

Relaps ve Remisyonla Seyreden Multipl Skleroz Olgularında Kognitif Rehabilitasyonun Etkileri

The Effects of Cognitive Rehabilitation on Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients

İlknur GÜÇLÜ ALTUN¹, Dursun KIRBAŞ², Deniz Utku ALTUN³, Aysun SOYSAL⁴, Pakize Nevin SÜTLAŞ⁴, Demet YANDIM KUŞÇU⁴, Neslihan BEHREM GAYIR⁴, Ekim ARSLAN⁵, Barış TOPÇULAR⁶

¹Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

³Şanlıurfa Halk Sağlığı Müdürlüğü, Şanlıurfa, Türkiye

⁴Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁶İstanbul Bilim Üniversitesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Relaps ve remisyonla seyreden multipl skleroz (RRMS) olgularında Brief Repeatable Battery Neuropsychology (BRB-N) ile kognitif bozukluk şiddetinin belirlenerek, bilişsel kayıpların yavaşlatılması ve başa çıkma stratejileri geliştirilmesi için yürütülen kognitif rehabilitasyon programlarının faydalarının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi MS polikliniğine başvuran RRMS tanısı almış, Expanded Disability Status Scale (EDSS) 1,0-5,5 arasında, kognitif durumunu etkileyecek hastalığı ya da ilaç kullanımı olmayan hastalara BRB-N ile kognitif tarama yapılmıştır. Kognitif bozukluk saptanan 32 hasta, ardışık 8 hafta süresince haftada 1 kez psikolog eşliğinde bilgisayar destekli kognitif rehabilitasyon programına alınmış; 4 hafta arayla tekrarlanan testlerle kognitif rehabilitasyon programının etkileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yaş ortalaması 36,09±7,19 olan hastaların sırasıyla giriş ve kontrol test skorları: PASAT 29,21±17,97; 42,43±15,43, seçici hatırlama testi-total öğrenme (SRT-TL) 8,03±2,36; 10,09±1,77, seçici hatırlama testi-uzun sü-

reli bellek (SRT-DR) 6,72±2,74; 9±2,29, görsel bellek testi-total öğrenme (SPART-TL) 4,72±2,02; 4,22±1,74, görsel bellek testi-uzun süreli bellek (SPART-DR) 5,94±2,54; 5,16±2,23, sembol sayı modaliteleri testi (SDMT) 40,44±17,04; 46,47±17,94, kelime akıcılığı (WLG) 32,88±9,87; 40,44±9,95 olarak bulunmuştur. Başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol MSNQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire) ve SPART değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol PASAT, WLG, SDMT, SRT-TL ve SRT-DR değerleri arasında istatistiksel olarak çok anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001).

Sonuç: Kognitif rehabilitasyon ile dikkati sürdürme, çalışma belleği ve bilgi işleme hızında, verbal akıcılık ve verbal öğrenmede belirgin düzelme saptanmıştır; vizyospasyal öğrenme üzerinde değişiklik gözlenmemiştir. Bu uygulama umut vaad etmekle beraber daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, kognitif bozukluk, kognitif rehabilitasyon

ABSTRACT

Introduction: The aims of this study were to determine the severity of cognitive impairment with Brief Repeatable Battery Neuropsychology (BRB-N) and to show the benefits of cognitive rehabilitation programs to develop coping strategies for the retardation of cognitive losses in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients.

Methods: The cognitive screening with BRB-N was performed in RRMS patients who had applied to the MS outpatient clinic of Bakırköy Psychiatric and Neurological Diseases Hospital, had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score between 1.0 and 5.5, and had no other cognitive disease or used drugs that effected the cognitive status. Thirty two patients with cognitive impairment underwent consecutive computer-assisted cognitive rehabilitation program once a week for 8 weeks conducted by psychologists. The effects of the program were evaluated with the tests repeated every 4 weeks.

Results: The mean age of the patients was 36.09±7.19 years. Their initial and control test scores were found to be paced auditory serial addition test (PASAT) 29.21±17.97; 42.43±15.43, Selective Reminding Test-Total

Learning (SRT-TL) 8.03±2.36; 10.09±1.77, Selective Reminding Test-Long-term Memory (SRT-DR) 6.72±2.74; 9±2.29, Spatial Recall Test-Total Learning (SPART-TL) 4.72±2.02; 4.22±1.74, Spatial Recall Test-Long-term Memory (SPART-DR) 5.94±2.54; 5.16±2.23, Symbol Digit Modalities Test (SDMT) 40.44±17.04; 46.47±17.94, Word Fluency Test (WLG) 32.88±9.87; 40.44±9.95 respectively. There was no significant statistical difference between Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ) and SPART values of preface, 1st control and 2nd control (p>0.05). There was significant statistical difference between PASAT, WLG, SDMT, SRT-TL, SRT-DR values of Preface, 1st control, and 2nd control (p=0.0001).

Conclusion: It was determined that on distinctive improvement on sustaining attention, working memory and information processing speed, and verbal fluency and verbal learning with cognitive rehabilitation, no changes were observed on visuospatial learning. This approach is hopeful and further comprehensive studies are needed.

Keywords: Multiple sclerosis, cognitive impairment, cognitive rehabilitation



Yazışma Adresi/Correspondence Address: Dr. Dursun Kırbaş, İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 532 235 23 59 E-posta: drkirbas@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 19.09.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.04.2014

©Copyright 2015 by Turkish Association of Neuropsychiatry - Available online at www.noropsikiyatriarsivi.com

©Telif Hakkı 2015 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropsikiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) hastalarında yaygın görülen kognitif bozukluk, yaşam kalitesini, sosyal ve çalışma hayatını etkileyen önemli bir semptomdur (1,2). Çalışmalarda bildirilen prevalansı %43-70 olan kognitif bozukluk hastalığın erken dönemlerinden itibaren hatta klinik izole sendromda da görülmektedir (3). Yaş, eğitim düzeyi, hastalık süresi, seyir tipi ve özürölülük düzeyi kognitif bozuklukla ilişkili parametrelerdir. Cinsiyetin kognitif işlevler ile ilgisi olmadığı bildirilmiştir. Expanded Disability Status Scale (EDSS) ve kognitif bozukluk ilişkisine ait veriler net değildir (4,5,6,7). MS'de ön planda etkilenen kognitif fonksiyonlar bilgi işleme hızı, görsel öğrenme, uzun süreli bellektir (8). Basit dikkat ve temel verbal yetenekler genellikle ileri dönemde dek korunur (9). MS hastalarındaki kognitif etkilenmeye paralel olarak sosyal aktivitelere katılımın daha az olduğu, işsizlik oranının daha yüksek olduğu, rutin ev işlerini yapmada daha çok güçlük yaşandığı ve sonuçta psikiyatrik hastalık görülme riskinin daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9).

Farmakolojik tedavinin MS ile ilişkili kognitif bozukluğun semptomatik tedavisindeki etkilerinin sınırlılıkları ilgiyi kognitif rehabilitasyona yöneltmiştir. Kognitif rehabilitasyon yıllardır kafa travması, stroke ve opere merkezi sinir sistemi tümörleri ile ilişkili kognitif bozukluk tedavisinde kullanılmaktadır (10). Son zamanlarda MS'de kognitif bozukluğun tedavisinde rehabilitasyon çalışmaları gündeme gelmiştir ve giderek artan sayıda çalışmada olumlu sonuçlar bildirilmiştir (11). Yapılan çalışmaların bir kısmı bilgisayar destekli programlardan bir kısmı ev temelli compact disc (CD) eşliğinde olan ya da olmayan eğitim programlarından oluşmaktadır. Özellikle dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerin düzeltilmesi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. En çok öğrenme ve bellek fonksiyonlarında iyileşme gösterilmiştir.

Ülkemizde MS'de kognitif rehabilitasyon konusundaki deneyimler oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada yapılan ilk çalışmalardan biri olup, relaps ve remisyonla seyreden multipl skleroz (RRMS) hastalarında 8 haftalık bilgisayar destekli kognitif rehabilitasyon uygulamasının etkileri araştırılmıştır.

YÖNTEM

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi MS ve Demiyelinizan Hastalıklar polikliniğinden takip ve tedavi edilmekte olan hastalar Mart-Mayıs 2010 tarihleri arasında Rao'nun BRB kognitif test bataryası kullanılarak değerlendirilmiştir ve an az iki testte 5 persentilin altında performans gösteren hastalara kognitif rehabilitasyon önerilmiştir.

Gönüllü olurları alınan hastalar çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirilmiştir. Çalışma için Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Dahil etme kriterleri 2005 revize McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olması, klinik formunun RRMS şeklinde olması, her iki cinsiyetten de 18-45 yaş aralığında olması, okuma yazma biliyor olması, EDSS $\leq 5,5$ olması, Beck Depresyon ölçeği puanı ≤ 17 olması, son bir ay içinde atak geçirmemiş ya da steroid tedavisi almamış olması, son 3 yılda alkol, madde ve psikotrop ilaç kullanımı olmaması şeklinde belirlenmiştir. Dışlama kriterleri progresif seyreden (sekonder progresif ve primer progresif alt tipler) multipl skleroz olması, son 1 ay içinde atak geçirmiş ya da steroid tedavisi almış olması, kognitif durumu etkileyebilecek akut psikiyatrik tablosu ve MS dışı nörolojik hastalığı olması, kognitif durumu etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanıyor olması, EDSS $>5,5$, Beck Depresyon ölçeği puanı >17 olmasıdır. Çalışmaya alma ve dışlama kriterlerine uygun 32 hasta Mart 2010 ve Mart 2011 tarihleri arasında ardışık 8 hafta süresince haftada 1 saat deneyimli klinik psikolog eşliğinde bilgisayar destekli kognitif rehabilitasyon programına alınmıştır. Hastalar kognitif rehabilitasyon öncesinde, 4 ve 8. haftaların sonunda BRB kognitif batarya ile değerlendirilerek rehabilitasyonun etkileri değerlendirilmiştir.

Başlangıç, 4 ve 8. haftada yapılan testlerin yapılma sırası; paced auditory serial addition test (PASAT), Spatial Recall testi I, Selective Reminding testi, Spatial Recall testi II, Sembol-Sayı Modaliteleri testi, Spatial Recall testi III ve Kelime Akıcılığı testi şeklindedir. Testler ve rehabilitasyon programı çalışma için özel olarak ayrılmış, sessiz ve dış uyaranlardan mümkün olduğunca arınmış bir odada yapılmıştır.

Rehabilitasyon egzersizlerinde dikkat, dikkati sürdürme, bilgi işleme hızı, sözel ve görsel bellek üzerine çalışılmıştır. Dikkat ekranında görsel desen, harf ve rakam anımsama çalışmaları yapılmıştır. Bilgi işleme hızı ekranında zaman yönetimi ve matematik problemleri çözme çalışmaları yapılmıştır. Bellek çalışması ekranında nesne tanımlama, neden bulma, problem çözme, çıkarım yapma egzersizleri mevcuttur. Verbal bellek ekranında zıt ve eş anlamlı kelimeleri bulma, kelime ilişkilendirme, kelime anımsatma ve cümle tamamlama çalışmaları yapılmıştır. Görsel bellek ekranında görsel resim tanıma, resim doğrulama, benzer ve farklı olanı bulma egzersizleri yapılmıştır.

Klinik durumu değerlendirmek için EDSS kullanılmıştır. Depresyonu değerlendirmek için tüm hastalara Beck Depresyon Envanteri uygulanmıştır. Hastaların yaşam kaliteleri Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) ile değerlendirilmiştir. Hastaların kognitif durumları Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) hasta formu ve Brief Repeatable Battery (BRB) ile değerlendirilmiştir.

Beck Depresyon Envanteri formunda 21 belirti kategorisinin 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. Bu envanterde 17 ve üzeri skorlar depresyon varlığı olarak kabul edilmiştir.

Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS); MS hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmakta olan bir özbebildirim formudur. FAMS, altı alt skaladan oluşmaktadır (mobilite, semptomlar, emosyonel durum, genel durum ve aile/sosyal durum). Toplam 59 önermenin 44'ü puanlama için kullanılmaktadır ve hastadan her bir önermeye kendi durumuna uygunluğuna göre 0 ile 4 arası bir puan vermesi istenir (12).

Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) tarama testinin hasta ve bakım veren formları vardır. On beş sorudan oluşan bu özbebildirim testinde cevaplar 0-4 arasında derecelendirilerek puanlanır (13). Çalışmamızda MSNQ hasta formu kullanılmıştır ve Türkiye'de sağlıklı olgulardan elde edilmiş normatif verilerle uyumlu olarak yirmi ikinin üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilmiştir.

Brief Repeatable Battery (BRB); MS hastalarında kognitif durumu değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan özgülülüğü ve duyarlılığı yüksek bir nöropsikolojik test bataryasıdır. Yaklaşık 30 dakika kadar sürmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu duyarlılığı %71, özgülülüğü %94 bulunmuştur (14). PASAT, Selective Reminding testi, Spatial Recall testi, Sembol-Sayı Modaliteleri testi ve Kelime Akıcılığı testinden oluşmaktadır (14,15).

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) testinin iki formu vardır ve denekten ardışık olarak söylenen son iki sayının toplanması istenir. Dikkati sürdürme ve bilgi işleme hızını değerlendirir. Maksimum 60 doğru verilebilir (16).

Selective Reminding testte (SRT) verbal öğrenme ve geri çağırma değerlendirilir. Değerlendirici tarafından listedeki 12 kelimeyi okunur 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. denemeye kadar devam eder ve 6 denemede hatırlanabilen bütün kelimelerin sayısı toplanır (17).

Tablo 1. Cinsiyete göre yaş ve hastalık süresi dağılımı (yüzde, ortalama, standart sapma)

Cinsiyet dağılımı			Yaş		Hastalık süresi (yıl)	
	n	%*	Ortalama	SS (±)	Ortalama	SS (±)
Kadın	24	75,0	35,58	7,35	9,70	7,29
Erkek	8	25,0	37,62	6,92	8,12	8,70
Toplam	32	100,0	36,09	7,19	9,31	7,55

*sütun yüzdesi kullanılmıştır. SS: standart sapma

Spatial Recall test (SPART) diğer adıyla 10/36 testinde 6 x 6 kareden oluşan bir dama tahtası dizaynı içine yerleştirilen 10 adet yuvarlak belirtecin, dizayn içindeki yerlerinin öğrenilmesi ve gecikmiş olarak hatırlanması istenir. Üç öğrenme denemesi ve 25. dakikada gecikmiş hatırlama fazı uygulanır. Vizyospasyal öğrenme ve uzun süreli bellek değerlendirilir (15).

Sembol-Sayı modalitelerinde hastaya 1-9'a kadar numaralandırılmış sembollerden oluşan bir anahtar verilir. Doksan saniyede yapılan doğru eşleştirme skoru verir. Maksimum puan 60'dır. Dikkat, görsel/mekansal bilgi işleme hızı ve çalışma belleği değerlendirilir (18).

Kelime akıcılığında 1 dakika içinde olabildiğince çok kelime söylenmesi istenir. İki alternatif formdan A formunda meyve ve sebze, B formunda ise hayvanların sayılması istenir (18).

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, grupların takipli karşılaştırmalarında eşlendirilmiş varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, verilerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson Korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, %95 güven aralığında ve anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma tarihleri arasında çalışma kriterlerine uygun 32 hasta incelenmiştir.

Olguların yaşları 24 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalama yaş [$\pm$ standart sapma (SS)] 36,09 $\pm$ 7,19 yıldır. Olguların %75'i kadın (n=24), %25'i (n=8) erkektir. Olguların hastalık süresi 1 ile 24 arasında değişmekte olup, ortalaması ($\pm$ S) 9,31 $\pm$ 7,55 yıl olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Olguların %46,88'i (n=15) ilkökul mezunu, %43,75'i (n=14) ortaokul ve lise mezunu, %9,37'si (n=3) üniversite ve üstü eğitim grubunda yer almaktadır. FAMS skorları 27 ile 173 arasında değişmekte olup, ortalaması ($\pm$ S) 69,5 $\pm$ 30,27'dir. Beck Depresyon Envanteri skorları 4 ile 17 arasında değişmekte olup, ortalaması ($\pm$ S) 12,97 $\pm$ 3,81'dir. EDSS skorları 1 ile 4 arasında değişmekte olup, ortalaması ($\pm$ S) 2,08 $\pm$ 0,99' dur.

Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionare, SPARTI, SPARTII ve SPARTIII testlerinin başlangıç, 1. kontrol ve 2. kontrol test sonuçları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Paced Auditory Serial Addition Test, SRTI, SRTII, SDMT ve WLG testlerinin başlangıç, 1. kontrol ve 2. kontrol test sonuçları arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p = 0,0001$). İleri analizlerde farkın başlangıç test sonuçlarından kaynaklandığı, anlamlı olarak düşük bulunduğu ve rehabilitasyon süre-

since yapılan 1 ve 2. test sonuçlarında başlangıca göre anlamlı artışın olduğu saptanmıştır.

Yaş ile PASAT, SPARTI, SPARTII, WLG, SDMT, SRTI, SRT2 düzelme değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

İlkokul, Ortaokul-Lise, Üniversite gruplarının PASAT, SPARTI, SPARTII, SPARTIII, WLG, SRTI, SRT2 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

İlkokul, Ortaokul-Lise, Üniversite gruplarının SDMT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p = 0,042$).

Sonuç olarak, kognitif rehabilitasyon ile dikkati sürdürme, çalışma belleği ve bilgi işleme hızında, verbal akıcılık ve verbal öğrenmede belirgin düzelme saptanmıştır, vizyospasyal öğrenme üzerinde değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Multipl skleroz hastalarında kognitif etkilenme günlük yaşam aktivitelerini doğrudan etkilemektedir (19). MS hastalarında yaşam kalitesi fiziksel özür-lülük, psikiyatrik semptomlar, hastalık süresi yanı sıra kognitif fonksiyonlar ile de ilişkilidir ve bu derece önem taşıyan, sık görülen kognitif bozukluğun düzeltilmesinde ve önlenmesine yönelik çalışmalar son dönemlerde artmıştır.

Multipl sklerozda kognitif bozukluğun tedavisinde denenen farmakolojik tedavilerin MS'li hastalardaki kognitif bozulmaya etkilerini araştıran birkaç çalışma olmasına rağmen elimizde net veriler bulunmamaktadır (20). Hastalık modifiye ilaçların inflamatuvar süreci azaltabildiği ve yeni beyin lezyonlarının gelişiminden, progresif beyin atrofisinden koruyabildiği, böylelikle MS'li hastalar için kognitif açıdan faydası olabildiği gösterilmiştir (21).

Multipl sklerozda kognitif bozukluğun tedavisinde kolinesteraz inhibitörleri ve memantin gibi çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiş ancak sonuçlar yüz güldürücü olmamıştır (22,23,24). Krupp ve ark. (23) yaptığı çalışmada; asetilkolin esteraz inhibitörü olan donepezilin sözel öğrenme, bellek testlerinde önemli gelişme, dikkat testlerinde bir miktar gelişme tespit edilmiş olsa da çalışmalar yeterli değildir (23). Diğer bir asetil kolinesteraz inhibitörü olan rivastigmin ile yapılan 36 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 12 haftalık izlem süresini içeren çalışmada da benzer şekilde sonuçlar net değildir (24).

Son dönemlerde gündeme gelen rehabilitasyon programlarının çeşitli çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (11). Stroke, kafa travması gibi beyin hasarı sonrası gelişen kognitif bozukluklara uygulanan kognitif rehabilitasyon çalışmalarında A, B ve C derecesinde kanıta ulaşılmasına rağmen hasta seçimi ve tedavinin standardizasyonu için iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır (10). MS ile ilgili özellikle dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerin düzeltilmesine yönelik rehabilitasyon çalışmaları bulunmaktadır. En çok öğrenme ve bellek fonksiyonlarında iyileşme gösterilmiştir. Rehabilitasyonun bir parçası olarak

Tablo 2. Kullanılan kognitif testlerin puan ortalamaları, standart sapmaları ve uç değerleri

	1. test sonuçları rehabilitasyon öncesi			2. test sonuçları 4. hafta sonunda			3. test sonuçları 8. hafta sonunda			p*	p**
	Ort.±SS	En küçük	En büyük	Ort.±SS	En küçük	En büyük	Ort.±SS	En küçük	En büyük		
MSNQ	19,97±8,49	0	40	19,63±8,29	3	39	17,34±7,75	3	31	>0,05	--
PASAT	29,21±17,97***	0	56	38,96±16,84***	0	60	42,43±15,43***	4	60	0,0001	0,0001
SPART I	4,72±2,02	1	9	4,31±1,80	0	9	4,22±1,74	0	8	>0,05	--
SPART II	5,63±2,09	2	10	5,28±2,05	2	10	5±1,80	2	10	>0,05	--
SPART III	5,94±2,54	1	10	5,53±2,09	1	10	5,16±2,23	1	10	>0,05	--
SRT I	8,03±2,36***	3	12	9,59±2,05	5	13	10,09±1,77	6	13	0,0001	0,0001
SRT II	6,72±2,74***	0	11	7,91±2,60	2	12	9±2,29	2	12	0,0001	0,003
SDMT	40,44±17,04***	0	69	46,41±17,26	18	82	46,47±17,94	19	82	0,001	0,003
WLG	32,88±9,87***	8	52	37,31±11,13	14	59	40,44±9,95	19	60	0,0001	0,047

İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 alınmıştır.

*Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi,

**Alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi,

***Anlamlı fark oluşturan grup.

Ort.: ortalama; SS: standart sapma; MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; SPART I: Spatial Recall Test I; SPART II: Spatial Recall Test II; SPART III: Spatial Recall Test III; SRT I: Selective Reminding Test I; SRT II: Selective Reminding Test II; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; WLG: Word Fluency Test.

verilen birtakım teknikler (ilişkilendirme, yerleştirme vb.) sayesinde hastaların kognitif performanslarının artırılması sağlanmaya çalışılmaktadır (25).

Çalışmamızda yer alan olguların %75'i (n=24) kadın, %25'i (n=8) erkektir. Bu durum literatür verileriyle uyumlu değildir (26,27). Bunun sebebi olgu sayısının azlığı, çalışmanın sürekli katılım gerektirmesi ve erkek hastaların iş sebebiyle devamlılık sağlayamamaları ile açıklanabilir. Olguların yaşları 24 ile 45 arasında değişmekte olup ortalama yaş 36,09±7,2 yıldır. Hastaların yaşları ile kognitif testlerde düzelme değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmadaki olguların eğitim durumu ile SDMT dışındaki testlerin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu sonuçlar literatür ile farklıdır ve bu durum gruplar arasındaki olgu sayısının farklılığına, kontrol grubumuzun yokluğuna bağlanmıştır (28). Tesar ve ark. (29) yaptığı çalışmada her grup klinik, sosyodemografik veri ve temel akıl düzeyleri açısından tamamen karşılaştırılabilir durumdadır.

Çalışmadaki olguların hastalık süresi ile testler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Brenk ve ark. (30) yaptığı çalışmada 3-10 yıllık hastalık öyküsü olan olgular alınmıştır ve benzer sonuçlar bulunmuştur.

Beck depresyon skoru 17'nin üzerinde olan 7 hasta çalışmaya alınmamıştır; bu hastaların depresyona eşlik eden kognitif bozukluklarının olup olmadığı bilinmemektedir ve depresyona eşlik eden kognitif bozukluğun rehabilitasyona nasıl yanıt verdiği anlaşılamamıştır. BRB-N skoruna göre her düzeyde kognitif bozukluğu olan hasta çalışmaya alınmakla birlikte ağır depresyonu olan hastalar ağır kognitif tutulumu olan hastalara çalışmaya bir grup ağır kognitif tutulumlu hastanın dahil edilemediği söylenebilir. Dolayısıyla bu hastalarda kognitif rehabilitasyona yanıt değerlendirilememiştir.

Çalışmada MSNQ verileri hastaların kendilerinin doldurdıkları formlardan elde edilmiştir. Başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol MSNQ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Literatürde hastaların kendilerinin beyan ettikleri kognitif azalmanın gerçek bozukluk açısından duyarlı bir belirteç olmadığı belirlenmiştir (31). MSNQ kognitif bozukluğu

saptamada etkin ve kullanışlı bir tarama testi olmakla birlikte kognitif bozukluğun türü hakkında BRB-N kadar ayrıntılı bilgi vermemektedir. Bu çalışmada MSNQ ve BRB-N ile değerlendirilen ve kognitif bozukluğu saptanan hastaların takipleri BRB-N ile yapılmıştır ancak iki test arasındaki korelasyona bakılmamıştır. Çalışmalar MSNQ ve BRB-N skorlarının birbirinden bağımsız olduğunu göstermektedir (32,33).

Çalışmada başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol PASAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bu sonuçlar uygulanan kognitif rehabilitasyon çalışmasının dikkati sürdürme, çalışma belleği ve bilgi işleme hızı üzerinde oldukça etkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde dikkat, çalışma belleği ve bilgi işleme hızını ölçen SDMT başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrolün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Literatürde de kognitif rehabilitasyon sonrasında PASAT ve SDMT değerlerinde başlangıç değerlerine göre belirgin düzelme saptanmıştır (11,29,34,35,36).

Shatil ve ark. (37) yaptığı çalışmada kognitif rehabilitasyonun görsel bellek üzerine olumlu etkisi gösterilmiş olsa da diğer çalışmalarda vizyospasyal öğrenme ve uzun süreli bellek üzerine kanıtlanmış veriler bulunmamaktadır. Bu çalışmada da başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol SPART I, SPART II, SPART III değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu durum rehabilitasyon süresinin kısalığına ya da haftalık seansların azlığına bağlanabilir.

Hildebrandt ve ark. (34) yaptığı çalışmada verbal öğrenme ve verbal bellek üzerine kognitif programların etkisi net olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada da başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol SRT I değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Başlangıç, 1. kontrol, 2. kontrol SRT 2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre kognitif rehabilitasyon çalışmasının sözel akıcılık ve verbal öğrenme üzerine belirgin etkisi olmuştur.

Yapılan çalışmaların bir kısmı bilgisayar destekli programlardan ve bir kısmı ev temelli CD eşliğinde olan ya da olmayan eğitim programlarından oluşmaktadır (11,29,30,35,36,37). Bu çalışmada bilgisayar destekli dikkat ve bellek fonksiyonları yoğunluklu rehabilitasyon programı uygulanmıştır. 177

Tablo 3. Kognitif rehabilitasyon çalışmalarının değerlendirilmesi

Çalışma adı	Hasta ve/veya kontrol grubu sayısı	Çalışmadaki rehabilitasyon yöntemi	Çalışmadaki rehabilitasyon süre ve sıklığı	Çalışma sonuçları
Tesar ve ark. (29)	19 (hasta+kontrol)	Bilgisayar destekli	4 hafta 3 kez/hafta	Yürütücü fonksiyonlarda, verbal öğrenme ve bellekte, sürdürülebilir dikkatte belirgin düzelme
Brenk ve ark. (30)	27 hasta 14 kontrol	Evde eğitim programı	6 hafta 1 yada 5 kez/hafta	Bellek, çalışma belleği ve dikkatte belirgin düzelme
Mattioli ve ark. (35)*	20 hasta	Bilgisayar destekli	3 ay	Dikkat, bilgi işleme hızı ve yönetici işlevlerde düzelme
Hildebrandt ve ark. (34)	17 hasta 25 kontrol	Bilgisayar destekli	6 hafta 5 kez/hafta	Verbal öğrenme, verbal bellek ve çalışma belleğinde belirgin düzelme
Shatil ve ark. (37)	59 hasta 48 kontrol	Evde eğitim programı	12 hafta 3 kez/hafta	Bellek, verbal ve görsel bellek sonuçlarında düzelme
Chiaravallotti ve ark. (11)•	29 (hasta+ kontrol)	Evde eğitim programı	8 oturum	Öğrenme ve bellek üzerine olumlu etki
Lincoln ve ark. (28)	240 (hasta+ kontrol)	Evde eğitim programı	4-8 ay	Belirgin değişiklik yok
Solari ve ark. (36)*	82	Bilgisayar destekli	8 hafta 2 kez/hafta	BRB-N'de en az iki testte %20 ve üzeri düzelme, sözcük listesinde düzelme
Bu çalışmada	32	Bilgisayar destekli	8 hafta 1 kez/hafta	Dikkat, bilgi işleme hızı, çalışma belleğinde ve verbal bellekte belirgin düzelme

*çift kör randomize kontrollü. •randomize kontrollü

Her iki yöntemle uygulanan rehabilitasyon sonuçlarında kognitif testlerde olumlu etkiler saptanmıştır.

Bu çalışmanın olumlu yönleri özellikle MS hastalarında kognitif bozukluğun derecesini çok duyarlı ve özgül bir biçimde gösteren BRB-N'nin kullanılması, hastaların depresyon durumunun, yaşam kalitesi ve işlevsellik düzeyinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirmiş olmasıdır. MS hastalarında sık etkilenen bilişsel kayıpları yavaşlatarak başa çıkma stratejileri geliştirilmesi ve mümkünse rejenerasyonun sağlanması amacıyla yürütülen kognitif rehabilitasyon uygulaması için hazırlanmış özel Nörosoft yazılım programının uygulanması Türk hasta popülasyonunda kognitif bozukluğun düzeltilmesi ve önlenmesine yönelik yapılan ilk çalışmalardan biridir.

Kognitif testlerin en önemli özelliklerinden biri olan öğrenme etkisinin dışlanması için rehabilitasyona başlamadan önce testlerin iki kez yapılması ve ikinci testin kaydedilmesi yöntemi çalışmada uygulanmamıştır ve bunun yerine A ve B formlarından oluşan testler her defasında değişik formu uygulanarak bu etki dışlanmaya çalışılmıştır. Kontrol grubunun olmayışı çalışmanın en önemli eksikliklerinden biridir. Çalışmanın olgu sayısının azlığı ve takip süresinin kısalığı gibi diğer olumsuz özelliklerine karşın elde edilen veriler literatürle büyük oranda uyumlu bulunmuştur (Tablo 3).

Sonuç olarak, MS hastalarında sık görülen ve yaşam kalitesini bu derece olumsuz etkileyen kognitif bozukluğun erken dönemlerde ortaya çıkarılması ve mevcut tablo daha komplike hale gelmeden ilerlemesini durdurucu veya yavaşlatıcı tedavi seçenekleri uygulanabilmesi önemlidir. Bu bağlamda kognitif rehabilitasyon programları umut vaat etmektedir. Türk hasta popülasyonunda MS hastalarındaki bu ciddi problemin tedavisine yönelik daha çok hasta sayısı, daha uzun takip süreli ve radyolojik veriler ile destekli kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Çalışmanın rehabilitasyon aşamasında desteklerinden dolayı Psikolog Pınar Kaya ve Psikolog Elif Kurt'a teşekkür ediyorum.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Acknowledgements: Many thanks to psychologist Pınar Kaya and psychologist Elif Kurt for their support at the phase of rehabilitation process.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolate myelopathy. Brain 1997; 120:2039-2058. [CrossRef]
2. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology 1991; 41:685-691. [CrossRef]
3. Chiaravallotti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008; 7:1139-1151. [CrossRef]
4. Randolf JJ, Arnett PA, Higginson CI. Metamemory and testing functioning in multiple sclerosis. ClinNeuropsychol 2001; 15:357-368. [CrossRef]
5. Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M, Ganz RE, Faustmann PM. Depression and cognitive impairment in disability free early multiple sclerosis. Behav Neurol 2003; 14:39-45. [CrossRef]
6. Amato MP, Ponzianni G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiplesclerosis: a reappraisal after 10 years. Arch Neurol 2001; 58:1602-1606. [CrossRef]
7. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS, Auer DP. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Brain 2009; 132:239-249. [CrossRef]
8. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. J Int Neuropsychol Soc 2006; 12:549-558. [CrossRef]
9. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. Neurology 1991; 41:692-696. [CrossRef]
10. Cappa SF, Benke T, Clarke S, Rossi B, Stemmer B, van Heugten M. Task Force on Cognitive Rehabilitation; European Federation of Neurological Societies.

- EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005; 12:665-680. [\[CrossRef\]](#)
11. Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler* 2005; 11:58-68. [\[CrossRef\]](#)
 12. Fischer JS, LaRocca NG, Miller DM, Ritvo PG, Andrews H, Paty D. Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Mult Scler* 1999; 5:251-259. [\[CrossRef\]](#)
 13. Benedict RH, Munschauer F, Linn R, Miller C, Murphy E, Foley F, Jacobs L. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler* 2003; 9:95-101. [\[CrossRef\]](#)
 14. Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Pina DD, Malentacchi G.M, Sabatini S, Annunziata P, Falcini M, Mazzoni M, Pia Amato M; TuSCIMS Study Group. Reliability, practice effects and change indices for Rao's Brief Repeatable Battery. *Mult Scler* 2010; 16:611-617. [\[CrossRef\]](#)
 15. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Ader HJ, Pfenning L, Lindeboom J, de Sonnevile LM, Kalkers NF, Polman CH. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001; 7:263-267. [\[CrossRef\]](#)
 16. Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21:53-76. [\[CrossRef\]](#)
 17. Ehrenzreich JH. Normative data for adults on a short form of the Selective Reminding Test. *Psychol Rep* 1995; 76:387-390. [\[CrossRef\]](#)
 18. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. 4th edition. New York, USA: Oxford University Press, 2004.
 19. Beatty WM, Blanco CR, Wilbanks SL. Demographic, clinical, and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehab* 1995; 9:167-173. [\[CrossRef\]](#)
 20. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15:2-8. [\[CrossRef\]](#)
 21. Amato M, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS? *J Neurol Sci* 2006; 245:183-186. [\[CrossRef\]](#)
 22. Amato MP. Donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:72-73. [\[CrossRef\]](#)
 23. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Macallister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004; 63:1579-1585. [\[CrossRef\]](#)
 24. Porcel J, Montalban X. Anticholinesterasics in the treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245:177-181. [\[CrossRef\]](#)
 25. Basso MR, Lowery N, Ghormley C, Combs D, Johnson J. Self-generated learning in people with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12:640-648. [\[CrossRef\]](#)
 26. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9:520-532. [\[CrossRef\]](#)
 27. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 2004-2015. [\[CrossRef\]](#)
 28. Lincoln NB, Dent A, Harding J, Weyman N, Nicholl C, Blumhardt LD, Playford E.D. Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:93-98. [\[CrossRef\]](#)
 29. Tesar N, Bandion K, Baumhackl U. Efficacy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis-a randomised controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117:747-754. [\[CrossRef\]](#)
 30. Brenk A, Laun K, Haase C.G. Short-term Cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2008; 60:304-309. [\[CrossRef\]](#)
 31. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13:81-86. [\[CrossRef\]](#)
 32. Akbar N, Honarmand K, Kou N, Levine B, Rector N, Feinstein A. Validity of an Internet version of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire. *Mult Scler* 2010; 16:1500-1506. [\[CrossRef\]](#)
 33. Sonder JM, Mokkink LB, van der Linden FA, Polman CH, Uitdehaag BM. Validation and interpretation of the Dutch version of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire. *J Neurol Sci* 2012; 320:91-96. [\[CrossRef\]](#)
 34. Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK, Hoffmann E, Schwarze B, Schwendemann G, Kraus JA. Cognitive training in MS: Effects and relation to brain atrophy. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25:33-43.
 35. Mattioli F, Stampatori C, Zanotti D, Parrinello G, Capra R. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2010; 288:101-105. [\[CrossRef\]](#)
 36. Solari A, Motta A, Mendozzi L, Pucci E, Forni M, Mancardi G, Rozzilli C, CRIMS Trial. Computer aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis, randomized, double blind controlled trial. *J Neurol Sci* 2004; 222:99-104. [\[CrossRef\]](#)
 37. Shatil E, Metzger A, Horvitz O, Millerb A. Home-based personalized cognitive training in MS patients: A study of adherence and cognitive performance. *NeuroRehabilitation* 2010; 26:143-153.