağlıklı bireylere göre çok daha yavaşlardı (Tablo 2).

MS'li olgular genel olarak değerlendirildiğinde EDSS puanları ile motor beceri gerektiren testler arasında pozitif bir bağlantı gözlemlendi (Tablo 3). Özürüllük arttıkça dikkat ve yürütücü işlev testlerindeki bozulmanın daha belirgin olduğunu düşündürecek bağlantılar saptandı. EDSS ile sözel bellek testleri arasında herhangi bir bağlantı saptanmadı. Yine görsel organizasyon ve perspektif testlerinde de özürüllük derecesi ile bir bağlantı gözlemlenmedi. MS'li olgularda nicel işlevsel kapasiteyi değerlendiren MSFC ile hastalık süresi ve ilk tanı konma süresi arasında orta derecede negatif bir bağlantı saptandı. Özellikle frontal yürütücü ağı değerlendirilen testlerde işlevsel kapasiteyi yansıtan MSFC, özürüllük ve hastalık süresi arasındaki orta-kuvvetli bağlantılar dikkat çekici idi. Sözel bellek anlık bileşeninde ve görsel bellek anlık ve geç bileşenlerinde de anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ancak genel akıcı zekâ, lisan ve görsel-uzamsal işlevlerde aynı derecede bir ilişki gösterilememiştir.

## Tartışma

Multipl sklerozda bilişsel etkilenmenin olabileceği hastalığı tanımlayan Charcot tarafından ifade edilmiştir. Bilişsel işlevlerdeki bozulmasının, hastalığın ilerleyen evrelerinde belirgin olduğu bilinmektedir ancak araştırmalar ilk klinik bulguların ortaya çıktığı erken evre olgularda da etkilenmenin başlayabileceğine dikkat çekmektedir (14). MS olgularında bilişsel etkilenme günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilemektedir. RRMS olgularının bilişsel bozukluklarını konu alan birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen, bilişsel bozuklukların özelliklerini tanımlayan kesin ölçütler yoktur. Daha önce yapılmış çalışmalarda bilişsel işlev bozukluğunun prevalansı %32 ile % 70 arasında değişmektedir (15). Ağır bilişsel etkilenme olguların %20-30'unda görülebilmektedir (15). Bilişsel yıkımda iyileşme beklenen bir süreç değildir, hastalık klinik bulguları stabil seyretse bile bilişsel yıkım devam edebilir.

MS'de görülen bilişsel bozuklukları değerlendirmek kolay değildir. Şüphelenilen olgularda nöropsikiyatrik değerlendirme bilişsel fonksiyonları daha objektif olarak ortaya koyabilir.

MS olgularında bilişsel bozukluklar çok erken dönemden itibaren kliniğe eşlik edebilir, bu çalışmadaki bulgularda da bunu desteklemektedir. MS'de sıklıkla etkilenen bilişsel alanlar bellek, dikkat ve dikkati sürdürme yetisi, bilgi işleme hızı, görsel mekânsal algı ve yürütücü işlevlerdir (15-18). Çalışma örneklemini bilişsel yakınması olmayan, görece özürüllük derecesi düşük ve bilişsel işlevleri etkileyecek diğer etmenlerin dışlandığı olgulardan seçilmiştir. Buna rağmen MS'li bireylerde özellikle dikkat ve yürütücü işlevlerde belirgin etkilenme saptanmıştır.

Bellek bozuklukları en iyi bilinen bozukluklardandır. Sözel ve görsel bellek işlevlerinin her ikisinde de etkilenmenin olduğu ve kısa dönem belleğinde etkilenmenin daha sık olduğu bildirilmiştir (15,17).

Rao ve ark 102 MS olgusu ile yapmış oldukları çalışmada olgularda en sık kısa dönem bellek, dikkatin sürdürülmesi, problemlerin kavramlaştırılarak çözülmesi ve kelime akıcılığındaki bozuklukların olduğunu bildirmişlerdir (16). RRMS olguları ile yapılan başka bir çalışmada kısa dönem bellek fonksiyonlarında belirgin bozulma olduğu bildirilmiştir (19). Bu çalışmada sözel bellek işlevlerinin kayıt aşamasındaki düşük puanlar her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı derecede olmasa da MS'li olgularda düşük bulunmuştur. Buna karşın sözel bellek işlevlerinin geri çağırma ve tanıma alt-bileşenlerindeki başarımlar normalle aynı düzeyde olması sözel bellek bozukluğundan ziyade çalışma belleğinde bir sorun olduğunu destekler niteliktedir. Benzer şekilde Rey-Osterrieth karmaşık figür testi ile değerlendirilen görsel bellek işlevlerinde MS'li olguların hem anlık hem de geç hatırlama puanları kontrollerdekinden daha düşük bulunmasına rağmen kayıt ve geri çağırma bileşenlerinde gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular da görsel bellek işlevlerinde bir etkilenme olmadığını desteklemektedir. Literatürde bellek fonksiyonlarındaki etkilenmenin tanımlanmaktan çok hatırlama fonksiyonlarında belirgin olduğu bildirilmiştir (15, 17, 20) Ancak, bizim örnekleminizde ne sözel bellek ne de görsel bellekte hatırlama bileşeninde bir farklılık saptanmamıştır. Daha eski çalışmalarda MS'de görülen geri çağırma bozukluklarının bellek kusurlarının temeli olduğu varsayılmışsa da yakın dönem çalışmaları MS'lilerin öğrenme için daha fazla denemeye gereksinim duyduklarını ancak öğrendikten sonra akılda tutmalarının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını göstermiştir (16,21). Bu çalışmada elde edilen bulgular da bunu destekler niteliktedir.

Dikkat ve yürütücü işlev bozuklukları MS'de sık görülür. MS olgularında yürütücü işlev bozukluklarının olması fiziksel özürüllüğü doğrudan etkileyen ve arttıran bir nedendir. Yürütücü işlevler soyutlama, kavram oluşturma, problem çözme ve planlama şeklinde özetlenebilir. Yürütücü işlev bozuklukları bilişsel ve motor görevleri yerine getirmede performansı olumsuz etkiler. Dikkat işlevleri MS olgularında en erken etkilendiği bildirilen bilişsel işlevdir (15, 16, 22-23).

MS'deki dikkat bozukluğunun nedeni tam olarak aydınlatılmamıştır. Biz bu çalışmada sözel dikkat ve dikkati sürdürme yetisini değerlendirmek amacı ile sayı erimi testini kullandık. İleri ve geri menzil olarak iki skorlama yapılmıştır. Lezak ileriye doğru sayı menzilin dikkat testi, geriye doğru sayı menzilin ise bellek testi olarak iki farklı test biçiminde ele alınmasını önermektedir (24). Bizim çalışmamızda hem ileri hem de geri sayı menziline olgu grubu normal gruba göre az sayı hatırlayabilmiş fakat aradaki fark istatistik açısından anlamlı bulunmamıştır.

Dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendiren bir test olan İST testinde MS'li olgular hem A hem de B alt-testini istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun sürede tamamladılar. Ancak hata puanları açısından kontrollerle aynıydılar. Bu bulgular MS'li olgu grubunda bilgi işleme hızı ve dikkatin sürdürülmesinde bir sorun olduğunu desteklemektedir. 9-PH testinde olguların hem dominant hem de non-dominant eldeki başarımları normallerdekine göre daha yavaştı. Dikkatin sürdürülmesi yanı sıra ince motor beceri ve koordinasyon gerektiren bir test olan İST testindeki kötü başarımın olgu grubundaki motor beceri kaybından kaynaklanmış olma olasılığı tamamen dışlanamaz.

Dikkati değerlendirmeye yönelik bir diğer test de Stroop testidir. Stroop testinin başlıca özelliği bozucu bir etki altında algısal kurulum veya tepkiyi değiştirebilme becerisini ölçmesidir. Diğer özellikleri arasında bilgi işleme hızı ve dikkat yer alır. Dikkatin bu karmaşık yönüne frontal lob içinde yer alan sistemler aracılık ederler. Burada fronto-subkortikal bağlantılar önem kazanırlar. Stroop testteki performans zamanı frontal lezyon belirteci olarak kabul görmüş özellikle de sol frontal ile ilişki kurulmuştur (25). Sol parietal lezyonlar da daha çok interferans zamanı ile ilişkilendirilmiştir (26). Stroop testini kullanan Pujol ve ark. frontal ve parietal bölgede artmış lezyon yükünün interferansla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (26). Çalışmamızda Stroop testinin tüm alt bileşenlerinde MS'li olgular sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak daha kötü bir başarımla sergiledi. Bu farklılık olgu grubunda bilgi işleme hızı ve dikkatin sürdürülmesinin anlamlı derecede etkilenmiş olduğunu desteklemektedir.

IST-A ve IST-B testleri ve dikkatin uzamsal dağılımını değerlendiren bir test olan işaretleme testindeki bozukluk da bunu desteklemektedir. Bu son testlerdeki bozukluğun motor beceri kaybından kaynaklandığı ileri sürülebilir. Ancak, Stroop testi ince motor beceri ve motor koordinasyon gerektiren bir test değildir. Bu bağlamda diğer dikkat testlerindeki daha kötü başarımın da esas olarak motor beceri kaybından değil dikkat işlevlerindeki bozulmadan kaynaklandığı söylenebilir.

Sözel akıcılık testinde MS'li olgular ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. MS olgularında sözel akıcılıkta bozulma olmaması literatür ile uyumluydu (27).

Lisan işlevleri açısından MS'li olgular ve sağlıklı gönüllüler arasında bir fark gözlenmedi. MS olgularında görsel-uzamsal işleme bozuklukları sık görülmesine karşın bellek ve dikkat bozukluklarına göre daha az rastlanmaktadır (15,16).

Çizgilerin yönünü belirleme, geometrik şekil kopyalama, objeleri tanıma bu yetiler arasında yer almaktadır. MS olgularında görsel-uzamsal işlemeyle ilgili az sayıda yapılmış çalışma vardır. Görsel uzamsal işlevlerin motor, duysal ve koordinasyon problemleri ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (18). Biz çalışmamızda görsel-uzamsal işlemeyle değerlendirmek amacıyla çizgilerin yönünü belirleme testini, Hooper Görsel Organizasyon tesini, Mesulam'ın işaretleme testini kullandık. Örneklemimizde Çizgilerin yönünü belirleme testi, Hooper Görsel Organizasyon testi ve işaretleme testinin hata sayısında anlamlı farklılık saptanmaması görsel-uzamsal işlevlerde bir etkilenme olmadığını destekler niteliktedir.

EDSS MS'de özürüllük değerlendirilmesinde kullanılan bir ölçektir ancak önemli kısıtlılıklarından birisi üst ekstremité işlevlerini ve bilişsel işlevlerini kapsamamasıdır. Bu nedenle bu çalışmada üst ekstremité motor becerileri 9-HPT ve alt ekstremité işlevleri '25 adım yürüme testi' ile değerlendirilmiştir. Bu testlerin motor hızı değerlendirmede EDSS'den daha duyarlı olduğu ve hastalığın atak ve iyileşme dönemlerinde kullanılabileceği belirtilmiştir (28). EDSS ile bilişsel bozukluk arasında bir ilişki olup olmadığına ait veriler tartışmalıdır. Kujula ve ark. EDSS puanları ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkinin anlamlı olduğunu ileri sürerken, Rugieri ve ark. bilişsel bozuklukla EDSS puanları arasında bir ilişki olmadığını ifade etmiştir (29,30). Bu çalışmada bilişsel durumu kötü olan olguların EDSS skoru bilişsel durumu iyi olanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Pati ve ark. düşük EDSS skorlu olgularda bilişsel bozukluk sıklığını araş-

tırdıkları çalışmada olguların yarısından fazlasında en az bir nöropsikolojik testte bozulma tespit etmişler ve bilişsel bozukluğun MS olguları için ciddi bir problem olduğunu ve rutin klinik pratiğe nöropsikolojik testlerin dahil edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (31).

Nicel işlevsel kapasite ile dikkat ve yürütücü işlevler arasında anlamlı bir bağlantı saptanmıştır. Dikkat ve yürütücü işlevlerdeki etkilenme olgularındaki özür-lülük derecesi ve hastalık süresi ile de önemli bir ilişki göstermektedir. Bu bulgular hastalık süresi arttıkça frontal işlev bozukluklarının olguların işlevselliğini bozucu ve özür-lülüğünü arttırıcı bir etken olduğunu düşündürmektedir. Lisan işlevlerinde sözel bellek, görsel-uzamsal işlevlerde ve genel akıcı zekâda MSFC, EDSS ve hastalık süresi ile bir bağlantı olmaması bu işlevlerin etkilenmediğini düşündürülebilir. Ancak bu çalışmadaki örnekleme seçilen olgular görece erken tanı konmuş, özür-lülüğü düşük olgulardır. Bu nedenle en azından hastalığın erken evrelerinde bellek ve görsel-uzamsal işlevlerdeki etkilenmenin dikkat ve yürütücü işlevlerdeki kadar ağır olmadığı ileri sürülebilir.

Örnekleme sayısının az olması bir kısıtlılık olarak düşünülebilir. Ancak, çalışma örneklemini herhangi bir bilişsel yakınması, bilişsel işlevleri etkileyebilecek sistemik bir hastalığı (diabet, hipotiroidi vb), dominant el kullanımını engelleyecek derecede belirgin sensorimotor bozukluğu (parezi, derin duyu bozukluğu ve tremor) olmayan ve genel bilişsel işlevleri normal olan olgulardan oluştuğu için elde edilen bulgular anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

## Sonuç

Çalışmamızda herhangi bir bilişsel yakınması olmayan bir olgu örnekleminde özellikle dikkat işlevlerinde anlamlılık kazanan bir etkilenme olduğu saptanmıştır. Küçük bir örnekleme bile bu etkilenmenin saptanması MS olgu grubunda bilişsel işlevlerde erken dönemlerden itibaren etkilenme olabileceğini destekler niteliktedir.

## Teşekkür

Çalışmaya katılan tüm gönüllülere teşekkür ederiz.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (07.03.2012/1064). Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmaya dahil edilen tüm bireysel katılımcılardan katılmak ve yayınlamak için yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Verilerin Ulaşılabilirliği

Yazarlar, ilgili tüm verilerin makaleye dahil edildiğini onaylayabilir

## Yazar Katkıları

MDÜ: Kavramsallaştırma; Veri iyileştirme; Biçimsel analiz; Soruşturma; Metodoloji; Doğrulama; görselleştirme; Yazma-orijinal taslak.

SD: Kavramsallaştırma; Veri iyileştirme; Biçimsel analiz; Soruşturma; Metodoloji; Doğrulama; görselleştirme; Yazma-orijinal taslak.

## Kaynaklar

1. Beatty WM, Blanco CR, Wilbanks SL et al. Demographic, clinical and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehab* 1995; 9:167-73.
2. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:549-58.
3. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58:1602-06.
4. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA, Krupp LB. Treatment of cognitive impairment in Multiple sclerosis is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option *CNS drugs* 2008; 22:87-97.
5. Drake MA, Carra A, Allegri RF, Luetic G. Differential patterns of memory performance in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis *Neurol India* 2006;54:370-6.
6. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler*. 2017;23:1258-67.
7. Branco M, Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Patti F et al. Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurol Sci*. 2019;40:1651-7
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.223666-
9. Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry* 1961;4(6):561-571
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
11. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press 1995
12. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome



- measure. *Brain* 1999; 122:871-82
13. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler*. 1999;5(4):244-50. doi: 10.1177/135245859900500409.
  14. Tuncer N. Multipl sklerozlu olgularda kognitif fonksiyon bozuklukları. *Türkiye Klinikleri* 2006; 26:559-64.
  15. Rao SM. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. Ed: Raine CS, Mc Farland HF, Tourelotte WW, *Clinical and pathogenetic Basis*. pp.357-362. Chapman and Hall, London, UK, 1997.
  16. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology*. 1991;41(5):685-91.
  17. Janculjak D, Mubrin A, Brinar V et al. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:221-7.
  18. Ünal A. Multipl skleroz hastalarında bilişsel işlev bozuklukları ve tedavisi (Ed: Kırbaç D) *Nöropsikiyatri (Nörolojik Hastalıkların Psikiyatrik Yönü)* s.221-240, İstanbul, 2006.
  19. Roca M, Torralva T, Meli F, Fiol M, Calcagno M, Carpintero S, De Pino G, Ventrice F, Martin M, Vita L, Manes F, Correale J Cognitive deficits in multiple sclerosis Correlate with changes in fronto-subcortical tracts . *Mult Scler* 2008;14:364-69.
  20. Achiron A, M Polliack, SM Rao. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005;76:744-749.
  21. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Natural history, Pathophysiology and Management*. *CNS Drugs* 2002;16:445-55.
  22. Chiaravalloti ND, Deluca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1139-1151.
  23. Winkelmann A, Engel C, Apel A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255(2):309-310.
  24. Mollahasanoğlu A. Normal deneklerde bir grup görsel ve sözel bellek testleri performansına yaş ve eğitimin etkisi. Yüksek lisans tezi, İstanbul, 2002.
  25. Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247:97-101.
  26. Pujol J, Vendrell P, Deus J, Junqué C, Bello J, Martí-Vilalta JL. The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on stroop interference. *Neuroimage* 2000; 13:68-75.
  27. Öktem Ö. Mental Durum Muayenesi. In: *Nöroloji* (Ed.E.Öge). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004; 125-26.
  28. Özakbas S, Çağiran I, Örmeci B, İdman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;208:3-7.
  29. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. *Brain* 1997;120:289-97.
  30. Ruggiari RM, Palermo R, Vitello G, Gennuso M, Settiani N, Piccoli F. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS < or = 3.5. *Acta Neurol Scand* 2003;108:323-26.
  31. Patti F, Amato MP, Tola MA, Trojano M, Ferrazza F, Lijoi AF, Bastianelli S. Relationship between cognitive impairment and magnetic resonance imaging disease parameters in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the multicenter COGIMUS study. *Neurol* 2008; 70:4-170.