



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Klinik izole sendromda kognitif tutulum ve yorgunluk ile ilişkisi

Cognitive involvement in clinically isolated syndrome and relationship with fatigue

Bilge Piri Çınar¹, Pınar Yiğit², M. Anıl Gürkan³, Ozan Öztürk⁴, Serkan Özakbaş²

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Turkey

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ³Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44 (Suppl 1):165-172.

Abstract

Purpose: The cognitive profile in clinically isolated syndrome (CIS) is frequently characterized by deficit in processing speed and working memory. In this study, we aimed to investigate the characteristics and frequency of cognitive impairment in patients with CIS by comparing with healthy controls.

Materials and Methods: All participants were tested with PASAT, COWAT, Stroop test, RAVLT, JLO, Trail Making Test, Digit Span. Depression, fatigue and life quality were assessed by the scales.

Results: In this study, 25 patients with CIS and 22 healthy controls matched by age and sex were included. Fifty-two percent of patients were failed at Stroop test in comparison to healthy controls, and this rate was indicated as 60% in COWAT. The frequency of cognitive impairment for the RAVLT, JLO, Trail Making Test, and Digit Span was relatively lower. Moreover, this rate was 20% in PASAT. The cognitive impairment was found in two subtests of BICAMS at least, in 21% of patients. Those with at least one abnormal tests were shown 64% (-1SD), 48% (-2SD). There was a significant relationship between the fatigue and cognitive impairment in patients with CIS.

Conclusion: Cognitive impairment was found in two or more sub-tests of BICAMS; in 21% of our group. Attention and executive functions were distinctly found to be impaired in CIS, and cognitive fatigue was related to Stroop, PASAT and COWAT. The existence, frequency and detailed description of the cognitive impairment that has an impact on social life and disease course in the course of CIS should be taken into consideration.

Keywords: Clinically isolated syndrome, cognition, fatigue.

Öz

Amaç: Klinik izole sendromda (KİS) bilişsel profil sıklıkla bilgi işleme ve çalışma belleği yetersizliği ile karakterizedir. Bu çalışmada; KİS'li bireylerdeki bilişsel etkilenmenin özelliklerini ve sıklığını sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastalara PASAT, COWAT, Stroop testi, RAVLT, Benton Çizgi Yönünü Belirleme testi, iz sürme testi, sayı dizileri testi uygulandı. Ayrıca depresyon, yorgunluk ve yaşam kaliteleri de ölçeklerle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 36.3 olan 25 KİS hastası, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrol alındı. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hastaların %52'si Stroop testinde başarısız oldular. COWAT'ta bu oran %60 olarak saptandı. RAVLT, BJLO, iz sürme testi ve sayı dizileri testi için bilişsel bozulma sıklığı göreceli olarak daha düşüktü. PASAT'da ise bu oran %20 olarak saptandı. Hastaların %21'inde en az iki testte bilişsel bozukluk saptandı. En az bir testte bozulma saptanan hasta oranı -1 SD ile %64, -2 SD ile %48 olarak saptandı. Yorgunluk ile KİS hastalarındaki bilişsel etkilenme arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışma grubunun % 21'inde, iki ya da daha fazla alt testte bilişsel bozulma görülmüştür. En belirgin olarak dikkat ve yürütücü işlevlerin etkilendiği saptanmış olup, bilişsel yorgunluk; Stroop, PASAT ve COWAT ile bağlantılıydı. KİS aşamasında, sosyal hayat ve hastalık seyri üzerine etkisi bilenen bilişsel etkilenme varlığı, sıklığı ve ayrıntılı tanımlanması belki de tedaviyi düzenleme aşamasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: klinik izole sendrom, kognisyon, yorgunluk

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bilge Piri Çınar, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Turkey E-mail: bilge.cinarpiri@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 24.06.2018 Kabul tarihi/Accepted: 31.07.2018 Çevrimiçi yayın/Published online: 27.09.2019

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) hastalarında bilişsel etkilenme sıklığı^{1,2} ve sınırlı alanlarda görülmekle birlikte yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri zaman zaman belirgin hale gelmektedir³. Değerlendirme kriterlerine bağlı olarak belirli bilişsel alanlarda genellikle hafif-orta düzeyde bilişsel yetersizlik belirtilmektedir^{4,5}. Bilişsel etkilenmeyi oluşturan bileşenler temel olarak; yavaşlamış bilgi işleme, epizodik bellekte, karmaşık dikkatte, yürütücü işlevlerde bozulmadır⁶⁻¹⁰. Toplum tabanlı verilere göre bilişsel bozulma prevalansı %40-46; üçüncü basamak verilerine göre %50-60'tır.

Araştırmalarda elde edilen sonuçlar, bilişsel etkilenmenin nasıl tanımlandığına, değerlendirme araçlarının niteliğine ve ne kadar dikkatle araştırıldığına bağlı olarak değişmektedir. MS'te bilişsel etkilenme için risk etmenleri; ileri yaş, uzun hastalık süresi, hastalık gidişi, düşük IQ ya da eğitim düzeyi, düşük bilişsel rezerv, depresyon varlığı ve hastalığın erken döneminde bilişsel etkilenmenin varlığı şeklinde tanımlanmıştır.

Hastalığın progresif alt tiplerinde bilişsel bozulma belirgin olarak gözlenirse de hastalığın erken dönemlerinde hatta klinik izole sendrom (KİS) döneminde bile bilişsel bozulma görülebilmektedir¹⁰⁻¹². MS'te bilişsel tutulumun heterojenliği KİS'li bireylerde çok sık gözlenmemektedir⁵. Hastalığın erken dönemlerinde genel bilişsel yetersizlikten çok, alana özgü tutulum görülebilmektedir^{13,14}. KİS'te bilişsel profil sıklıkla bilgi işleme ve çalışma belleği yetersizliği ile karakterizedir³. Bu çalışmada; KİS'li bireylerdeki bilişsel etkilenmenin özelliklerini ve sıklığını sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Kliniği MS Birimi'nde KİS tanısı konularak takip edilen 18-55 yaş arası, geçmişe yönelik bilgilerini verebilecek bilişsel düzeye sahip ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış hastalar alındı. Hastalara KİS tanısı; MS'yi düşündürecek şekilde optik nevrit, transvers miyelit, beyin sapı tutulumu, hemisferik tutulumu olan ya da polirejyonel-polisemtomatik klinikte olan hastalara olası başka nedenler dışlandıktan sonra konulmuştur. Klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ilaç kullanan

(antipsikotik kullanımı, son 1 ay içinde kortikosteroid kullanımı gibi), klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ek nörolojik hastalığa sahip olan, bilişsel testleri etkileyebilecek nörolojik ya da psikiyatrik hastalığa sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Benzer dahil etme ve hariç tutma kriterleri göz önünde bulundurularak yaş ve cinsiyet eşleşmiş, nöroloji polikliniğine başka nedenlerle başvurmuş hastaların yakınları, olurları alındıktan sonra sağlıklı gönüllüler olarak çalışmaya dahil edildi.

Bilişsel performans değerlendirmesi

Klinik izole sendrom hastalarında, etkilenme potansiyeli olan bilişsel alanları değerlendirmesi amacıyla; çalışma belleği, bilgi işleme hızı, yürütücü işlevler, İştisel-sözel öğrenme, kısa süreli ve uzun süreli bellek, verbal üretim, verbal akıcılık, görsel-uzamsal işlevleri kapsayacak şekilde belirlenen testler kullanıldı.

Kullanılan nöropsikolojik testler

PASAT (Paced Auditory Serial Addition test)

Çalışma belleğini, bilgi işleme hızını ve dikkati değerlendiren bir test olan PASAT'ta; 61 tek haneli sayı dizisinin söylendiği ses kaydında hastadan son duyduğu sayıyı bir önceki sayıyla toplayıp söylemesi istenir. Sayıların, 2 saniye ve 3 saniye aralıklarla söylenen iki formu bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda 3 saniye versiyonu kullanılmıştır. Bu testten alınabilecek en yüksek skor 60'tır¹⁵. PASAT'ın ülkemizde ulusal normatif veri çalışması 2016 yılında yapılmıştır¹⁶.

Stroop Testi

Algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda değiştirebilme becerisini, enterferansa (uygun olmayan cevap eğilimine) karşı koyabilmeyi, bilgi işleme hızını, dikkat edilen ve edilmeyen uyarınları birlikte işlemeyi değerlendiren bir testtir. Stroop testi, Stroop (1935) tarafından geliştirilmiş, daha sonra testin çeşitli versiyonları düzenlenmiştir¹⁷.

Stroop testi, bir dizi şeklin renklerini söyleme, yazılmış olan renkleri tanımlayan sözcüklerin oluşturduğu diziyi okuma, renklere ait sözcüklerin hangi renkle yazılmış olduğunu söyleme olacak şekilde üç aşamalıdır. Bu testte her aşama için süre ve hatalı tepkilerin sayısı kaydedilir. Yürütücü işlevlerin değerlendirildiği Stroop testinin ülkemizde normatif veri çalışması yapılmıştır¹⁸.

Kontrollü sözel kelime çağırma testi (COWAT)

Sözel akıcılık, lisan becerisini, yani aynı harfle başlayan ya da aynı kategoriden kelimeleri üretme becerisini değerlendirir. Kişinin 60 saniye içinde bulduğu sözcük sayısı saptanır. Hastanın bulduğu toplam sözcük sayısı (3 harf için, kurala uygun ve tekrar olmayan sözcük sayısı toplamı), perseverasyon (tekrarlanan sözcük sayısı) ve intrüzyon (kategori dışında olan ya da söylenen harfle başlamayan sözcük sayısı) kaydedilir¹⁹.

Rey İşitsel Verbal Öğrenme Testi (RAVLT)

İşitsel-sözel öğrenme, anlık bellek, kısa süreli ve uzun süreli belleği ölçmeye yöneliktir. Testin orijinali Rey tarafından geliştirilmiştir²⁰. Hastaya 15 sözcükten oluşan liste okunur, kişinin kelime listesinden ne kadar kelimeyi kaydedebildiği değerlendirilir. Aynı listenin okunduğu 5 denemeden sonra bir önceki listeden farklı 15 sözcükten oluşan ikinci bir liste okunur ve 20 dakika sonra deneyin ilk listeden ne kadar kelimeyi geri çağırabildiği değerlendirilir²¹.

Benton's Çizgi Yönü Belirleme Testi (Judgement of Line Orientation-BJLO)

Görsel mekansal algılama ve yönelimi ölçer. Sağ serebral hemisfer hakkında fikir verebilir. Bu test Benton ve arkadaşları tarafından 1978'de geliştirilmiştir²². Cevap seçeneği 18 derecelik açılarla yerleştirilmiş 11 adet 3.8 cm uzunluğundaki çizgiden, soru maddesi ise cevap seçeneklerindeki çizgilerden bir çiftin aynı uzunluktaki kopyasından oluşur. Denekten bu çiftlerin yönünü aşağıda bulunan yanıt seçeneğindeki çizgilere göre belirlemesi istenir. Değerlendirmede deneyin çift halinde bulunan çizgilerin cevap seçeneklerindeki hangi iki çizgi ile aynı yönde olduğunu doğru bilmesi istenir. Toplam 30 çift gösterilir ve testten alınacak maksimum puan 30'dur. Ülkemizde testin standardizasyonu Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır²³.

İz Sürme Testi

Görsel tarama, dikkat, görsel uzamsal işlevler, motor fonksiyon, set kaydırma, sıralama ve problem çözme becerisi, bunların yanı sıra dürtü kontrolü gibi pek çok alanı değerlendiren bir testtir. İki aşamadan oluşur: Birinci aşamada (form A); ardışık sayıların birleştirilmesi (dikkat ve çalışma belleği), ikinci aşamada (form B); sayı ve harflerin art arda birleştirilmesi (zihinsel esneklik, set değiştirme, dürtü kontrolü) istenir. Her aşamada testi tamamlama süresi kaydedilir. Testin orijinali Partington ve Leiter

tarafından 1938'de kullanılmış, daha sonra Amerika Bileşik Devletleri Ordusu'nda görevli psikologlar tarafından geliştirilmiştir^{24,25}. Bu testin türk örnekleme norm belirleme ve standardizasyon çalışması yapılmıştır^{26,27}.

Sayı Dizileri Testi

İşitsel-sözel dikkati, kısa süreli belleği ve işleme hızını test etmekte kullanılır. İleriye doğru sayı menziline; bir dizi sayı 1'er saniye aralıklarla tek tek söylenir ve dinleyiciden bu diziyi aynı sırayla tekrar etmesi istenir. Dinleyici art arda iki yanlış yaparsa test kesilir. Geriye doğru sayı menziline; kişiden kendisine söylenen diziyi ters sıradan söylemesi istenir. Bu bölüm çalışma belleğini de değerlendirmektedir. İleri sayı menziline en az 6-8, geriye doğru sayı menziline; 4 sayı olması beklenir. Sayı dizileri öğrenme testi serial digit learning Zangwill tarafından 1943'te geliştirilmiştir²⁸.

Depresyon ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi**Beck Depresyon Ölçeği**

Katılımcıların depresyon belirtilerini tespit etmeye yönelik, 21 sorudan oluşan, kendini değerlendirme türü bir ölçektir (29). Cevaplar 0-3 puan arasında değerlendirilir, ölçekten alınabilecek en yüksek puan 63'tür. 10-17 puan hafif, 18-29 puan orta, 30-63 puan ciddi düzeyde depresyonu göstermektedir. BDÖ kesme puanı 17 olarak belirtilmiştir ve Türkçe geçerlik çalışması yapılmıştır³⁰.

Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği (MYEÖ)

Yorgunluğun fiziksel, kognitif ve sosyal etkilerini değerlendiren, toplam 21 sorudan oluşan, her maddenin 0-4 arasında puanlandığı bir ölçektir³¹. Düşük puan yorgunluk derecesinin daha düşük olduğu şeklinde yorumlanır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır³².

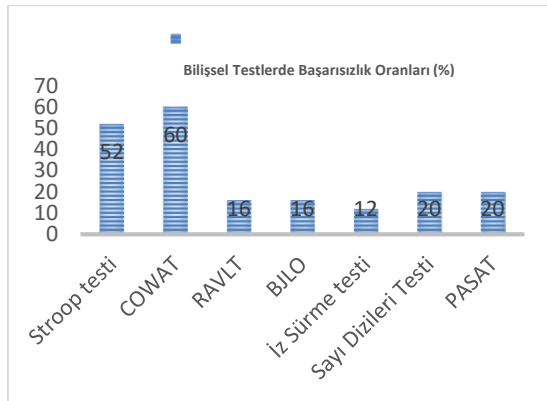
Uluslararası Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi Anketi (Multiple Sclerosis International Quality of Life- MUSIQoL)

MS'li hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendiren, 9 alt grup ve 31 maddeden oluşan bir anketir³³. Günlük yaşam aktiviteleri, psikolojik olarak iyi hissetme, semptomlar, arkadaşlarla ilişkiler, aile ile ilişkiler, sağlık ekibi memnuniyeti, duygusal ve cinsel hayat, başa çıkma, reddetme. Türkiye'nin de bulunduğu 20 ülkede geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik verileri.

	KİS grubu	Kontrol grubu	p değeri
Cinsiyet (kadın/erkek)	16/9	14/8	>0,05
Ortalama Yaş (yıl±SD)	36,3±5,4	36,1±3,7	>0,05
Ortalama eğitim süresi (yıl±SD)	8,2±3,2	7,8±4,1	>0,05
Ortalama EDSS skoru	2,3±1,4	-	

SD: standart deviasyon, KİS: klinik izole sendrom.



Şekil 1. Klinik izole sendrom hastalarında bilişsel testlerin -1SD ile değerlendirilen başarısızlık oranları (%).

Uygulama

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniği'nde gerçekleştirildi. Helsinki bildirgesine uygun olarak yapılan çalışma için etik onayı yerel etik kuruldan alındı (KTÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 25/02/2015, numara: 24237859-576). Çalışma grubundan, çalışma protokolü anlatılarak gönüllü olur formları elde edildi. Hem sağlıklı hem de hasta grubunda yapılması planlanan nöropsikolojik testler öğleden sonra en geç saat 14:00'e kadar, sessiz ve sakin bir odada deneyimli bir nöropsikolog tarafından kör olarak uygulandı. Kognitif etkilenme için 1 SD ve 2 SD altında kalan ölçümler ayrı ayrı hesaplandı.

İstatistiksel analiz:

Çalışma verileri değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra kategorik

değişkenlerde oranların karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımsız 2 grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında non-parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve bağıntı düzeyinin belirlenebilmesi için Spearman Rank korelasyon analizi yapıldı. Tüm sonuçlarda istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri alındı.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 36.3 olan 25 KİS hastası, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrol alındı (ortalama yaş; 36,1) ($p > 0,05$). Cinsiyet ve eğitim açısından bilişsel bozulması olan hastalar ile olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (tablo 1). KİS grubunun ortalama EDSS skoru; 2.3 (1-4) olarak saptandı. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hastaların %52'si (-1 SD) Stroop testinde başarısız oldular. COWAT'ta bu oran %60 (-1 SD) olarak saptandı. RAVLT, BJLO, iz sürme testi ve sayı dizileri testi için bilişsel bozulma sıklığı göreceli olarak daha düşüktü (sırasıyla %16, %16, %12 ve %20) (-1 SD). PASAT'da ise bu oran %20 (-1 SD) olarak saptandı (Şekil 1).

Hastaların %21'inde (-1 SD) en az iki testte bilişsel bozukluk saptandı. En az bir testte bozulma saptanan hasta oranı -1 SD ile %64 (16/25), -2 SD ile %48 (12/25) olarak saptandı. Klinik izole sendrom hastaları kontrol grubuna göre daha depresif ($p = 0.045$) iken, yorgunluk etki ölçeğine göre değerlendirildiğinde sosyal ($p = 0.030$) ve bilişsel ($p = 0.011$) yorgunluk puanları daha yüksekti. Bu hastaların MUSIQoL skorları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek ($p = 0.002$) saptandı. Yorgunluk (özellikle bilişsel yorgunluk) ile KİS hastalarındaki bilişsel etkilenme arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bilişsel yorgunluk ile Stroop ($\rho = 0.458$, $p = 0.003$), PASAT ($\rho = 0.602$, $p < 0.001$) ve COWAT ($\rho = 0.394$, $p = 0.005$) arasında orta derecede bağıntı saptandı. MUSIQoL skorları, Stroop test ($\rho = 0.380$, $p = 0.006$), PASAT ($\rho = 0.464$, $p = 0.002$), COVAT $\rho = 0.386$, $p = 0.004$) ve RAVLT ($\rho = 0.360$, $p = 0.01$) anlamlı derecede ilişkili bulundu.

TARTIŞMA

Multipl skleroz'da bilişsel tutulum, hastalık seyrinin farklı aşamalarında ve değişen oranlarda

görülebilmektedir^{1,34-36}. Bilişsel tutulum MS'in erken aşamalarında, hatta rayolojik izole sendrom döneminde bile olabilir^{11,34,37}. Bazı araştırmacılar bilişsel bozulmanın bazen hastalığın ilk işareti olabileceğini öne sürmekle birlikte^{8,38}, MS'te sadece bilişsel bozulma belirtileri görülen ataklar nadirdir. MS'te bellek sorununun kökenine dair birincil sorunun öğrenme sürecinden çok geri çağırma olduğu düşünülmektedir. Ancak, MS'li bireylerin dikkat sistemindeki bozulmadan kaynaklı bellek sorunları yaşadığı da düşünülmektedir. KİS birçok özelliğiyle MS'e benzemekle birlikte, KİS aşamasında bilişsel bozulma olup olmadığı, bilişsel bozulma özellikleri, son yıllarda birçok çalışmanın birincil ya da ikincil sonlanım noktası haline gelmiştir.

Multipl skleroz tanısı için nöropsikolojik belirtiler ön koşul olmadığından, test bataryaları kapsamlı olduğu ve eğitilmiş personel gerektirdiği için, rutin klinik pratikte kapsamlı nöropsikolojik değerlendirme sıklıkla göz ardı edilmektedir³⁹. Patti ve ark.'nın araştırma sonuçları, MS'te nöropsikolojik değerlendirmenin rutin klinik uygulamaya dahil edilmesi gerektiğini göstermektedir⁴⁰. Benedict ve ark.'nın, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) geçerlik çalışmasında⁴¹, MS'te ön planda etkilenen bilişsel alanların, bilgi işleme hızı, görsel öğrenme, uzun süreli bellek ve yürütücü işlevler olduğu görülmektedir. MACFIMS; Controlled Oral Word Association Test (COWAT), Judgement of Line Orientation Test (JLO)⁴², California Verbal Learning Test (CVLT-II)⁴³, Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R)⁴⁴; PASAT-3, SDMT, Delis-Kaplan Executive Function System: Sorting Testi içermektedir (D-KEFS)⁴⁵. MACFIMS bataryası geniş ve kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirme sağlarken uygulama zorluğu ve uzun sürmesi, günlük pratikte kullanımını sınırlandırmaktadır. Rao ve ark.⁴⁶'nın çalışması kaynak alınarak Amerikan Ulusal Multipl Skleroz Derneği'nin Bilişsel İşlevler Çalışma Grubu (Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society) tarafından geliştirilen BRB-N, MS'li bireylerde bilişsel bozukluğu değerlendirmede sık kullanılan bir tarama aracıdır⁴⁷. Sözel bellek kazanımı ve geri çağırma için SRT⁴⁸, dikkat, konsantrasyon ve bilgi işleme hızı için SDMT ve PASAT, görsel bellek kazanımı ve geri çağırma için 10/36 Uzamsal Geri Çağırma Testi (10/36 Spatial Recall Test – 10/36 SPART) ve semantik sözel akıcılık için Kelime Listesi Oluşturma Testi (Word List Generation Test – WLG)⁴⁹

uygulanır. MACFIMS bataryasının uygulama süresi yaklaşık 90 dakika iken, BRB'nin uygulama süresi yaklaşık 45 dakika olması sebebiyle günlük pratikte uygulama zorluğu bu iki batarya için de geçerlidir. BICAMS, MS için güvenilir ve duyarlı olduğu bilinen SDMT⁵⁰, CVLT-II ve BVMT-R'den oluşan bir bataryadır. Bilgi işleme hızı, verbal bellek ve vizyospasyal belleğin değerlendirildiği bu bataryanın uygulama süresi 15 dakika olması nedeniyle sıkça kullanılmaya başlanmış olup, bilişsel durumu değerlendirmede tarama amacıyla MS kliniklerinde sıkça kullanılmaktadır. Ancak bu bataryanın en önemli dezavantajı; yürütücü işlevler gibi bazı bilişsel alanları değerlendirememesidir.

Bu çalışmada, çalışma belleği, bilgi işleme hızı, verbal bellek, verbal üretim, görsel mekansal algılama ve yürütücü işlevler değerlendirilerek KİS hastalarında kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirme yapılması amaçlanmıştır. Bu testlerin uygulama süresi ortalama yarım saat olarak belirlenmiştir. Çalışma grubunun % 21'inde, iki ya da daha fazla alt testte bilişsel bozulma görülmüştür. En az bir testte bozulma saptanan (-1 SD) hasta oranı %64 iken, 2 SD altında kalan hasta oranı %48 olarak saptandı. Literatürde KİS'te bilişsel bozulma prevalansına ilişkin çalışmalarda, %27 ile %57 arasında değişen oranlar bildirilmiştir^{51,52}. Achiron ve ark.¹¹³'ün çalışmasında, kontrollerin 1 SD altında puan alan, olası MS hastalarının %94'ünde en az 1 testte, %53.7'sinde bir ya da iki testte bilişsel bozulma görülmüştür. BICAMS bataryasının kullanıldığı KİS hastalarında kognitif durum ile ilgili yapılan bir çalışmada 1,5 SD altında kalan hasta oranının %57,2 olduğu görülmüştür⁵¹. MS'te kullanılan diğer bir kognitif batarya olan BRB-N'nin kesme puanı sağlıklı grubun 5. persentilinde altında olması alındığında; en az 1 testte %18.2 ve en az 2 testte %4.5³⁴ olduğu görülmüştür. 167 KİS olgusunun alındığı daha geniş örneklemlilerde bir çalışmada, en az iki alt testte bozulma sıklığı % 34.5 olarak tespit edilmiştir⁷. Glanz ve ark.⁵³ çalışmasında, KİS'li ya da son 3 yıl içinde MS tanısı almış bireylerde kontrollere göre, BRB-N'nin en az 1 alt testinde % 49, iki ya da daha fazla testte %20 olduğu saptanmıştır.

Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis bataryasının aksine; daha kısıtlayıcı bir tanım, daha anlamlı bir bilişsel bozulma derecesini gösterir ve MS'e dönüşüm süresi azalmış hastaları daha iyi ayırt edebilir⁵⁴. KİS olgularında, bizim çalışmamızla uyumlu bilişsel bozulma oranları

saptanan çalışmalar olduğu gibi, daha yüksek bilişsel bozulma oranları bildirilen çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda, daha düşük prevalans saptanamızın nedenleri; örneklem sayımızın düşük olması, hastalık süresi, EDSS skoru gibi klinik özelliklerin farklılıklarından kaynaklanabilir. Literatürde araştırma bulgularındaki farklılığın diğer nedeni de; farklı testlerin kullanımı ya da farklı kesme değerlerinin alınması olabilir. Ayrıca popülasyonların dil, etnik/kültürel açıdan farklılıkları da bu durumu etkileyebileceği akıld tutulmalıdır.

Klinik izole sendromlu bireylerin sağlıklılara göre anlamlı olarak daha fazla testte başarısız olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir⁵¹. Yapılan çalışmalar sonucunda bazı ilginç bulgulara da rastlanmıştır. Bir çalışmada, sağlıklı grubun neredeyse yarısının en az 1 alt testte başarısız olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar buna, kesme değerini 2 SD almasının neden olduğunu düşünmüştür³. Sartori ve ark., MS'li bireylerde nöropsikolojik değerlendirmeye ilişkin, negatif prediktif değeri yüksek bir test olan PASAT'ın dahil olduğu BRB-N'ye, CVLT-II ve sayı dizileri testinin eklendiği 30 dakika süren bir uygulamayı önermektedir. Çalışmamızda MS'te ayırt ediciliği yüksek testler ile kapsamlı bir değerlendirme sağlayabilecek testler tercih edildi. MACFIMS ve BRB-N'nin ortak alt testlerinden PASAT ve COWAT'ı, bilişsel değerlendirmeye eklenmesi önerilen STROOP'u ve sayı dizilerini, pek çok çalışmada kullanılan geçerliği, güvenilirliği kanıtlanmış, duyarlı REY, BENTON ve İz Sürme testlerini tercih ettik. Ayrıca hasataların bilişsel durumunu etkileme potansiyeli olan yorgunluk ve depresyon, BDÖ ve MYEÖ öz değerlendirme ölçekleri ile değerlendirildi, MUSIQoL ile de yaşam kalitesi anketi kullanıldı.

Dikkate ilişkin olarak bilişsel işleme hızında yavaşlama hastalığın erken dönemlerinde, özellikle klinik izole sendromda görülen önemli bir bilişsel tutulumdur⁵⁵. Langdon MS'te ön planda bozulan işleme hızının, bilginin işlenmesi (manipüle edilmesi) ve kalıcı hale gelmesini etkilediğini vurgulamaktadır⁵⁶. Bulgularımızda karmaşık dikkati de değerlendiren PASAT ve sayı dizileri testinde % 12 bozulma saptadık. Ayrıca en sık bilişsel bozulma saptanan testlerin COWAT (%56) ve STROOP (%44) olduğu saptandı. Söz konusu iki testin yürütücü işlevleri de kapsadığı göz ardı edilmemelidir. Bu bulgu, MS'te dikkati ve yürütücü işlevleri erken dönemde değerlendirmenin önemini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda, KİS hastaları kontrol grubuna göre daha depresif, yorgunluk etki ölçeğine göre değerlendirildiğinde sosyal ve bilişsel olarak daha yorgundu. Bu hastaların MUSIQoL skorları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek saptandı. Literatürde MS'li bireylerin BDÖ skorlarının sağlıklılardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu pek çok çalışma bulunmaktadır⁵⁷. Ayrıca bizim çalışmamızda, yorgunluk (özellikle bilişsel alanda) ile KİS hastalarındaki bilişsel etkilenme arasında bağlantı saptandı. Bilişsel yorgunluk, Stroop, PASAT ve COWAT ile bağlantılıydı. MUSIQoL skorları, Stroop test, PASAT, COWAT ve RAVLT anlamlı derecede bağlantılı bulundu.

Bu sonuçlar, bilişsel yorgunluğun dikkat üzerindeki anlamlı etkisi olarak yorumlanabilir. Bilişsel yorgunluk gün içinde sosyal ve evle ilgili aktivitelere katılımı, kişiler arası ilişkileri, mesleki becerileri olumsuz yönden etkilediği gibi geri çekilmeyi tetikleyebilir ve depresyon şiddetini artırabilir. Öğrenme ve bellek süreçlerindeki bozulma kişinin günlük yaşamındaki işlevselliğini bozan karar verme becerisini etkilemektedir ve yaşam kalitesini azaltmaktadır. Çalışmamızın en önemli sınırlayıcılığı, örneklem büyüklüğünün az olmasıdır. Ancak bir hastanın ayrıntılı bilişsel değerlendirmesi oldukça zaman alıcı kabul gören bir kısıtlayıcı etmendir.

Sonuç olarak MS gibi genç erişkin, sosyal hayatta aktif kişileri etkileyen kronik bir hastalığın erken dönemi olarak kabul edilen KİS aşamasında, sosyal hayat ve hastalık seyri üzerine etkisi bilinen bilişsel etkilenme varlığı, sıklığı ve ayrıntılı tanımlanması önem taşımaktadır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: BPC, SO, PY, MAG, OÖ; Veri toplama: PY, BPC, OÖ; Veri analizi ve yorumlama: BPC, SO, MAG; Yazı taslağı: BPC, PY, SO; İçeriğin eleştirel incelenmesi: MAG, BPC, OÖ; Son onay ve sorumluluk: BPC, PY, MAG, OÖ, SÖ;

Teknik ve malzeme desteği: PY; Süpervizyon: BPC, SÖ, PY, MAG, OÖ; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : BPC, SO, PY, MAG, OÖ; Data acquisition: PY, BPC, OÖ; Data analysis and interpretation: BPC, SO, MAG; Drafting manuscript : BPC, PY, SO; Critical revision of manuscript: MAG, BPC, OÖ; Final approval and accountability: BPC, PY, MAG, OÖ, SÖ; Technical or material support: PY; Supervision: BPC, SÖ, PY, MAG, OÖ; Securing funding (if available): n/a.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Langdon DW. Cognition in Multiple Sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:244-9.
2. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12:549-58.
3. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13:124-7.
4. Chiaravalloti ND, Genova HM, DeLuca J. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Front Neurol.* 2015;6:67.
5. Forn C, Rocca MA, Valsasina P, Bosca I, Casanova B, Sanjuan A et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of cognitive performance in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis at presentation: an activation and connectivity study. *Mult Scler.* 2012;18:153-163.
6. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:283-8.
7. 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.
8. Sartori E, Edan G. Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2006;245:169-175.
9. Strober LB, Rao SM, Lee JC, Fischer E, Rudick R. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18 years follow-up study. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3:473-81.
10. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7:1139-51.
11. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:443-6.
12. Piri Cinar B, Ozakbas S, Idiman E. Evaluation of clinical parameters during and after treatment of attack in patients with clinically isolated syndrome: comparison of the results with that of multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115:2432-7.
13. Huijbrechts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci.* 2006;245:187-194.
14. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2008;8:1585-96.
15. Gronwall DMA. Paced auditory serial addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills.* 1977;44:367-73.
16. Ozakbas S, Cinar BP, Gurkan MA, Ozturk O, Oz D, Kursun BB. Paced auditory serial addition test: National normative data. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016; 140:97-9.
17. Stroop JR, Studies of Interference in Serial Verbal Reaction. *J Exp Psychol Gen.* 1935;18:643-62.
18. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY ve ark. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik. *Klinik Psikiyatri.* 1999;2:75-88.
19. Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests. pp 219-227. New York: Oxford University Press. Oxford, USA,1991.
20. Rey A. L'Examen Clinique en Psychologie. Paris: Press Universitaire de France. 1958.
21. Schmidt M. Rey auditory verbal learning test: A handbook p. Los Angeles. 1996.
22. Benton AL, Varney NR, Hamsher K. Visuospatial judgment: clinical test. *Arch Neurol.* 1978;35:364-7.
23. Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. 2006;2. Baskı, Eryılmaz Ofset, Ankara.
24. Partington J, Leiter R. Partington's Pathway Test. *Psychological Service Center Journal.* 1949;1:11-20.
25. Reitan R. The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *J Consult Psychol.* 1955;19:393-4.
26. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. *Türk Psikiyatri Derg.* 2007;26:189-196.
27. Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: Normative data for Turkish Elderly by Age, Sex and Education. *J Neurol Sci.* 2009;283:73-8.
28. Zangwill, O. L. Clinical tests of memory impairment. *Proc R Soc Med.* 1943;36:576-80.
29. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
30. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji dergisi.* 1989;7:3-13.
31. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis.* 1994;18:79-83.
32. Armutlu K, Keser I, Korkmaz N, Akbiyik DI, Sümbüloğlu V, Güney Z et al. Psychometric study of Turkish version of Fatigue Impact Scale in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2007;255:64-8.
33. Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu C et al. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Mult Scler.* 2008;14:219-30.
34. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, Tscherner et al. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler.* 2011;17:173-180.
35. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional

- and longitudinal studies. *J Neurol Sci.* 2006;245:41-6.
36. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt, F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology.* 1991;41:685-91.
 37. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A et al. Italian RIS/MS Study Group. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology.* 2012; 78:309-14.
 38. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005;20:967-81.
 39. Dusankova JB, Kalinck T, Havrdova E, Benedict RH. Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol.* 2012;26:1186-200.
 40. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B. et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler.* 2009;15:779-88.
 41. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12:549-58.
 42. Benton AL, Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual. Oxford, Oxford University Press, 1994.
 43. Delis DC, Kramer J, Kaplan E, Ober BA, CVLT-II: California Verbal Learning Test: Adult Version. Psychological Corporation. 2000.
 44. Benedict R. Brief Visuospatial Memory Test-Revised: Professional Manual. Lutz, FL, Psychological Assessment Resources. 1997, Inc.
 45. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH, Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS). Psychological Corporation, 2001.
 46. Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1990;47:94-7.
 47. Rao S. 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.
 48. Buschke H, Fuld PA. Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology.* 1974;24:1019-25.
 49. Bever Jr C, Grattan L, Panitch H, Johnson K. The brief repeatable battery of neuropsychological tests for multiple sclerosis: a preliminary serial study. *Mult Scler.* 1995;1:165-69.
 50. Smith A. Symbol digit Modalities Test (SDMT) Manual (revised). Los Angeles, Western Psychological Services, 1982.
 51. Dániel Sandia, Tamás Biernackia, Dóra Szekeres, Judit Füvesia, Zsigmond Tamás Kincsesa, Csilla Rózsab et al. Prevalence of cognitive impairment among Hungarian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;57-62.
 52. Hynčicová E, Vyhnálek M, Kalina A, Martinkovič L, Nikolai T, Lisý J, Hort J et al. Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis. *J Neurol.* 2017;264:482-93.
 53. Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ, Jaffin SK, Bakshi R, Weiner HL. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2010;290:75-9.
 54. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2010;16:62-7.
 55. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:869-76.
 56. Langdon, D. Cognitive impairment in multiple sclerosis—recent advances and future prospects. *Eur Neurol Rev.* 2010;5:69-72.
 57. Yalachkov Y, Soydaş D, Bergmann J, Frisch S, Behrens M, Foerch C et al. Determinants of quality of life in relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 30:33-7.