

Nöromiyelitis Optika'da Kognitif Bozukluk

Cognitive Impairment in Neuromyelitis Optica

Ahmet YABALAK¹, Burcu ALTUNRENDE², Gülşen AKMAN DEMİR²

VM Medical Park Pendik Hastanesi, Nöroloji Departmanı, İstanbul, Türkiye
Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Departmanı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Nöromiyelitis optika (NMO) hastalarında kognisyonu değerlendirmek üzere yapılan az sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle NMO tanısı olan Türk hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğunun (KFB) sıklığı ve bununla ilişkili olabilecek etkenlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: NMO tanısıyla izlenmekte olan 22 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalara Kısa Tekrarlanabilir Test Bataryası (BRB-N), Beck Depresyon Envanteri (BDE) ve Addenbrooke Kognitif Değerlendirme (ACE-R) testleri uygulanmış; KFB olan ve olmayan gruplar yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, NMO Ig G sonucu, EDSS skoru, kraniyal MRG'de lezyon olup olmamasına göre karşılaştırılmıştır. Hastaların demografik, klinik ve radyolojik verilerinin depresyonla ilişkisi değerlendirilmiştir. ACE-R testinin skorları incelenerek NMO hastalarında ACE-R testinin KFB saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 42,8±10,9 yıldır. Hastaların %45,5'inde (n=10) KFB; %50'sinde ise (n=11) depresyon saptanmıştır. KFB olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yaşın daha yüksek olduğu,

eğitim düzeyinin daha düşük olduğu, EDSS ve BDE skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,05). Hastalarda en sık etkilenen kognitif alanın; bellek kusuru, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma olduğu izlenmiştir. ACE-R testinin NMO hastalarında duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirildiğinde ACE-R testinin tanı değerinin istatistiksel olarak iyi seviyesinde olduğu; 82,5 kesme değerinde, %88 duyarlılık ve %75 özgüllük ile KFB saptayabileceği bulunmuştur.

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

Anahtar Kelimeler: Nöromiyelitis optika, kognitif bozukluk, depresyon, BRB-N, ACE-R

ABSTRACT

Introduction: There are few studies on cognitive impairment in neuromyelitis optica (NMO). The purpose of this study is to assess the factors that may be related with the frequency and level of cognitive impairment in Turkish NMO patients.

Methods: 22 patients with the diagnosis of NMO are evaluated retrospectively. Cognitive function was evaluated with Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N), Beck Depression Inventory (BDI) and Addenbrooke Cognitive Evaluation (ACE-R). The groups with and without cognitive impairment were compared according to age, sex, level of education, pathologic findings on cranial MRI, NMO Ig G existence and EDSS score. The relation of the clinical, radiological and demographic values and patients' depression level was evaluated. The specificity and sensitivity of ACE-R test on detecting cognitive impairment were assessed through ACE-R test results.

Results: The mean age of the patients was 42.8±10.9. 45.5% (n=10) of the patients had cognitive impairment and 50% (n=11) had depression.

The group with cognitive impairment had significantly older age, lower educational status, higher EDSS and BDI scores (p<0.05). The mostly affected cognitive domains were memory impairment, attention and processing dysfunction. When the specificity and sensitivity of ACE-R test on NMO patients were evaluated, diagnostic level of the test was found to be statistically good since it could detect cognitive impairment with a sensitivity of 88% and specificity of 75% on a cut off level of 82.5.

Conclusion: In our study, cognitive impairment and depression were detected in approximately half of the patients with BRB-N and BDI tests. It can be concluded that ACE-R test can be used to detect cognitive impairment in NMO patients. Since cognitive impairment and depression are frequent in NMO patients, it is important to assess the patients' cognitive functions and arrange the treatments to improve their quality of life, .

Keywords: Neuromyelitis optica, cognitive impairment, depression, BRB-N, ACE-R

Cite this article as: Yabalak A, Altunrende B, Akman Demir G. Nöromiyelitis Optika'da Kognitif Bozukluk. Arch Neuropsychiatry 2021;58:200-205.

GİRİŞ

Nöromiyelitis optika (NMO), optik nörit ve longitudinal ekstensiv akut transvers miyelit (LETM) ile karakterize genellikle ataklarla seyreden ancak monofazik de olabilen prevalansı 0.53/100.000 ile 4.4/100.000

arasında değişen merkezi sinir sisteminin inflamatuvar bir hastalığıdır (1). 19. yüzyılda Eugene Devic tarafından tanımlanan hastalığın yakın geçmişe kadar Multipl skleroz (MS)' un bir alt tipi olduğu düşünülmüş;

NMO-Ig G olarak adlandırılan merkezi sinir sisteminin su kanal proteini olan aquaporin 4 (AQP4)' e karşı oluşan otoantikörlerin gösterilmesiyle, NMO hastalığının açıkça multipl sklerozdan farklı bir patofizyolojik durum olduğu saptanmıştır (2). Son 20 yıl içerisinde yapılan birçok çalışmada MS hastalarında kognitif etkilenmenin olduğu ve MS hastalarında kognitif işlevlerden ön planda çalışma belleği, dikkat, kelime akıcılığı ve bilgi işleme hızının etkilendiği bildirilmiştir (3,4). NMO hastalarında da klinik pratikte MS hastalarına benzer şekilde unutkanlık ve dikkat eksikliği gibi kognitif yakınmalar gözlenmesine rağmen bu konuda çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Türk NMO hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğunun (KFB) sıklığını, düzeyini ve ilişkili olabilecek faktörleri değerlendirmektir.

YÖNTEM

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinden takip edilen Wingerchuck 2015 tanı kriterlerine (5) göre nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) tanısı olan 22 hastanın dosyaları etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak incelemiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri; 18-65 yaş arasında NMOSD tanısı almış olmak, EDSS < 7 olması ve ağır görme kusuru, ağır işitme kusuru ve el hareketlerini kısıtlayan bir özürüllüğün olmaması ve kognitif fonksiyonları etkileyebileceği için son iki ayda steroid tedavisi almamış olmak olarak belirlendi. Çalışmadan dışlama kriterleri; diğer nörolojik ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olması ve alkol ya da madde bağımlılığı öyküsü olması olarak belirlendi.

Çalışmada kullanılan Addenbrook (ACE-R) Kognitif Muayenesi, ortalama 16 dakikada uygulanabilen ve kısa mini mental testi de kapsayan bir testtir (6). Kısa tekrar edilebilir batarya (BRB-N) MS'de kognitif fonksiyonları değerlendirmek için geliştirilen 10//36 Uzamsal Geri Çağırma Testi (SPART), Sembol Sayı Modaliteleri Testi (SDMT), Hızlandırılmış İşitsel Ekleme Testi (PASAT), Sözel Akıcılık Testi (WLG) ve Seçici Hatırlama Testi (SRT) testlerinin birleşiminden oluşmaktadır (7,8). Beck Depresyon Envanteri Beck ve arkadaşları tarafından 1961' de yayınlanan depresyon tanısının basit ve kısa sürede konmasına yardımcı olan bir testtir (9). Çalışmamızda BRB-N testi için Türk popülasyonuna ait normatif veriler kullanılmış; en az iki testte 5. persantilin altında performans gösteren hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu olduğu, diğerlerinde olmadığı kabul edilmiştir (10). BDE testi için Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında belirlenmiş kesme noktası olan 17 ve üzeri skor alan hastalarda normalin üzerinde bir depresyon olduğu, diğer hastalarda depresyon olmadığı kabul edilmiştir (9,11).

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

BULGULAR

Çalışmamız 22 hastanın verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapılmıştır. Hastaların 20'si (%90,9) kadındı. Ortalama yaş 42,86±10,98

(aralık 23-65) yıl, ortalama eğitim süresi 9,95±4,28 yıl, ortalama hastalık süresi 8,54±6,19 (aralık, 2-25) yıldır. Ortalama geçirilmiş atak sayısı 4,77±4,37 (aralık, 1-21) ve ortalama EDSS skoru 3,45±1,70 (aralık, 1-6,5) idi.

Hastaların %31,8'inde (n=7) ek otoimmün hastalık vardı. Beş hastada otoimmün tiroidit, 1 tanesinde de myastenia gravis, 1 tanesinde hem otoimmün tiroidit, antifosfolipid antikor sendromu ve Sjögren sendromu vardı.

Hastaların %81,8'inde (n:18) NMO Ig G antikor pozitif, %18,2'sinde (n:4) negatifti. Hastaların hepsinde anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikor negatifti. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) 13 (%59.1) hastada normaldi. Sekiz hastada (%36.4) non spesifik ak madde lezyonları, 1 hastada (%4.5) periaquaduktal beyin sapı lezyonu izlendi. Çalışmada değerlendirilen 4 (%18.2) hastada monofazik form izlenirken, 18 (%81,8) hastada yineleyici form mevcuttur. Hastaların demografik, klinik, serolojik ve radyolojik özellikleri Tablo 1' de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, serolojik ve radyolojik özellikleri

Yaş (yıl), Ortalama ±SD (min., max)	42,86±10,98 (23-65)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	20 (90,9)
Erkek	2 (9,1)
Medeni durum, n (%)	
Evli	17 (77,3)
Bekar	3 (13,6)
Boşanmış	2 (9,1)
Eğitim süresi (yıl), Ortalama ±SD (min., max)	9,95±4,28 (5-15)
Hastalık süresi (yıl), Ortalama ±SD (min., max)	8,54±6,19 (2-25)
Atak sayısı, Ortalama ±SD (min., max)	4,77±4,37 (1-21)
EDSS, Ortalama ±SS (min., max)	3,45±1,70 (1-6,5)
Ek otoimmün hastalık, n (%)	7 (31,8)
Patolojik MRG bulgusu, n (%)	9 (40,9)
NMO IgG (+), n (%)	18 (81,8)
Hastalık form, n (%)	
Tekrarlayan	18 (81,8)
Monofazik	4 (18,2)

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme, NMO: Nöromiyelitis optika, SD: Standart Deviasyon

BRB-N testinde en az iki alt testte Türk toplumu normatif verilerine göre 5. persantilin altında performans gösteren hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu olduğu, diğerlerinde olmadığı kabul edildi (10). Kognitif bozukluk hastaların %45,5'inde (n=10) saptandı.

Kognitif fonksiyon bozukluğu ile ileri yaş (p=0.03) ve daha düşük eğitim süresi (p=0.03) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Kognitif bozukluk ile cinsiyet ve medeni durum arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kognitif fonksiyon bozukluğu ile yüksek EDSS (p=0.01) arasında anlamlı ilişki saptanırken atak sayısı ve hastalık süresi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kognitif fonksiyon bozukluğu ile NMO Ig G antikor seropozitifliği, ek otoimmün hastalık varlığı ve kranyal MRG'de patoloji olup olmaması arasında arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kognitif bozukluğu olan ve olmayan hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin karşılaştırılması Tablo 2'de sunulmuştur.

Kognitif bozukluk olan ve olmayan hastaların BRB-N alt grup test skorları karşılaştırıldığında; kognitif bozukluk ile düşük PASAT skoru, düşük SPART kısa süreli bellek skoru, SRT kısa ve uzun süreli bellek skorları, SDMT ve sözel akıcılık testi skorları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. SPART

Tablo 2. Kognitif bozukluğu olan ve olmayan hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin karşılaştırılması

	KFB var n=10 (%45,5)	KFB yok n=12 (%54,5)	P
Yaş, Ortalama ±SD (yıl)	48,40±10,90	38,25±9,05	0,03*
Eğitim süresi, Ortalama ±SD (yıl)	7,90±3,79	11,75±3,93	0,03*
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	10 (100)	10 (83,3)	0,48**
Erkek	0 (0)	2 (16,7)	
Medeni durum, n (%)			
Evli	8 (80)	9 (75)	0,08***
Bekar	0 (0)	3 (25)	
Boşanmış	2 (20)	0 (0)	
Hastalık süresi, Ortalama ±SD (yıl)	9,20±6,03	8,00±6,53	0,58*
Atak sayısı, Ortalama ±SD (yıl)	5,70±5,86	4,00±2,62	0,67*
EDSS, Ortalama ±SD	4,55±1,78	2,54±0,96	0,01#
NMO, n (%)			
IgG (+)	10 (100)	8 (66)	0,09**
IgG (-)	0 (0)	4 (33)	
Patolojik MRG bulgusu, n (%)			
Evet	6 (60)	3 (25)	0,09***
Hayır	4 (40)	9 (75)	
Ek otoimmün hastalık, n (%)			
Evet	2 (20)	5 (42)	0,27***
Hayır	8 (80)	7 (58)	

*Mann Whitney U testi, ** Fisher's exact test, *** ChiSquare test, #Spearman correlation test.

EDSS: Expanded Disability Status Scale, KFB: Kognitif fonksiyon bozukluğu, NMO: Nöromiyelitis Optika, SD: Standart Deviasyon.

uzun süreli bellek skorları arasında olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Şekil 1, Tablo 3). BRB-N alt testlerinin skorları ile BDE skoru, yaş, eğitim süresi, hastalık süresi ve toplam atak sayısı arasında korelasyon analizi yapılmıştır. PASAT testi başarısının eğitim süresi ile pozitif, BDE skoru ile negatif korelasyon gösterdiği, SRT-KSB test başarısının BDE skoru ve yaş ile negatif, eğitim süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği, SRT-USB test başarısının BDE skoru ile negatif, eğitim süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve WLG test başarısının ise BDE skoru ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo 4).

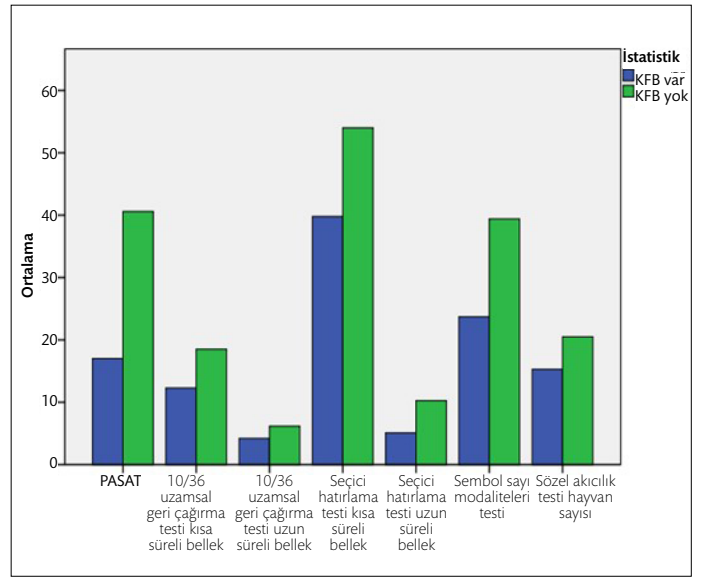
ACE-R testi 22 hastanın 17'sine uygulanmıştı. Ortalama ACE-R test skorları 81.64±12.68 (aralık 42-96) idi. ACE-R testi uygulanmış olan

Tablo 3. Kognitif bozukluk olan ve olmayan hastaların BRB-N testi subgrup test skorlarının karşılaştırılması

	KFB var, n=10 (%45,5)	KFB yok, n=12 (%54,5)	P
Nöropsikolojik test	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
PASAT	17,00±7,70	40,58±12,43	0,00*
SPART Kısa süreli bellek	12,30±4,24	18,50±5,97	0,01*
SPART Uzun süreli bellek	4,20±2,74	6,16±2,44	0,10*
SRT Kısa süreli bellek	39,80±6,46	54,00±5,47	0,00*
SRT Uzun süreli bellek	5,10±1,37	10,25±1,48	0,00*
SDMT	23,70±10,33	39,41±10,67	0,003*
WLG	15,30±3,77	20,50±4,01	0,009*

* Mann Whitney U testi

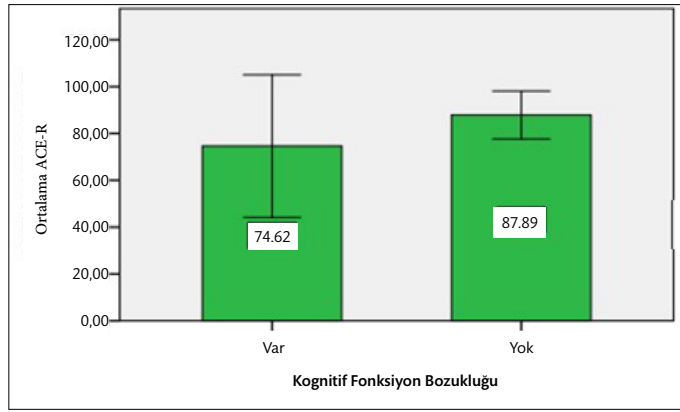
KFB: Kognitif fonksiyon bozukluğu, PASAT: Paced audio serial addition test, SDMT: Symbol digit modalities test, SPART: Spatial recall test, SRT: Selective reminding test, SD: Standart Deviasyon, WLG: Word list generation test.

**Şekil 1.** Kognitif bozukluk olan ve olmayan hastaların ortalama BRB-N subgrup test skorları**Tablo 4.** Nöropsikolojik testler ile depresyon, yaş, eğitim süresi, hastalık süresi ve geçirilmiş atak sayısının korelasyonu

Nöropsikolojik test	BDE	Yaş	Eğitim süresi	Hastalık süresi	Atak sayısı
PASAT	-,569**	-,384	,435*	-,208	-,152
SDMT	-,318	-,300	,377	,224	,123
SRT Kısa süreli bellek	-,579**	-,491*	,533*	-,164	-,123
SRT Uzun süreli bellek	-,467*	-,275	,550**	,029	-,129
SPART Kısa süreli bellek	-,083	-,201	,375	,007	-,011
SPART Uzun süreli bellek	-,082	-,410	,223	,208	,143
WLG	-,632**	-,324	,246	-,116	,079

Spearman correlation test. *p<0,01, **p<0,05

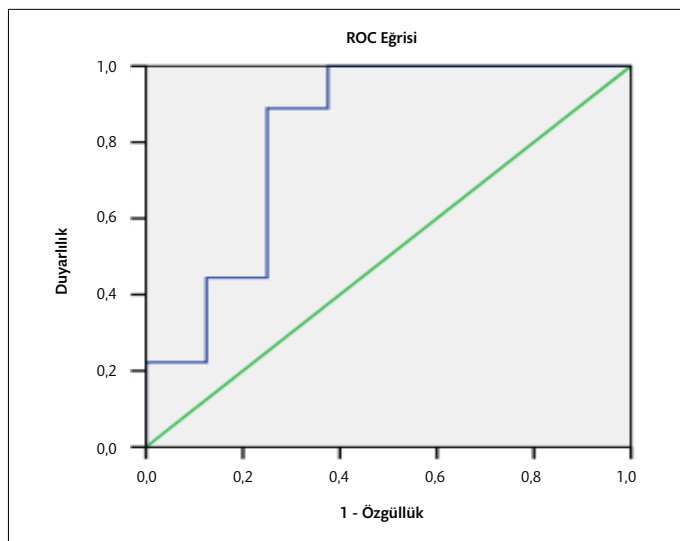
BDE: Beck Depresyon Envanteri, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, SDMT: Symbol digit modalities test, SPART: Spatial recall test, SRT: Selective reminding test, SD: Standart Deviasyon, WLG: Word list generation test



Şekil 2. Kognitif bozukluk olan ve olmayan hastaların ortalama ACE-R skorları. Kognitif bozukluk olan hastaların ACE-R skorları anlamlı bir şekilde düşüktür (p=0,02).

17 hastanın 8'inde (%47) BRB-N testi ile kognitif bozukluk saptanırken 9 (%53) tanesinde kognisyon normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. BRB-N testi ile kognitif bozukluk saptanan hastaların ortalama ACE-R skorları 74,62±15,21 (aralık, 42-91). BRB-N testine göre kognitif bozukluk saptanmayan hastaların ortalama ACE-R skorları ise 87,89±5,11 (aralık, 81-96) saptanmıştır. Kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastaların ACE-R skorları, olmayanlara oranla anlamlı düşük saptanmıştır (p=0,02) (Şekil 2).

ACE-R testinin NMO hastalarında kognitif bozukluk saptamada duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirmek için yapılan ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan alan 0,819 saptanmıştır. Bu değer ACE-R testinin kognitif fonksiyon bozukluğu saptamada tanı değerinin istatistiki açıdan iyi olduğu anlamına gelmektedir (Şekil 3). Roc eğrisi koordinat değerleri tablosu incelendiğinde en uygun kesme değeri sol üst köşeye en yakın olan 82,5 değeri bulunmuştur. ACE-R testinin NMO hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğu saptamada 82,5 kesme noktasında duyarlılığının %88, özgüllüğünün %75 olduğu saptanmıştır.



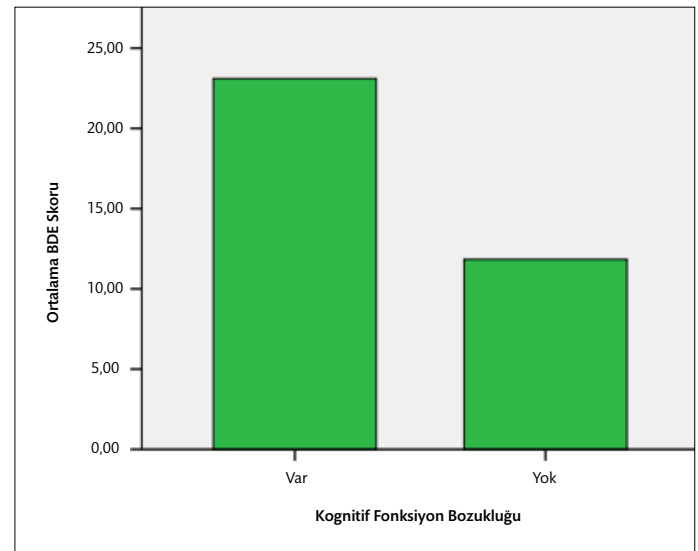
Şekil 3. Kognitif bozukluk tanısında ACE-R testi için Roc eğrisi

Hastaların ortalama BDE skorları 16.95±9.67 (aralık, 2-35) idi. Hastaların %50'sinde (n=11) depresyon saptandı. Depresyon olan ve olmayan hastaların yaş, eğitim süresi, atak sayısı, hastalık süresi, EDSS skorları ve cinsiyetleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5). Kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BDE skorları olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0.01) (Şekil 4). Sekiz hastada (%36) depresyon ve kognitif fonksiyon bozukluğu birlikte saptanmıştır. Depresyon olup olmaması ile kognitif

Tablo 5. Depresyon saptanan ve saptanmayan hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Depresyon Evet, n=11 (%50)	Depresyon Hayır, n=11 (%50)	P
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş, Ortalama ±SD (yıl)	47,27±11,13	38,45±9,30	0,07*
Eğitim süresi, Ortalama ±SD (yıl)	9,27±3,90	10,63±4,71	0,47*
Atak sayısı, Ortalama ±SD	6,18±5,74	3,36±1,68	0,27*
Hastalık süresi, Ortalama ±SD (yıl)	10,45±7,65	6,63±3,72	0,30*
EDSS, Ortalama ±SD	4,04±1,69	2,86±1,56	0,09**
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	11 (100)	9 (81,9)	0,23***
Erkek	0 (0)	2 (18,1)	

*Mann Whitney U testi, ** Spearman correlation test, *** Fisher's exact test. EDSS: Expanded Disability Status Scale, SD: Standart Deviasyon



Şekil 4. Kognitif bozukluk olan ve olmayan hastaların ortalama BDE skorları. Kognitif bozukluk saptanan hastalarda BDE anlamlı daha yüksek bulunmuştur (p<0,01).

fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik gösterdikleri saptanmıştır (p=0.01).

TARTIŞMA

NMO'da kognitif fonksiyon bozukluğu %54-57 aralığında bildirilmiştir (12-14). Bizim çalışmamızda hastaların %45,5 'inde, literatüre göre hafif daha düşük oranda olmak üzere kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Çalışmamıza alınan hastalar göreceli olarak yüksek eğitimlidir. Eğitimsiz hiç bulunmazken hastaların %31,8'i üniversite mezunudur (15 yıl eğitim). Kognitif bozukluk yaş, eğitim süresi gibi birçok faktörden etkilenmektedir.

Literatürde NMO hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğunun yaş ile anlamlı ilişkisinin olduğu ve olmadığı yönünde yayınlar bulunmakla birlikte bizim çalışmamızda ileri yaş ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı ilişki izlenmiştir (13,15). Çalışmamızda cinsiyet ve medeni durumla kognitif fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Eğitim düzeyi düştükçe ve EDSS skoru yükseldikçe kognitif fonksiyon bozukluğu sıklığının arttığı izlenmiştir. Yapılmış olan çalışmalarda kognitif fonksiyon bozukluğu ile EDSS arasında istatistiksel

anlamli bir iliŒki net olarak saptanmamıŒ olsa da BRB-N bataryası alt testlerindeki bozukluklar ile EDSS skorları arasında anlamli iliŒki olduğu bildirilmiŒtir (13,15). Hastalık sŒresi, atak sayısı ve NMO Ig G seropozitifliği ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasında literatŒr ile uyumlu bir Œekilde anlamli bir iliŒki saptanmamıŒtır (12,13,15).

Blanc ve arkadaŒları tarafından yapılan alıŒmada NMO hastalarında MS'de izlenen kognitif tutuluma benzer bir Œekilde belirgin olarak "subkortikal" tipte bir kognitif disfonksiyon olduğu; bilgi iŒleme hızı, dikkat, yŒrŒtŒcŒ iŒlevler ve bellekte bozulma olduğu dikkat ekmektedir (12). Dian ve arkadaŒları tarafından yapılan alıŒmada ise NMO hastalarında n planda dikkat, bilgi iŒleme hızı ve kısa sŒreli belleğin bozuk olduğu saptanmıŒtır (16). Vanotti ve arkadaŒları tarafından yapılan alıŒmada NMO hastalarında n planda kelime akıcılığı, dikkat ve bellekte bozulma saptandığı bildirilmiŒtir (14). Saji ve arkadaŒları tarafından yapılan alıŒmada ise n planda dikkat, szel bellek, bilgi iŒleme hızı ve vizyospasyal iŒlevlerin etkilenmiŒ olduğu izlenmiŒtir (13). Bizim alıŒmamızda seici hatırlama testi ve 10/36 uzamsal geri ağırma testlerinde 8'er hastanın; sembol sayı modaliteleri testi, szel akıcılık testi ve PASAT testlerinde ise 4'er hastanın normatif verilere gre 5. persantilin altında performans gsterdiği izlendi. Bu bilgiler iŒiđında hastalarda en sık etkilenen kognitif profilin; bellek kusuru, dikkat ve yŒrŒtŒcŒ iŒlevlerde bozulma olduğu saptanmıŒtır. Kognitif bozukluk profili MS hastalarına benzer olmakla birlikte bizim hastalarımızda bellek kusurunun biraz daha n planda olduğu dikkati ekmektedir.

MS hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğunun nedenine ynelik yapılan grntŒleme ve patoloji alıŒmalarında saptanan beyin atrofisi ve kortikal demiyelinizasyonun kognisyonda bozulmanın nedeni olduğu gsterilmiŒtir (17,18). MS hastalarında zellikle singulat, insuler, frontal ve temporal kortekste demiyelinizasyonun sık olduğu gsterilmiŒtir (17). MS kronikleŒtike yaygın kortikal demiyelinizasyon geliŒtiđi ve sekonder progresif faza girildiğinde demiyelinizasyonun serebral korteksin %70'ini, serebellar korteksin %90'ını etkilediği gsterilmiŒtir (19,20). NMO hastalarında ise konvansiyonel MRG incelemelerinde kayda değer bir patoloji saptanmasa da kognitif fonksiyon bozukluğu geliŒtiđi izlenmektedir. Vanotti ve arkadaŒları tarafından yapılan alıŒmada kognitif fonksiyon bozukluğu ile kranyal MRG'de lezyon olup olmaması arasında anlamli bir iliŒki saptanmadığı bildirilmiŒtir (14).

Bizim alıŒmamızda da beyin MRG incelemesinde patoloji olan ve olmayan hastalar arasında kognitif fonksiyon bozukluğu aısından istatistiksel anlamli bir fark saptanmamıŒtır. He ve arkadaŒları tarafından yapılan alıŒmada difŒzyon tensor grntŒleme (DTI) grntŒleme yntemi ile beyin MRG incelemesi normal olan hastalarda mikroskobik beyin lezyonları saptanması kognitif fonksiyon bozukluğundan bu lezyonların sorumlu olabileceğini dŒŒndŒrmŒŒtir. Nropsikolojik testlerde dŒŒk skorlar ile korpus kallozumun lokal alanlarının FA, MD değerleri arasında anlamli iliŒki saptanmıŒ ve rutin beyin MRG incelemesi normal olsa bile mikroskobik etkilenme ile kognitif fonksiyon bozukluğu ortaya ıkabileceği gsterilmiŒtir. NMO hastalarında zellikle korpus kallozumun genu, splenium, gvde blŒmleri, medial frontal korteks ve anterior singulat kortekste mikroskobik etkilenme ile kognitif fonksiyon bozukluğu iliŒkili bulunmuŒtur (16).

Blanc ve arkadaŒları tarafından yapılan alıŒmada NMO hastalarında sağlıklı kontrollere gre global ve fokal ak madde volŒmŒnŒn azalmıŒ olduğu; kognitif fonksiyon bozukluğu olan NMO hastalarında; kognitif fonksiyon bozukluğu olmayanlara gre global ak madde volŒmŒnŒn istatistiksel anlamli olarak daha az olduğu saptanmıŒtır. Nropsikolojik test performansı ile de ak madde hacmi arasında anlamli korelasyon olduğu bildirilmiŒtir (15). Popescu ve arkadaŒları tarafından NMO hastalarında yapılan patoloji alıŒmasında miyelinin tŒm kortikal katmanlarda korunduğu ve artmıŒ astroglizis olduğu saptanmıŒtır. NMO hastalarında

daha ağır nronal hasar geliŒmesine rağmen kortikal demiyelinizasyon izlenmemiŒ olması nedeniyle, MS ve NMO'da etkilenen kognitif profil benzer olsada patolojisinin farklı olduğu dŒŒnŒlmŒŒtir (21).

Kognitif fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan hastaların ACE-R skorları karŒılaŒtırıldıđında kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastaların skorları anlamli dŒŒk saptanmıŒtır. ACE-R testinin tanı gŒcŒ değerlendirildiğinde ROC eğrisi analizine gre kognitif fonksiyon bozukluğu saptamada tanı değerinin istatistiki aıdan iyi seviyesinde olduğu saptandı. Kognitif bozukluk saptamada kesme değerleri %88 duyarlılık ve %75 zgŒllŒkle 82,5 saptanmıŒtır. Bu bulgular iŒiđında ACE-R testinin NMO hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğu tanısı koyabilmek iin potansiyel bir test olduğu; ACE-R testinin kesme değerini ve etkinliğini değerlendirmek Œzere daha bŒyŒk hasta gruplarında yapılacak alıŒmaların daha faydalı olacağı dŒŒnŒlmŒŒtir.

Depresyon kognitif fonksiyon bozukluğuna sekonder geliŒebileceđi gibi kognitif bozukluk depresyonun ilk semptomu da olabilir. Depresyon ve kognitif bozukluğu birlikteliği Œzerine yapılan alıŒmalarda eliŒkili sonular mevcuttur (22). Neu ve arkadaŒları tarafında ağır depresyon ataklarında zellikle szel belleğin, szel akıcılığın bozulduğu bildirilmiŒtir (23). MS hastalarında yapılmıŒ alıŒmalar incelendiğinde ise depresyon ve kognitif fonksiyon bozukluğu arasında anlamli birliktelik olduğu ve olmadığı ynŒnde farklı sonular mevcuttur. Rao ve arkadaŒları; MS hastalarında, kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresyon lmlerinin korele olmadığı saptamıŒ ve depresyonun kognitif bozukluk geliŒiminde nedensel bir faktr olmayacağını belirtmiŒlerdir (24). Depresyon ve kognitif bozukluk arasındaki iliŒkinin en iyi alıŒma hafızası ve bilgi iŒleme hızı ile olduğu ve depresyon orta Œiddette iken alıŒma hafızası, bilgi iŒleme hızı ve yŒrŒtŒcŒ iŒlevlerin etkilenebileceğini ne sŒrŒlmŒŒtir (25-27). Genel grŒŒ depresyonun kognitif ve non-kognitif fonksiyonları etkilediği ancak, global kognitif ktŒleŒmeye neden olmamakla birlikte dikkati, dikkati sŒrdŒrme becerisini ve konsantrasyonu etkileyerek ikincil olarak bellekte zayıflığa neden olduğudur (25). MS hastalarında da depresyonun SSS'deki plak ve lezyonların doğrudan biyolojik bağlantısı olduğu gsterilmiŒtir (28). MS hastalarında depresyonun tedavisi ile birlikte kognitif fonksiyonlarda dŒzelme olabileceği ynŒnde alıŒmalar da mevcuttur (29).

Kawahara ve arkadaŒları tarafından yapılan alıŒmada depresyon NMO hastalarında MS hastalarına gre daha sık izlenmiŒtir (30). Bizim alıŒmamızda depresyon sıklığı %50 saptanmıŒtır. Depresyon ile yaŒ, eğitim sŒresi, cinsiyet, toplam atak sayısı, hastalık sŒresi, EDSS skoru ve kraniyal MRG'de patoloji varlığı arasında anlamli bir iliŒki saptanmamıŒtır. Kognitif bozukluk saptanan hastalarda BDE skorları literatŒrle uyumlu bir Œekilde yŒksek bulunmuŒ ve depresyon ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasında anlamli bir birliktelik olduğu saptanmıŒtır (12,16).

alıŒmamızın sınırlılıkları hasta sayısının azlığı, kontrol grubunun olmaması, depresyonla iliŒkili olabilen kognitif fonksiyonları da etkileyebilecek yorgunluk, ağrı gibi semptomlar aısından değerlendirme yapılmaması, hastaların uzun dnem takip verilerinin olmamasıdır. Ancak NMO gibi nadir bir hastalıkta tek merkezden 22 vaka nemli bir sayıdır. İleride yapılacak prospektif, kontrollŒ alıŒmalarla kognitif fonksiyonların non konvansiyonel MRG'de volŒmetrik incelemeler ve DTI grŒntŒleme incelemeleri kullanılarak değerlendirilmesi mŒmkŒn olabilir.

Sonu olarak, NMO hastalarında farklı patogenetik mekanizmalar ile ortaya ıksa da MS hastalarına benzer profilde (dikkat, bellek ve yŒrŒtŒcŒ iŒlevlerde bozulma) ve azımsanmayacak oranda (%45-57) kognitif fonksiyon bozukluğu grŒlmektedir. Hastaların gŒnlŒk yaŒam aktivitelerini, iŒ yaŒamını ve sosyal hayatını ileri derecede etkileyebilecek olan kognitif bozukluklar poliklinik Œartlarında zamanın kısıtlı olması, nropsikolojik testlere ulaŒım gŒlŒđŒ ve maddi gerekeler gibi

nedenlerle ihmal edilmektedir. Bu nedenle NMO hastalarında BRB-N yerine; poliklinik şartlarında değerlendirilebilen, kısa süreli, uygulayan kişi için tecrübe gerektirmeyen ACE-R testi potansiyel bir tarama testi olarak kullanılabilir. Ayrıca, NMO hastalarında depresyonun da sık görüldüğü; depresyonun ve kognitif bozukluğun tedavisi ile hastaların yaşam kalitesini yükseltmek mümkün olduğu akılda tutulmalıdır.

Etik Komite Onayı: Etik komite onayı Demiroğlu Bilim Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alınmıştır (14.07.2015/34-290).

Hasta Onamı: Tüm katılımcılardan yazılı onay alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- AY, BA, GAD; Tasarım- BA, GAD; Denetleme- BA, GAD; Kaynaklar- AY, BA; Malzemeler- AY; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- AY; Analiz ve/veya Yorum- AY, BA; Literatür Taraması- AY; Yazıyı Yazan- AY; Eleştirel İnceleme- BA, GAD.

Çıkar Çatışması: Yazarların rapor edecek çıkar çatışması yoktur.

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

KAYNAKLAR

1. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* 2011;76:1589–1595. [Crossref]
2. Lennon VA, Kyrazer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473–477. [Crossref]
3. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003;16:283–288. [Crossref]
4. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 2007;14:919–927. [Crossref]
5. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenembaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177–189. [Crossref]
6. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:1078–1085. [Crossref]
7. Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Pina DD, Malentacchi GM, 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]
8. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:685–691. [Crossref]
9. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–571. [Crossref]
10. Bingol A, Yildiz S, Topcular B, Tutuncu M, Demirci N, Uygunoglu U, Altintas A, Saip S, Siva A. Brief repeatable battery (BRB)-Turkish normative data: P2295. *Eur J Neurol* 2012;19:558.
11. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin Üniversite Öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Derg* 1989;7:3–13.
12. Blanc F, Zephir H, Lebrun C, Labauge P, Castelnovo G, Fleury M, Sellal F, Tranchant C, Dujardin K, Vermersch P, de Seze J. Cognitive functions in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2008;65:84–88. [Crossref]
13. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, Toyoshima Y, Yokoseki A, Okamoto K, Otsuki M, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Cognitive Impairment and Cortical Degeneration in Neuromyelitis Optica. *Ann Neurol* 2013;73:65–76. [Crossref]
14. Vanotti S, Cores EV, Eizaguirre B, Melamud L, Rey R, Villa A. Cognitive performance of neuromyelitis optica patients: Comparison with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:357–361. [Crossref]
15. Blanc F, Noblet V, Jung B, Rousseau F, Renard F, Bourre B, Longato N, Cremel N, Di Bitonto L, Kleitz C, Collongues N, Foucher J, Kremer S, Armspach JP, de Seze J. White matter atrophy and cognitive dysfunctions in neuromyelitis optica. *PLoS One* 2012;7:e33878. [Crossref]
16. He D, Wu Q, Chen X, Zhao D, Gong Q, Zhou H. Cognitive impairment and whole brain diffusion in patients with neuromyelitis optica after acute relapse. *Brain Cogn* 2011;77:80–88. [Crossref]
17. Kutzelnigg A, Lassmann H. Cortical demyelination in multiple sclerosis: a substrate for cognitive deficits? *J Neurol Sci* 2006;245:123–126. [Crossref]
18. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C, Scherl WF, Morgan T, MacAllister WS, Li L, Tudorica LA, Li X, Roche P, Peyster R. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003;60:1793–1798. [Crossref]
19. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705–2712. [Crossref]
20. Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, Lucchinetti CF, Sorensen PS, Laursen H, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Schmidbauer M, Lassmann H. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2007;17:38–44. [Crossref]
21. Popescu BF, Parisi JE, Cabrera-Gómez JA, Newell K, Mandler RN, Pittock SJ, Lennon VA, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Absence of cortical demyelination in neuromyelitis optica. *Neurology* 2010;75:2103–2109. [Crossref]
22. DeLuca J, Johnson SK, Beldowicz D, Natelson BH. Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:38–43. [Crossref]
23. Neu P, Bajbouj M, Schilling A, Godemann F, Bertram RM, Schlattmann P. Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients: correlation with brain MRI signal hyperintensities. *J Psychiatr Res* 2005;39:129–135. [Crossref]
24. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995;8:216–220. [Crossref]
25. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst JM, Tippin JM. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999;13:434–446. [Crossref]
26. Demaree H, Gaudino E, DeLuca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cogn Neuropsychiatry* 2003;8:161–171. [Crossref]
27. DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel RA. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:376–390. [Crossref]
28. Dalton EJ, Heinrichs RW. Depression in multiple sclerosis: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 2005;19:152–158. [Crossref]
29. McCabe MP, McKern S, McDonald E. Coping and psychological adjustment among people with multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 2004;56:355–361. [Crossref]
30. Kawahara Y, Ikeda M, Deguchi K, Hishikawa N, Kono S, Omote Y, Matsuzono K, Yamashita T, Ikeda Y, Abe K. Cognitive and Affective Assessments of Multiple Sclerosis (MS) and Neuromyelitis Optica (NMO) Patients Utilizing Computerized Touch Panel-type Screening Tests. *Intern Med* 2014;53:2281–2290. [Crossref]