

T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KOGNİSYONUN
SANAL GERÇEKLİK VE TALAMUS HACMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Saniye Karabudak

Nöroloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeliha Matur

Yardımcı Tez Danışmanı: Prof. Dr. Azize Esra Gürsoy

MAYIS 2025

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ

ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KOGNİSYONUN
SANAL GERÇEKLİK VE TALAMUS HACMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Saniye Karabudak

Nöroloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeliha Matur

Yardımcı Tez Danışmanı: Prof. Dr. Azize Esra Gürsoy

MAYIS 2025

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalının Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Saniye Karabudak, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Multipl Skleroz Hastalarında Kognisyonun Sanal Gerçeklik ve Talamus Hacmi ile Değerlendirilmesi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Zeliha Matur
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Yardımcı Tez Danışmanı: Prof. Dr. Azize Esra Gürsoy
Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Zeliha Matur
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet Kolukısa
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Yüksel Erdal
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Yedek Üyeler : Doç. Dr. Temel Fatih Yılmaz
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Ferda Uslu
İstanbul Üniversitesi

Teslim Tarihi : 16/05/ 2025

Savunma Tarihi : 23/05/ 2025

ÖNSÖZ

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Hastanesi'nde geçirdiğim eğitim süreci ve tez çalışmam boyunca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zeliha MATUR'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Çalışmamın her aşamasında katkı sunan, bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren kıymetli yardımcı tez danışmanım Prof. Dr. Azize Esra GÜRSOY'a ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca mesleki donanımımı geliştirmemde ve nörolojiye dair özgüvenimi kazanmamda katkı sağlayan, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren değerli hocalarım; Prof. Dr. Zeliha MATUR, Prof. Dr. Azize Esra GÜRSOY, Prof. Dr. Mehmet KOLUKISA, Doç. Dr. Ferda USLU, Doç. Dr. Mecbure Nalbantoğlu, Doç. Dr. Yüksel ERDAL, Dr. Öğr. Üyesi Aslı YAMAN KULA, Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÖZÇELİK, Uzm. Dr. Vildan GÜZEL, Uzm. Dr. Kadriye ALPAY, Uzm. Dr. Bahar Koyuncu ve tüm eğitici kadromuza teşekkürü bir borç bilirim.

Zorlu ve yoğun geçen asistanlık sürecini birlikte yürüttüğümüz, bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, aynı zamanda bu süreci benim için daha anlamlı ve keyifli kılan kıymetli asistan arkadaşlarım Dr. Alişan BAYRAKOĞLU, Dr. Zeliha GÜNEŞ, Dr. Sultan KANDEMİR, Dr. Elshan MUSTAFAYEV, Dr. Ahmet Volkan KURTOĞLU, Dr. Pelin AKSOY, Dr. Serranur DOĞUKAN ve Dr. Safiye ERZURUMLUOĞLU'na teşekkür ederim.

Tez sürecimde birlikte çalıştığımız Dr. Deniz YERLİKAYA, Dr. Adil Deniz DURU, Meliha Beste BAYTİMUR, Eda ÖZBİLGİN, Gizem Merve TÜZEL EMRE, Efhilay KARTAL, İrem ÖZGÜN, Gizem POZAM, Erdil ARSOY ve tüm Sanal Gerçeklik ekibine emekleri ve katkıları için teşekkür ederim.

Tez sürecimde ve klinik pratiğimde birlikte çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum hemşire ve sağlık çalışanı arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve tüm klinik personelimize de destekleri için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her koşulda yanımda olan, sevgileri ve emekleriyle beni bugünlere getiren kıymetli anneme, babama ve kız kardeşlerime sonsuz minnettarım. Ayrıca her zaman en büyük destekçilerim olan sevgili arkadaşlarım Yağmur, Nazlı, Norda, Hatice ve Büşra'ya tüm kalbimle teşekkür ediyorum.

Bu tez çalışmamın, Multipl Skleroz hastalarının değerlendirilmesine ve bilimsel literatüre katkı sunmasını temenni ederim.

Mayıs 2025

Saniye Karabudak

BEYAN

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Multipl Skleroz Hastalarında Kognisyonun Sanal Gerçeklik ve Talamus Hacmi ile Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona danışmanım Prof. Dr. Zeliha Matur sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Saniye Karabudak



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLoların LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multipl Skleroz.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Risk Faktörleri	3
2.1.2.1. Genetik faktörler	3
2.1.2.2. Çevresel faktörler	3
2.1.3. Patofizyoloji	5
2.1.3.1. T Hücreleri ve MS Patogenezi	5
2.1.3.2. B Hücreleri ve Mikroglia'daki Rolü	5
2.1.3.3. Mikroglia'daki Aktivasyon	5
2.1.3.4. Relapsing ve Progresif MS Farkı	6
2.1.3.5. Progresif MS Mekanizması	6
2.1.4. Multipl Skleroz Klinik Belirti ve Bulguları	8
2.1.5. Multipl Sklerozun Fazları ve Fenotipleri	9
2.1.5.1. Multipl Skleroz Fazları	9
2.1.5.1.1. Yüksek Risk Fazı	9
2.1.5.1.2. Relapsing Remitting Fazı	10
2.1.5.1.3. Progresif Fazı	10
2.1.5.2. Multipl Skleroz Fenotipleri	10
2.1.5.2.1. Radyolojik İzole Sendrom	10
2.1.5.2.2. Klinik İzole Sendrom	10
2.1.5.2.3. Relapsing-Remitting MS	11
2.1.5.2.4. Primer Progresif MS	11
2.1.5.2.5. Sekonder Progresif MS	11
2.1.5.2.6. Aktif ve İnaktif MS	12
2.1.6. Tanı	14
2.1.6.1. Tanı Kriterleri	14
2.1.7. Tedavi	17
2.1.7.1. Atak Tedavisi.....	18
2.1.7.1.1. Kortikosteroidler	18
2.1.7.1.2. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)	18
2.1.7.1.3. Plazmaferez	19
2.1.7.2. Hastalığı Modifiye Edici Ajanlar	19

2.1.7.2.1. Birinci Basamak Tedaviler.....	19
2.1.7.2.2. İkinci Basamak Tedaviler.....	24
2.1.7.2.3. Üçüncü Basamak Tedaviler	29
2.2. Multipl Sklerozda Bilişsel Tutulum	30
2.2.1. Sözel Bellek	31
2.2.2. Çalışma Belleği ve Bilgi İşleme Hızı	31
2.2.3. Yürütücü İşlevler	32
2.2.4. Görsel-Mekânsal İşlevler	33
2.2.5. Bilişsel Fonksiyon ve Fiziksel Engellilik Arasındaki İlişki	33
2.2.6. Bilişsel Bataryalar	36
2.2.6.1. Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit Skoru (Multipl Sclerosis Functional Composite; MSFC)	36
2.2.7. Bilişsel Rezerv ve MS arasındaki ilişki	37
2.2.7.1. Nörogörüntüleme ve Bilişsel Rezerv Arasındaki İlişki.....	38
2.2.7.2. Talamus ve Bilişsel Fonksiyon.....	39
2.2.7.2.1. Talamus ve MS	40
2.3. Sanal Gerçeklik	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri	44
3.1.1. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme	45
3.1.1.1. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeğinin Türkçe versiyonu.....	45
3.1.1.2. Sembol Sayı Modaliteler Testi	45
3.1.1.3. Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği	46
3.1.1.4. 9-Delik Çubuk Testi	46
3.1.1.5. 25 Adım Yürüme Testi	46
3.1.1.6. Aralıklı Sesli Seri Toplama Testi	46
3.1.1.7. Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit Skoru	47
3.1.1.8. Radyolojik Değerlendirme	47
3.2. Sanal Gerçeklik Deneyimi	47
3.3. Etik Kurul Onayı	52
3.4. İstatistik	52
4. BULGULAR	54
4.1. Demografik bulgular	54
4.2. Hasta Grubunun Klinik ve Radyolojik Bulguları	55
4.3. Sanal Gerçeklik Deneyim Sonuçları	56
4.4. Grup Karşılaştırmaları.....	60
4.5. Korelasyon Analizleri	61
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ	71
KAYNAKÇA	73
EKLER.....	86
ÖZGEÇMİŞ.....	93

KISALTMALAR

9-HPT: 9-Delik Çubuk Testi; 9- Hole Peg Test

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ALT: Alanin aminotransferaz

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BR: Bilişsel Rezerv

BVMT-R: Kısa Görsel-Uzamsal Bellek Testi

CVLT-11: Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü; California Verbal Learning Test Second Edition

DTI: Difüzyon tensör görüntüleme

EBV: Epstein-Barr virüsü

EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği; Expanded Disability Status Scale

İMT: İmmünomodülatör tedavi

İgG: İmmunoglobulin G

KBB: Kan-beyin bariyeri

KS: Kortikosteroid

KİS: Klinik izole sendrom

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: Manyetik rezonans spektroskopisi

MS: Multipl Skleroz

MSFC: Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit Skoru; Multipl Sclerosis Functional Composite

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MoCA-TR: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeğinin Türkçe versiyonu; Montreal Cognitive Assessment Scale

NAA: N-asetil aspartat

Nrf2: Nükleer faktör-eritroid 2 ilişkili faktör 2; *nuclear factor-erythroid 2-related factor 2*

OCT: Optik koherans tomografi

OKB: Oligoklonal bant

PASAT: Aralıklı sesli seri toplama testi; *paced auditory serial addition task*

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PIRA: Ataklardan bağımsız ilerleyici kötüleşme; *progression independent of relapse activity*

PML: İlerleyici multifokal lökoensefalopati
PPMS: Primer progresif multipl skleroz
RAW: Ataklarla ilişkili kötüleşme; *Relapse-Associated Worsening*
REMS: Değerlendirme ve Azaltma Stratejileri
RRMS: Ataklarla seyreden multipl skleroz; *relapsing-remitting multiple sclerosis*
RİS: Radyolojik izole sendrom
S1P: Sfingozin-1-fosfat
SDMT: Sembol sayı modaliteler testi; *symbol digit modalities test*
SG: Sanal gerçeklik
SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz
SRT: Seçici hatırlama testi; *selective reminding test*
SUAM: Sağlık Uygulama Eğitim ve Araştırma Merkezi
SWI: Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme
T25FWT: Zamanlı 25 adım yürüme testi; *timed 25 foot walk test*
TMT: İz sürme testi; *trail making test*
Treg: Düzenleyici T hücreleri
VEP: Görsel uyandırılmış potansiyel; Visual Evoked Potentials
VZV: Suçiçeği-zoster virüsü
WLG: Kontrollü Sözcük Çağırışım Testi; Word List Generation

TABLULARIN LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1: Multipl Skleroz Patofizyolojisi.....	7
Tablo 2.2: Multipl Skleroz Faz ve Fenotipleri.....	13
Tablo 2.3: Multipl Skleroz 2017 McDonald Tanı Kriterleri.....	16
Tablo 2.4: 2017 McDonald Kriterleri'ne Göre Mekânda Yayılım.....	16
Tablo 2.5: 2017 McDonald Kriterleri'ne Göre Zamanda Yayılım.....	17
Tablo 2.6: Primer Progresif Multipl Skleroz Tanısı için 2017 McDonald Kriterleri.....	17
Tablo 3.1: Nora VRx™ CORE I Deneyiminden Elde Edilen Skorlar.....	51
Tablo 3.2: Skor Hesaplamaları.....	53
Tablo 4.1: Grupların yaş, eğitim yılı ve Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği puanları.....	54
Tablo 4.2: Hasta grubunda hızlı bilişsel işlev, motor beceri ve yürüme değerlendirme test sonuçları.....	55
Tablo 4.3: Multipl Skleroz Lezyonlarının Sayısı.....	56
Tablo 4.4: Sanal Gerçeklik Deneyimi Sonuçları.....	56
Tablo 4.5: Odak zamanı ham skor dağılımı.....	60
Tablo 4.6: Kompozit Skorların Karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.7: Sanal gerçeklik kompozit skorları ile MS işlevsellik değerlendirme ölçek puanları arasındaki bağıntılar.....	62
Tablo 4.8: Sanal gerçeklik kompozit skorları ile MS lezyon sayıları ve talamus hacimleri arasındaki bağıntılar.....	62

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: MS dünya prevalans dağılımı.....	3
Şekil 3.1: a. Sanal gerçeklik (SG) deneyimi uygulama odası, b. Cihaz, c. SG ortamı yansıtılan monitör.....	48
Şekil 3.2: a. Sanal Gerçeklik başlığı, b. HTC Pro Vive kumandası, c. Deneyim sırasında kullanımı.....	48
Şekil 3.3: Hava Trafik Kontrol Deneyimi Açılış Ekranı. Katılımcılara kumandaları kullanma, ardından ileri tuşlara basıp öğrenme aşamasında kokpitin tanıtımı, kokpitteki ekranların açılışı, düğmelere basma hakkında bilgi verildi.....	50
Şekil 3.4: Hava Trafik Kontrol kokpiti. Katılımcılara ekrandaki uçakları seçme, hangi sırayla dizildiği, şalterin kullanımı ve kokpitte radara giren uçakları tanımlama öğretildi.....	50
Şekil 4.1: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı.....	54
Şekil 4.2: Hastaların kullandığı ilaçların dağılımı.....	55
Şekil 4.3: Gruplar arası kutu grafikleri.....	58
Şekil 4.4: Odak zamanı normal dağılım grafiği.....	60
Şekil 4.5: Korelasyon eğrisi.....	63

ÖZET

Giriş ve Amaç: Merkezi sinir sistemini etkileyen kronik, enflamatuvar, demiyelinizan bir hastalık olan Multipl Skleroz (MS), renkli semptomatoloji arasında silik kalan bilişsel bozukluklara da neden olur. Bilişsel işlevlerin hastalığın erken dönemlerinden itibaren sinsice geliştiği gösterilmiştir. Bilgi işlem hızı, öğrenme ve bellek, görsel-mekânsal ve yürütücü işlevlerde bozulmanın sık görüldüğü, dil işlevleri ve zekânın görece korunduğu bir profil görülür. Bu çalışmada, erken evre Relapsing-Remitting MS (RRMS) hastalarında bilişsel işlevlerin sanal gerçeklik (SG) tabanlı bir değerlendirme yöntemi ile ölçülmesi ve bu kognitif performansın talamus hacmi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya, 2017 McDonald kriterlerine göre RRMS tanısı almış 32 hasta ve yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş 34 sağlıklı kontrol katılmıştır. Katılımcılara SG tabanlı bir test bataryası uygulanarak dikkat, bilgi işleme hızı ve çalışma belleğini temsil eden üç ayrı z-puanlı kompozit skor hesaplanmıştır. Ayrıca Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe versiyonu (MoCA-TR), Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit Skoru (MSFC), Sembol Sayı Modaliteler Testi (SDMT) ve Aralıklı Sesli Seri Toplama Testi (PASAT) gibi klasik nöropsikolojik testler uygulanmış; tüm katılımcıların beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) verilerinden talamus hacmi ölçülmüştür. Veriler SPSS 27.0 ile analiz edilmiş, grup karşılaştırmaları ve korelasyon analizleri gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: SG testinden elde edilen dikkat, bilgi işleme hızı ve toplam kognitif skorlar hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (tümü için $p<0.001$). SG toplam kognitif skoru ile MoCA-TR, MSFC, SDMT ve PASAT testleri arasında orta-yüksek düzeyde pozitif korelasyonlar saptanmıştır ($r=0.488-0.575$, $p<0.01$). Ayrıca SG toplam kognitif skorları ve çalışma belleği alt boyutu ile talamus hacmi arasında anlamlı pozitif korelasyonlar gözlenmiştir (sırasıyla $r=0.444$ ve $r=0.46$).

Sonuç: Sonuçlar, SG testlerinin klasik bilişsel değerlendirme araçlarıyla tutarlı ölçümler sunduğunu ve talamus hacmi ile ilişkili olabildiğini göstermektedir. Bu yönleriyle SG tabanlı yaklaşımlar, MS'in erken döneminde bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir araç olarak potansiyel taşımaktadır. Ancak, yöntemin farklı kognitif alanlar ve görevler üzerinden genişletilerek değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Kognisyon, Sanal Gerçeklik, Talamus Hacmi, Bilişsel Değerlendirme

SUMMARY

Introduction: Multiple Sclerosis (MS), a chronic, inflammatory, and demyelinating disease affecting the central nervous system, may also lead to cognitive impairments that often remain overshadowed by more prominent clinical symptoms. It has been shown that cognitive dysfunctions may develop insidiously from the early stages of the disease. A typical cognitive profile in MS is characterized by frequent impairments in information processing speed, learning and memory, visuospatial and executive functions, while language and general intelligence tend to be relatively preserved. This study aimed to assess cognitive functions in patients with early-stage Relapsing-Remitting MS (RRMS) using a virtual reality (VR)-based evaluation method and to examine the relationship between cognitive performance and thalamic volume.

Materials and Methods: This cross-sectional study included 32 RRMS patients diagnosed according to the 2017 McDonald criteria and 34 age- and sex-matched healthy controls. Participants underwent a VR-based cognitive test battery, and three separate z-scored composite scores were calculated to represent attention, information processing speed, and working memory. Additionally, classical neuropsychological tests were administered, including the Turkish version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-TR), the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Thalamic volumes were measured using brain magnetic resonance imaging (MRI). Data were analyzed using SPSS 27.0, with group comparisons and correlation analyses performed.

Results: Scores for attention, information processing speed, and total cognitive scores obtained from the VR test battery were significantly lower in the patient group compared to controls (all $p < 0.001$). The total VR cognitive score showed moderate-to-strong positive correlations with MoCA-TR, MSFC, SDMT, and PASAT ($r = 0.488$ – 0.575 , $p < 0.01$). Additionally, significant positive correlations were observed between total VR cognitive scores and thalamic volume, as well as between the working memory subscore and thalamic volume ($r = 0.444$ and $r = 0.46$, respectively).

Conclusion: The findings indicate that VR-based cognitive assessments yield results consistent with classical cognitive evaluation tools and may be associated with thalamic volume. These features suggest that VR-based approaches hold potential as complementary tools for evaluating cognitive function in early-stage MS. However,

further studies are needed to explore their applicability across different cognitive domains and task designs.

Keywords: Multiple Sclerosis, Cognition, Virtual Reality, Thalamic Volume, Cognitive Assessment



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalığı olup özellikle genç erişkinlerde görülen en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir [1]. Motor ve duyuşsal belirtilerin yanı sıra, MS'te bilişsel etkilenme de sık görülmekte ve bu etkilenme hastalığın erken evrelerinde, hatta klinik izole sendrom (KİS) ve radyolojik izole sendrom (RİS) aşamalarında dahi ortaya çıkabilmektedir [1]. MS'te en sık etkilenen bilişsel alanlar arasında bilgi işleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler ve çalışma belleği yer almakta, bu durum hastaların mesleki ve sosyal yaşamlarını doğrudan etkilemektedir [2, 3].

Kognitif bozulmaların saptanmasında kullanılan klasik nöropsikolojik testler, bazı önemli bilişsel alanları değerlendirirse de, gerçek yaşam koşullarını tam olarak yansıtamama, çevresel etkileşimleri dışlama ve sınırlı ekolojik geçerlilik gibi nedenlerle yetersiz kalabilmektedir [4]. Bu bağlamda, sanal gerçeklik (SG) teknolojileri, katılımcının çevreyle daha doğal ve dinamik bir etkileşim kurmasını sağlayarak gerçek yaşam benzeri durumlarda bilişsel değerlendirme yapılmasına olanak tanımaktadır [5]. SG sistemleri, MS dışında inme, dikkat eksikliği ve frontal lob lezyonlarında yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi gibi çeşitli klinik durumlarda da başarıyla uygulanmış; MS hastalarında ise dikkat, bilgi işleme ve yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır [5].

MS'te gözlenen kognitif bozulmaların yapısal temelleri arasında talamus atrofişi dikkat çekmektedir [6, 7]. Talamus, kortikal ve subkortikal ağlarla bütünleşik çalışarak duyuşsal entegrasyon, dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde merkezi rol oynar [8]. Literatürde, MS'li bireylerde talamik hacim azalmasının bilgi işleme hızı ve genel bilişsel performansla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [9]. Talamus hacmindeki bu değişiklikler, hastalığın erken evrelerinde dahi saptanabilmekte ve bilişsel etkilenmenin yapısal belirteci olarak değerlendirilmektedir [10].

Literatürde sanal gerçeklik temelli bilişsel ölçümler ile talamus hacmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara oldukça sınırlı sayıda rastlanmaktadır [5]. Bu nedenle, bu çalışmada erken evre Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS) hastalarında bilişsel işlevlerin SG tabanlı bir deneyim aracılığıyla değerlendirilmesi, elde edilen

bilişsel performans skorlarının klasik testlerle ve yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ölçülen talamus hacmiyle olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu yaklaşımla, SG teknolojisinin MS’te bireyselleştirilmiş ve ekolojik geçerliği yüksek bilişsel değerlendirme aracı olarak potansiyelini ortaya koymak hedeflenmiştir.



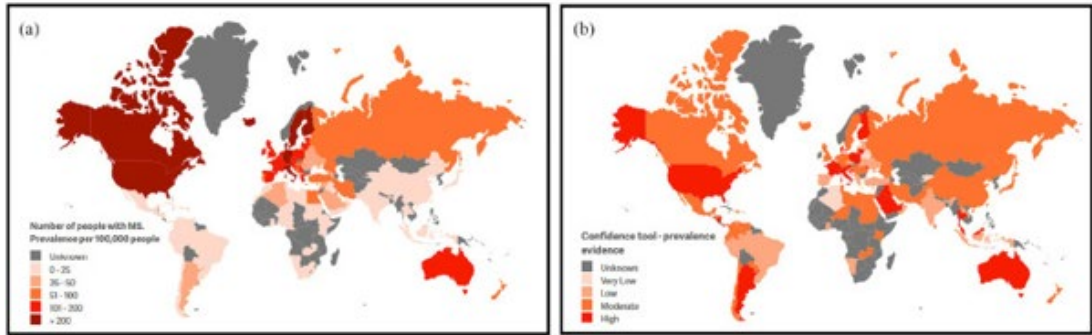
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

MS, MSS'nin kronik, inflamatuvar, demiyelinizan, otoimmün nörodejeneratif hastalığıdır. MSS'de ak ve gri maddeyi etkileyen demiyelinizan lezyonlarla karakterizedir [11]. MS plaklarının histopatolojisinde, inflamasyon, miyelin kaybı, astrogliazis, oligodendrosit hasarı, nörodejenerasyon, akson kaybı, gliozis ve remiyelinizasyon gibi bulgular gözlemlenmektedir [12]. Risk faktörlerinde genetik ve çevresel faktörler bulunmaktadır. MS tipik olarak 20-40 yaş arası genç erişkinlerde başlar. Genç erişkinlerde travma dışı özürüllüğün en sık nedenidir [11]. MS'in klinik semptomları, bulguları ve ilerleyişi çeşitlilik göstermektedir [13]. Hastaların bir kısmı ilk ataklarını çocukluk veya adölesan dönemde geçirebilmektedir [14].

2.1.1. Epidemiyoloji

MS dünya genelinde 2,8 milyon kişiyi etkilemektedir. Prevalansı ülkeler arasında değişir (Şekil 2.1); kuzey Avrupa kökenli beyaz ırka mensup kişilerde MS gelişme sıklığı daha yüksektir. Ülkemiz ise MS'in görece daha çok görüldüğü kuzey Avrupa ülkeleriyle daha nadir izlendiği Asya ülkeleri arasında bulunmaktadır. Türkiye'de prevalansı 96.4/100.000'dir [15]. Kadınlarda erkeklere göre 1.9 ila 3 kat daha sık görülmektedir [16]. Son yıllarda MS prevalansında bir artış gözlemlenmektedir. Bu artışın muhtemel sebepleri arasında erken teşhis oranlarının yükselmesi, hastalığın görülme sıklığının artması ve hastalığa bağlı ölüm oranlarının düşmesi yer almaktadır.



Şekil 2.1: MS dünya prevalans dağılımı

2.1.2. Risk Faktörleri

MS otoimmün hastalık olup günümüzde kesin nedeni hala bilinmemektedir. Ancak hastalığın meydana gelmesinde rol oynayan çeşitli genetik ve çevresel risk faktörleri bulunmaktadır.

2.1.2.1. Genetik faktörler

MS, poligenetik bir kalıtım modeli sergiler. Bu, hastalık riskini artıran birden fazla genetik varyantın rol oynadığı anlamına gelir. Bu genler arasında HLA sınıf I ve sınıf II'deki polimorfizmler hastalık için en yüksek riski meydana getirir [17]. MS'in hastaların akrabalarında görülme oranının %15-20 civarında olması genetik faktörlerin de hastalık oluşumunda rol oynadığını işaret etmektedir [17]. Monozigotik ikizlerde MS'in görülme sıklığı %25-%30 arasında iken, dizigotik ikizlerde bu oran %3-%7'ye kadar düşmektedir [18].

2.1.2.2 Çevresel faktörler

Birçok çevresel etken, hayatın çeşitli dönemlerinde MS riskiyle ilişkilendirilmiştir. Özellikle ergenlik döneminde çevresel faktörlere karşı duyarlılığın arttığı belirtilmektedir. Genç erişkinlerde en iyi belirlenmiş risk faktörleri arasında, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, sigara kullanımı, D vitamini eksikliği, yetersiz güneş ışığına maruz kalma ve ergenlik dönemindeki obezite bulunmaktadır [17]. Ayrıca uzamış gece vardiyaları, aşırı kafein ve alkol tüketimi de diğer risk faktörleri arasındadır [17].

İnsan bağırsak mikrobiyomu, MS hastalığıyla ilişkili olarak önemli bir rol oynayabilmektedir [19]. Bağırsak mikrobiyomunun şekillenmesi, doğum, emzirme, antibiyotik kullanımı gibi faktörlere bağlıdır [20]. Yüksek sebze, meyve ve tam tahıl içeren, düşük yağ ve hayvansal ürün içeren diyetler, mikrobiyom üzerinde olumlu etkiler yapmaktadır ancak MS'in klinik seyriyle olan ilişkisi netleşmemiştir [19]. Bununla birlikte, diyetin semptomlar, örneğin yorgunluk ve depresyon üzerindeki etkileri gösterilmiştir [19, 20].

2.1.3. Patofizyoloji

MS, MSS'yi etkileyen, otoimmün, demiyelinizan bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde hem inflamatuvar hem de nörodejeneratif süreçler rol oynamaktadır.

2.1.3.1. T Hücreleri ve MS Patogenezi

Normal şartlarda oto-reaktif T hücreleri, timusta merkezi savunma mekanizmalarıyla elimine edilmektedir [21]. Ancak bazıları dolaşıma kaçar ve periferde düzenleyici T hücrelerinin (Treg) işlev bozukluğu sonucu aktive olabilmektedir [22]. MS patogenezinde özellikle CD8+ T hücreleri ve TH1/TH17 alt grupları önemli rol oynamaktadır [21]. Bu hücrelerin salgıladığı interferon-gama ve IL-17 gibi sitokinler, MSS'de inflamasyona ve hasara yol açmaktadır [21]. Bazı hastalık modifiye edici tedaviler, bu T hücre alt gruplarının daha az inflamatuvar olan TH2 fenotipine kaymasını sağlayarak etki göstermektedirler [22].

2.1.3.2. B Hücreleri ve Mikrogladaki Rolü

Eskiden yalnızca T hücre aracılı bir hastalık olarak düşünülen MS'te, B hücrelerinin rolü giderek daha fazla vurgulanmaktadır [23]. B hücreleri, pro-inflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α) salgılayarak ve antijen sunumu yoluyla inflamasyonu desteklemektedir [24]. Ayrıca oligoklonal immunoglobulin G (İgG) bantlarının varlığı, B hücrelerinin MSS'deki aktivitesini göstermektedir [25]. B hücre depresyonu, CD20 hedefli monoklonal antikolarlar (rituksimab, okrelizumab) sayesinde hem inflamasyonu hem de T hücre aktivitesini azaltabilir [23, 25].

2.1.3.3. Mikrogladaki Aktivasyon

Mikroglia, MSS'de yerleşik immün hücrelerdir. Aktif ve kronik lezyonlarda rol oynamaktadırlar. Proinflamatuvar mikroglia, sitokinler (örneğin TNF- α , IL-1 β), glutamat ve reaktif oksijen türleri salarak nöronal hasara neden olabilmektedirler [26]. Bununla birlikte, anti-inflamatuvar fenotipteki mikroglia, remiyelinizasyon sürecine katkıda bulunabilmektedir [27]. Günümüzde mikroglia'yı hedef alan tedaviler (örneğin Bruton tirozin kinaz inhibitörleri) klinik denemelerde araştırılmaktadır [28].

2.1.3.4. Relapsing ve Progresif MS Farkı

Relapsing MS, kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulmasıyla ilişkili aktif inflamatuvar lezyonlar ile karakterizedir. Buna karşılık progresif MS, daha çok mikroglial aktivasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve meningeal inflamasyon gibi MSS içi süreçler tarafından sürdürülmektedir [29]. Kronik, yavaş genişleyen lezyonlar ve kortikal hasar, progresif hastalığın nörodejeneratif bileşenini oluşturmaktadır.

2.1.3.5. Progresif MS Mekanizması

Progresif MS'te **spinal kord gri madde atrofisi** ve **meningeal inflamasyon**, daha yüksek sakatlık düzeyleri ile ilişkilidir. Sekonder progresif MS'te (SPMS) meninkslerde B ve T lenfositleri içeren lenfoid folliküller oluşabilirken, primer progresif MS'te (PPMS) inflamasyon daha yaygın şekilde görülmektedir [30].

Sonuç olarak, MS'in patofizyolojisi genetik, çevresel ve immünojenik faktörlerin karmaşık etkileşiminden oluşmaktadır. Relapsing ve progresif tiplerdeki

inflamatuvar, nörodejeneratif süreçler birbiriyle iç içe olup hastalığın farklı evrelerinde baskınlık gösterebilmektedirler. (Tablo 2.1)

Tablo 2.1: Multipl Skleroz Patofizyolojisi

Bileşen	Rolü ve Etkisi	Önemli Noktalar
T Hücreleri	<ul style="list-style-type: none"> - Otoimmün mekanizmada merkezi rol oynar. - CD8+ T hücreleri ve TH1/TH17 alt grupları ön plandadır. 	<ul style="list-style-type: none"> - İnflamasyon: İnterferon-gama, IL-17 salgısı. - TH2'ye kayma, inflamasyonu azaltır.
B Hücreleri	<ul style="list-style-type: none"> - Proinflamatuvar sitokin salgısı (IL-6, TNF-α) yapar. - Antijen sunumu ve IgG üretimi ile etki gösterir. 	<ul style="list-style-type: none"> - Oligoklonal IgG bantları MS tanısında önemli. - CD20 hedefli tedaviler B hücrelerini azaltır.
Mikroglia	<ul style="list-style-type: none"> - MSS'deki yerleşik immün hücrelerdir. - Hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar rolleri vardır. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proinflamatuvar mikroglia sitokinler, glutamat ve ROS salarak nörodejenerasyon yapar. - Antiinflamatuvar mikroglia, remyelinizasyon sağlar.
Relapsing MS	<ul style="list-style-type: none"> - KBB bozulması ile aktif inflamatuvar lezyonlar gelişir. - Gadolinyum tutan lezyonlar gözlenir. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aktif lezyonlar: İnflamatuvar hücre infiltrasyonu (T, B hücreleri ve makrofaj aracılı oligodendrosit hasarı ve aksonal dejenerasyon).
Progresif MS	<ul style="list-style-type: none"> - Daha çok MSS içi kronik inflamasyon ve nörodejeneratif süreçler baskındır. 	<ul style="list-style-type: none"> - Yavaş genişleyen lezyonlar ve kortikal hasar önemlidir. - Spinal kord atrofisi ve meningeal inflamasyon ve aksonal hasar gözlenir.
Mekanizma Farklılıkları	<ul style="list-style-type: none"> - Relapsing MS: Periferik immün hücre aktivasyonu öne çıkar. - Progresif MS: MSS içi mekanizmalar baskındır. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sekonder progresif MS'te lenfoid folliküller gözlenirken, primer progresif MS'te inflamasyon difüzdür.
Mitokondriyal Disfonksiyon	<ul style="list-style-type: none"> - Enerji üretiminde bozulma ve oksidatif stres artışı görülür. 	<ul style="list-style-type: none"> - Özellikle progresif MS'te nöron hasarı ve aksiyon potansiyeli ile ilişkilidir.

İgG: İmmunoglobulin G, KBB:Kan-beyin bariyeri, MS: Multipl skleroz, MSS: Merkezi sinir sistemi

2.1.4. Multipl Skleroz Klinik Belirti ve Bulguları

MS hastalığı, MSS'nin geniş bir alanında demiyelinizasyon ve nörodejenerasyona yol açarak çok çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkar. Semptomlar, etkilenen bölgenin işlevine bağlı olarak değişiklik gösterir. Hastaların semptomları genellikle serebral hemisferler, optik sinir, beyin sapı, serebellum veya spinal kordun etkilenmesiyle ortaya çıkan ataklar şeklinde kendini gösterir. Atak, 24 saatten uzun süren objektif nörolojik belirtilerin olması ve aynı zamanda buna neden olabilecek enfeksiyon, ateş ya da ensefalopati bulgularının bulunmaması durumunda tanımlanır. Ataklar genellikle akut ya da subakut olarak başlar ve günler ya da haftalar içinde kötüleşir [31]. Semptomlar genellikle başlangıcından sonraki 2-3 hafta içinde en şiddetli düzeye ulaşır. Remisyon süreci ise maksimum hasarın ardından genellikle 2-4 hafta içinde gerçekleşir ve tamamen iyileşme veya kısmi düzelme ile sonuçlanabilir [31].

Duyusal belirtiler, MS hastalarında sık görülen başlangıç semptomları arasındadır. Uyuşma, karıncalanma, vibrasyon duyusunda azalma ve hipoestezi gibi semptomlar yaygındır. Boyun fleksiyonu sırasında elektrik çarpması hissi (Lhermitte belirtisi) MS için karakteristik bir bulgu olabilir. Ayrıca sıcaklık artışı ile semptomların kötüleşmesi (Uhthoff fenomeni) görülebilir [32]. MS hastalarında motor sistemin etkilenmesi, güç kaybı, spastisite ve derin tendon reflekslerinde artış gibi belirtilerle kendini gösterir. Alt ekstremitelerde asimetric güçsüzlük sık görülürken, piramidal tutulum Babinski gibi patolojik reflekslerin ortaya çıkmasına neden olabilir [33].

Optik nörit, MS'in yaygın görülen ilk belirtilerinden biridir. Tek taraflı görme kaybı, bulanık görme ve renk algısında bozulma gibi semptomlarla karakterizedir. Görme kaybı genellikle santral skotom şeklinde ortaya çıkar ve hafiften tam görme kaybına kadar değişebilir [34]. Göz hareketleri sırasında ağrı sık bildirilir. Bu durum optik sinir inflamasyonuna işaret eder. Tanıda görsel uyartılmış potansiyeller (VEP, visual evoked potentials), optik koherans tomografi (OCT) ve orbita MRG önemli rol oynar [35].

Beyin sapı veya serebellar tutum sonucu ortaya çıkan nistagmus, ataksi, dizartri, disfaji ve çift görme gibi bulgular MS hastalarının yaklaşık %70'inde görülür [33].

Sfinkter kusuru da MS hastalarında yaygındır ve idrar kaçırma, sıkışma hissi veya tam boşaltamama gibi mesane sorunlarıyla kendini gösterebilir. Seksüel işlev bozuklukları, özellikle erkeklerde erektil disfonksiyon ve kadınlarda libido kaybı şeklinde ortaya çıkabilir [36]. Bilişsel etkilenme, MS hastalarının önemli bir kısmında görülebilir ve hastalığın erken dönemlerinde bile ortaya çıkabilir. En sık bilgi işleme hızı, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma gözlenir. Ayrıca depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlar hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir [37].

MS hastalarında ağrı, trigeminal nevralji gibi yüz ağrıları ya da tonik spazmlar şeklinde görülebilir [37]. Bu ağrılar genellikle sinir sistemindeki inflamasyon ve sinir hasarına bağlıdır. Hastaların büyük çoğunluğunda yorgunluk şikâyeti bulunur ve fiziksel aktiviteyle artabilir. Yorgunluk, MS'in diğer semptomlarından bağımsız olarak da hastaların günlük yaşamını etkileyen önemli bir bulgu olarak ortaya çıkar [38].

2.1.5. Multipl Sklerozun Fazları ve Fenotipleri

MS, klinik ve subklinik süreçlerle seyreden dinamik bir hastalıktır. Hastalığın doğal seyri genellikle üç ana fazda ve farklı fenotipler altında incelenir.

2.1.5.1. Multipl Skleroz Fazları

2.1.5.1.1. Yüksek Risk Fazı

Bu faz, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önceki dönemi kapsar. RİS, bu fazın bir göstergesidir ve MRG'de MS ile uyumlu lezyonların bulunmasına rağmen klinik semptomların gözlenmediği bir durumdur [39]. Bu fazda gri madde atrofisi ve spinal kord lezyonları gibi bulgular görülebilir [40]. Radyolojik bulguların erken fark edilmesi, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak için önemlidir. Risk faktörlerinin (örneğin, sigara kullanımı, D vitamini eksikliği, obezite) yönetimi bu süreçte kritik rol oynar.

2.1.5.1.2. Relapsing Remitting Fazı

MS'in en sık görülen tipi olan RRMS, yeni nörolojik semptomların ani veya subakut başlangıcı ve ardından kısmi veya tam düzelme dönemleriyle karakterizedir [41]. Bu faz, aktif inflamasyonun ve demiyelinizasyonun olduğu bir dönemdir [42]. MRG bulguları, yeni T2 hiperintens lezyonlar veya kontrast tutan T1 lezyonlar ile subklinik aktiviteyi gösterebilir [43].

2.1.5.1.3. Progresif Fazı

Bu faz, nörodejenerasyonun ön planda olduğu sürekli bir progresyon sürecini ifade eder. PPMS'de, başlangıçtan itibaren ilerleyici bir seyir izlerken, SPMS genellikle RRMS sonrası gelişir [44, 45]. Gri madde kaybı, spinal kord atrofi ve kalıcı nöroaksonal hasar bu dönemde yaygındır.

2.1.5.2. Multipl Skleroz Fenotipleri

MS fenotipleri, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerine göre farklı kategorilere ayrılmıştır. (Tablo 2.2)

2.1.5.2.1. Radyolojik İzole Sendrom

RİS, klinik belirtiler bulunmaksızın MRG ile MS'e özgü demiyelinizan lezyonların tespit edilmesiyle tanımlanır. MRG kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte insidental ak madde lezyonlarının tespit oranı artmıştır. Bu lezyonların çoğu spesifik olmamakla birlikte, bazıları T2 hiperintens, 3 mm'den büyük, ovoid şekilli, belirgin yüzeyli, periventriküler, jukstakortikal/kortikal ve infratentorial bölgelerde yerleşmiş tipik demiyelinizan özellikler gösterebilmektedir [46]. RIS teşhisi alan bireylerin yaklaşık %30-50'si, 5 yıl içinde klinik semptomlar geliştirerek MS tanısı alabilmektedir [47].

2.1.5.2.2. Klinik İzole Sendrom

Bu fenotip, ilk kez ortaya çıkan ve MS'i düşündürülen bir nörolojik semptomla karakterizedir. Genellikle transvers miyelit, optik nevrit veya beyinsapı sendromları olarak ortaya çıkar. KİS, klinik olarak tanımlanmış bir relapsın ilk bulgusu olabilir [31]. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda KIS hastalarında, kesin MS'e

dönüşüm riski oldukça yüksektir ve bu risk zaman geçtikçe artabilir [48]. MRG bulgularının, KİS'in RRMS'ye dönüşme riskini öngörmede kritik öneme sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda KİS olgularının ortalama 5 yıl içinde %43'ünün, 10 yıl içinde %59'unun, 15 yıl içinde ise %70'inin, 20 yıl içinde %85'inin klinik kesin MS'e dönüştüğü saptanmıştır [49]. 2017 ve 2024 tanı kriterlerinin gelişmesi ile birçok hasta ilk demiyelinizan atak sonra MS tanısı almaktadır.

2.1.5.2.3. Relapsing-Remitting MS

RRMS, semptomların yeniden ortaya çıktığı ve ardından kısmen veya tamamen düzeldiği ataklarla seyreden bir klinik tabloyu ifade eder. MS hastalarının %85'i başlangıçta bu fenotipte tanı alır. Hastalığın ilk 5 yılında olguların %80'i ataklar ve bunu izleyen iyileşme dönemleriyle seyrederek [50].

2.1.5.2.4. Primer Progresif MS

PPMS, başlangıçtan itibaren sürekli bir nörolojik kötüleşme ile karakterizedir ve relapslar genellikle görülmez. Bu fenotipte, inflamatuvar süreçler daha az belirgin olup nörodejenerasyon ön plandadır [51].

2.1.5.2.5. Sekonder Progresif MS

SPMS, RRMS'in ilerleyici bir forma dönüşmesiyle tanımlanır. Zamanla relapslar azalır ve nörodejeneratif süreçler baskın hale gelir. SPMS'e kaymanın başladığı erken dönemde progresyona ataklar eşlik edebilir; ancak izleyerek ataklardan bağımsız ilerleme görülür [51, 52]. Klinik ilerleme ve MRG'de görülen gri madde atrofisi, bu fenotipin tipik özellikleri olup MS'te son zamanlarda gündeme gelen progresyonla ilişkili iki kavramdır [53, 54]. RAW, ataklarla ilişkili engellilik birikimini ifade etmektedir [53]. Çalışmalarda, MS hastalarında erken dönemde ataklarla ilişkili kötüleşme (Relapse-Associated Worsening, RAW) ve ataklardan bağımsız ilerleyici kötüleşme (Progression Independent of Relapse Activity, PIRA)RAW'ın, toplam engellilik ilerlemesine anlamlı bir katkı sağladığı görülmüştür [53]. Erken fazda, hastalığın süresiyle Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale-EDSS) skorları arasındaki ilişki kısmen atak sayısı aracılığıyla sağlanmaktadır, bu da RAW'ın erken aşamada önemli bir rol oynadığını

göstermektedir. Ancak hastalık ilerledikçe ve EDSS >3 olduğunda, atak sıklığı azalırken engellilik ilerlemesi devam etmekte, bu da RAW'ın geç dönemde etkisinin azaldığını düşündürmektedir [53]. PIRA ise, ataklardan bağımsız olarak engelliliğin kademeli şekilde ilerlemesini tanımlamaktadır [54]. Sistemik incelemelerde, PIRA'nın MS hastalarında erken evrelerde bile görülebildiği ve hastalık sürecinde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir [54]. PIRA, genellikle kronik inflamasyon, nörodejenerasyon ve bağışıklık sisteminin MSS içinde zamanla değişen dinamikleriyle ilişkilendirilmektedir [54]. Çalışmalara göre, PIRA'nın görülme oranı değişkenlik gösterse de MS hastalarında zamanla biriken engelliliğin büyük bir kısmını oluşturduğu vurgulanmaktadır [54].

2.1.5.2.6. Aktif ve İnaktif MS

Her fenotip aktif veya inaktif olabilir. Aktif MS, yeni klinik relapsların veya MRG'de yeni lezyonların varlığıyla karakterizedir. İnaktif MS ise bu bulguların olmadığı bir durumu ifade eder [51].

Tablo 2.2: Multipl Skleroz Faz ve Fenotipleri

Faz/Fenotip	Tanım	Klinik Özellikler
Prodrom Fazı	Henüz semptomların ortaya çıkmadığı ancak MRG'de MS ile uyumlu lezyonların görülebildiği dönem.	- MRG'de demiyelinizan lezyon varlığı (Tanı kriterlerini karşılamayan) - Klinik semptom yok.
Radyolojik İzole Sendrom	Klinik semptom olmaksızın MRG'de MS ile uyumlu bulguların görülmesi.	- MRG'de T2 hiperintens lezyonlar veya gadolinyum tutan lezyonlar. - Klinik bulgular yok.
Klinik İzole Sendrom	İlk klinik atak; MS tanısı için gerekli olan zaman ve mekan yayılım kriterlerinin henüz karşılanmadığı durum.	- Tek bir klinik atak (örneğin optik nörit, transverse miyelit). - MRG'de demiyelinizan lezyonların varlığı
Relapsing-Remitting Faz	Tekrarlayan ataklar ve aralarındaki kısmi/tam iyileşme dönemleri ile karakterize.	- Relapslar: Yeni nörolojik semptomlar - Remisyon: Semptomların kısmi veya tam iyileşmesi. - MRG'de aktif lezyonlar.
Sekonder İlerleyici MS	Relapsing-remitting fazdan progresif faza geçiş.	- Relapsların sıklığı azalabilir veya devam edebilir. - Nörolojik fonksiyon kaybı ilerleyici bir şekilde kötüleşir.

Primer Progresif MS	Başlangıçtan itibaren sürekli progresif seyir izleyen alt tip.	- Relapslar genellikle görülmez. - Nörolojik fonksiyon kaybı baştan itibaren ilerleyici. - MRG'de spinal kord ve gri madde atrofisi yaygın.
Aktif MS	Relapsların veya MRG'de yeni lezyonların (T1 kontrastlı, T2 yeni veya büyüyen lezyonlar) olduğu dönem.	- Yeni semptomlar (motor/duyu bozuklukları). - MRG'de gadolinium tutan lezyonlar.
İnaktif MS	Relapsların veya MRG'de yeni lezyonların olmadığı dönem.	- Nörolojik durum stabil olabilir. - MRG'de yeni lezyon yok.

MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme, MS:Multipl Skleroz,

2.1.6. Tanı

Multipl Skleroz, sıklıkla zaman ve mekânda yayılım gösteren lezyonlarla tanımlanan kronik bir nörolojik hastalık olarak bilinir. Paraklinik testlerin yaygınlaşmasından önce, MS tanısı yalnızca klinik öykü ve nörolojik muayene bulgularına dayanarak konulmaktaydı [55]. Günümüzde kullanılan tanı kriterleri ise zaman ve mekânda yayılım ilkelerine dayanır. Bu özelliklerin ya klinik olarak gösterilmesi ya da genellikle MRG ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizlerini içeren paraklinik testlerle desteklenmesi gerekmektedir [41, 56].

2.1.6.1. Tanı Kriterleri

Günümüzde MS tanısı için “zamanda ve mekânda yayılım” ilkelerine dayanarak geliştirilen McDonald tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler ilk olarak 2001 yılında oluşturulmuştur [57]. 2005, 2007, 2010 ve 2017 yıllarında yenilenmiştir [57-60]. Son olarak 2024 yılında tanı kriterlerine eklenmesi gereken maddeler tartışılmıştır.

McDonald kriterlerinde radyolojik ölçütler ilk kez 2001 yılında tanımlanmış, VEP, BOS'ta oligoklonal bant (OKB) pozitifliği ve artmış IgG indeksi de tanı

kriterlerine dahil edilmiştir [57]. 2005 yılında BOS ve MRG kriterlerinde düzenlemeler yapılmış ve PPMS için tanı kriterleri ilk kez bu dönemde eklenmiştir [58]. 2010 yılındaki revizyonla birlikte mekânda yayılım kriterleri sadeleştirilmiş, VEP ve OKB pozitifliği tanı kriterlerinden çıkarılmıştır [59]. 2017 yılında ise, klinik izole sendrom tanısı alan hastalarda BOS'ta OKB saptanması veya klinik ya da radyolojik zamanda yayılım bulunması durumunda, zamanda yayılımın MRG ile gösterilmesine ya da yeni bir atağın beklenmesine gerek kalmadan MS tanısı konulabileceği belirtilmiştir [60]. (Tablo 2.3-2.6) Ayrıca, 2017 kriterleriyle birlikte kortikal lezyonlar ilk defa mekânda yayılım kriterlerine dahil edilmiş ve spinal semptomatik lezyonlar da kriterlere eklenmiştir [60]. (Tablo 2.3-2.6) 2024 yılında 55 uzmanın bir araya gelmesiyle yapılan uzlaşısı sonrası yapılması beklenen yeni güncellemeler açıklanmıştır [61]. 2024'te tartışılan yeniliklerin ilki RİS tanısı alan hastaların santral ven işareti ve paramanyetik rim lezyonları MS destekleyici görüntüler arasına girmiş olup eş zamanlı BOS bulguları ve mekânda yayılım olması durumunda hastalar MS tanısı almaktadır [61]. Mekânda yayılım kriterlerine ise beşinci topografik anatomik bölge olarak optik sinir dahil edilmiştir [61]. Böylece jukstakortikal, periventriküler, infratentorial, spinal ve optik sinir lokalizasyonlarından ikisinde tutulum olması halinde mekânda yayılım kriteri karşılanmaktadır. Paraklinik testlerde kappa serbest hafif zincirler, MS tanısında OKB'ye eşdeğer bir araç olarak kabul edilmiştir [61]. Optik sinir lezyonlarının daha iyi saptanabilmesi için MR ve VEP dışında OCT ile değerlendirilme eklenmiştir [61].

Pediyatrik MS tanısında özellikle 12 yaş altında MOG-IgG testinin kesinlikle yapılması ve biyobelirteç olarak kullanılması önerilmiştir [61].

Tablo 2.3: Multipl Skleroz 2017 McDonald Tanı Kriterleri [60]

Klinik Atak Sayısı	Nesnel Klinik Bulgu Olan Lezyon Sayısı	MS Tanısı için Gerekli Ek Veriler
≥2 klinik atak	≥2	Ek veri gerekmez (*).
≥2 klinik atak	1 (ve öyküde başka bir atağa dair kanıt)	Ek veri gerekmez (*).
≥2 klinik atak	1	Farklı bir bölgedeki lezyonla ilişkili yeni bir atak veya MRG'de mekânda yayılımın gösterilmesi (Δ)
1 klinik atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG'de zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS'ta özgül oligoklonal bantların gösterimi (§).
1 klinik atak	1	Ek bir klinik atak veya MRG'de mekânda yayılımın gösterilmesi (Δ) ve Ek bir klinik atak veya MRG'de zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS'ta özgül oligoklonal bantların gösterimi (§).

BOS: Beyin omurilik sıvısı, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

*: Zaman ve alan içinde yayılımı göstermek için ek testler gerekmez. Ancak, MR mümkün değilse, tanı sürecinde mutlaka beyin MR'ı yapılmalıdır. Klinik ve MR kanıtlarının yetersiz olduğu durumlarda BOS veya spinal MR değerlendirmesi önerilir. §: BOS'ta özgül oligoklonal bantların varlığı, zaman içinde yayılımı doğrudan göstermez ancak bu kriterin yerine geçebilir. Δ: Alanda yayılımın MR ile gösterimi detayları 2017 McDonald kriterleri kapsamında tanımlanmıştır.

Tablo 2.4: 2017 McDonald Kriterleri'ne Göre Mekânda Yayılım [60]

Kriter	Açıklama
MRG ile Gösterim	Merkezi sinir sisteminin MS'e özgü dört bölgesinden en az ikisinde, MS ile karakteristik bir veya daha fazla T2 hiperintens lezyonunun bulunması: -Periventriküler -Kortikal/jukstakortikal -İnfratentoryal - Spinal kord
Ek Klinik Atak	MS'e özgü, MSS'nin farklı bir bölgesini etkileyen ve nesnel klinik kanıtlarla desteklenen ek bir klinik atak.

- MS: Multipl Skleroz, MSS: Merkezi Sinir Sistemi.

Tablo 2.5: 2017 McDonald Kriterleri'ne Göre Zamanda Yayılım [60]

Zaman içinde yayılım, merkezi sinir sistemi lezyonlarının zamanla gelişmesini veya ortaya çıkmasını gerektirir. McDonald kriterlerine göre, aşağıdaki durumlardan biri mevcut olduğunda zaman içinde yayılım sağlanmış kabul edilir:
- Ek bir klinik atağın gelişmesi ve bunun MS için karakteristik olduğuna dair objektif klinik kanıtlarla desteklenmesi.
- Beyin ve/veya spinal kordun MRG'sinde, herhangi bir zamanda gadolinyum tutan ve tutmayan lezyonların eşzamanlı varlığı veya yeni hipointens T2 ve/veya gadolinyum tutan lezyon(lar)ın takip MRG'sinde (referans bazal tarama ile zamandan bağımsız olarak) bulunması.
- BOS'a özgü oligoklonal bantların varlığı (zaman içinde yayılımın yerine geçecek bir alternatif olarak).

- BOS: Beyin omurilik sıvısı, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, MS: Multipl Skleroz

Tablo 2.6: Primer Progresif Multipl Skleroz Tanısı için 2017 McDonald Kriterleri [60]

Kriterler	Açıklama
Ana Şart	Bir yıl boyunca sakatlık progresyonu (retrospektif ya da prospektif olarak belirlenmiş) ve klinik relapslardan bağımsız olmalı.
Ek Şartlar (Aşağıdakilerden iki tanesi)	
1. Beyin Lezyonları	MS'e özgü bir veya daha fazla T2-hiperintens lezyonun şu bölgelerden birinde veya birden fazlasında olması: -Periventriküler -Kortikal/Jukstakortikal -İnfratentoryal
2. Omurilik Lezyonları	Omurilikte iki veya daha fazla T2-hiperintens lezyonun varlığı.
3. BOS Oligoklonal Bantları	BOS'ta MS'e özgü oligoklonal bantların varlığı.

BOS: Beyin omurilik sıvısı, MS: Multipl Skleroz

2.1.7. Tedavi

MS tanısı konulduktan sonra tedavi stratejisinin belirlenmesi büyük önem taşır. Hasta ve doktorun birlikte karar verme süreci, hastanın değer ve tercihlerinin dikkate alınarak tedavi seçeneklerinin kanıta dayalı bir şekilde tartışıldığı ve sonunda ortak bir

karar alındığı bir yaklaşımdır. Bu yöntem, MS tedavisinde hasta uyumunu artırır ve daha iyi sonuçlara yol açar. Ancak, zaman alıcı olduğu için mevcut sağlık sisteminde uygulanması zor olabilir. Buna rağmen, uyumu ve sonuçları iyileştirme potansiyeli nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir.

2.1.7.1. Atak Tedavisi

MS atağı, 24 saatten uzun süren ateş veya enfeksiyon olmadan, monofazik merkezi sinir sistemi inflamasyonunun neden olduğu nörolojik disfonksiyondur [60]. Bu durum "atak," "relaps," "eksaserebasyon" veya "alevlenme" olarak adlandırılabilir. İki atak arasında en az 30 gün olmalıdır. Trigeminal nevralji ve tonik spazm gibi paroksizmal semptomlar 24 saatten uzun sürdüğünde atak olarak kabul edilir [62]. Relapsların ayırıcı tanısında yalancı atak, kısa süreli semptom dalgalanmaları ve fonksiyonel bozukluklar yer alır [63]. Atak tedavisinin amacı, nörolojik defisitini iyileşmesini hızlandırmak ve olası kalıcı etkileri azaltmaktır.

2.1.7.1.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler (KS), kimyasal, enfeksiyon, immünolojik ve mekanik streslere karşı gelişen inflamasyonu baskılayabilen etkili ajanlardır. KS'lerin immün sistem üzerindeki etkisi, genellikle doz ve tedavi süresine bağlı olarak değişir. Düşük doz ve uzun süreli tedavi, kronik inflamatuvar süreçlerde etkili ve daha güvenli olarak kabul edilmektedir. Akut alevlenmelerde ise kısa süreli yüksek doz KS tedavisi tercih edilmektedir [64]. MS atağında fonksiyonel iyileşmeyi hızlandıran etkileri nedeniyle, kısa süreli KS kullanımı akut ataklarda önerilmektedir [65]. Mevcut araştırmalar, uygulama yöntemleri ve etkinlik arasında fark olmadığını göstermektedir [66]. MS atak tedavisinde, metilprednizolon genellikle 1 gr/gün dozunda intravenöz olarak 3-10 gün süreyle uygulanmaktadır.

2.1.7.1.2. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

ACTH, pro-opiomelanokortin adlı prohormonun parçalanmasıyla oluşan bir hormondur ve α -MSH, β -MSH ve γ -MSH ile birlikte melanokortinler arasında yer alır [67]. Son çalışmalar, ACTH'nin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin kortikotropik özelliklerinin yanı sıra anti-inflamatuvar mekanizmalar içerdiğini

düşündürmektedir [67, 68]. Hastalara, 28 gün boyunca toplam 12 mg intramüsküler (im) veya 50 ünite (1 mg) günlük 5-7 gün ve ardından her gün yerine her iki günde bir 50 ünite (1 mg) 3-5 gün süreyle uygulanabilir. İlaç dozunun kademeli olarak azaltılarak kesilmesi önerilmektedir.

2.1.7.1.3. Plazmaferez

Plazmaferez, kanın damar yoluyla alınarak hücre ve plazmaya ayrılması, ardından plazmanın uzaklaştırılması ve yerine donör plazma, albümin solüsyonu ya da serum fizyolojik verilmesi işlemidir [69]. MS atağında, özellikle steroide dirençli ataklar için plazmaferez önerilmektedir [69]. İki farklı yöntem vardır. Bunlardan ilki plazmaferezde tüm plazma proteinleri seçici olmayan bir şekilde uzaklaştırılırken, ikinci yöntem olan immünadsorbsiyon sadece immünglobülinleri hedef alarak uzaklaştırır. Çalışmalar, plazmaferez ve immünadsorbsiyon, özellikle ciddi ve engelliliğe yol açabilecek ataklarda, atak başlangıcından sonraki 6 hafta içinde daha etkili olduğunu göstermektedir [69]. Plazmaferezin hastalara gün aşırı 5-7 kez uygulanması önerilmektedir.

2.1.7.2. Hastalığı Modifiye Edici Ajanlar

MS'te atak tedavisi sonrasında hastalığın aktivitesini ve yeniden atak gelişmesini engellemek amacıyla immünmodulator tedaviler (İMT) kullanılmaktadır. 1993'te interferon beta-1b'nin FDA onayı almasıyla, RRMS hastalarında, atakların ve engelliliğin azaltıldığı gözlenmiştir. Ardından 1996'da glatiramer asetat ve interferon beta-1a onaylanmıştır [70]. Bu tedaviler, yıllık atak oranlarını %20-30 oranında azaltmış olup yüksek risk taşıyan KİS hastalarında MS gelişimini geciktirmiştir [70]. Zamanla MS alanında geliştirilen İMT'lerin sayısı artmıştır. Bugün için hastalığın seyri, hastaların klinik durumu, özür lülüğü, ve birçok faktör göz önüne alınarak İMT'ler birinci, ikinci ve üçüncü basamak olarak sınıflandırılmıştır.

2.1.7.2.1. Birinci Basamak Tedaviler

İMT'lerde birinci basamak tedavi seçenekleri, enjeksiyonla uygulanan ilaçlar ve ağızdan alınan ajanlar olmak üzere iki farklı şekilde sunulmaktadır.

İnterferon beta

İnterferon beta, 1993 yılında MS tedavisinde onaylanan ilk İMT'dir [70]. Etki mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da immün yanıtın pro-inflamatuar Th1'den anti-inflamatuar Th2'ye kaymasını sağlar, T-reg aktivitesini artırır ve inflamasyonun azalmasına katkıda bulunarak immün sistem üzerinde anti-inflamatuar etkili oluşturduğu düşünülmektedir [71]. Ancak, etkili olmasını engelleyebilecek nötralizan antikorlar tedavi sürecinde gelişebilmektedir. Çoğunlukla tedavinin 6 ila 18 ayları arasında gözlenmekte olup intramüsküler olarak uygulanan interferon-beta1a ile daha nadir geliştiği izlenmiştir [72].

Yıllık atak oranında %18-32 arasında bir azalma sağlamaktadır. MRG bulgularına göre, lezyon aktivitesini yaklaşık %80 oranında azaltıp sakatlık ilerlemesini %30-40 oranında yavaşlatabilmektedir [73-75].

Subkutan ya da intramüsküler enjeksiyonla uygulanmaktadır. Günümüzde interferon-beta1b ve interferon-beta1a olarak iki ayrı preparatı kullanılmaktadır. MS hastalarına interferon-beta1a haftada bir kez 30 µg ve haftada 3 kez 22 µg veya 44 µg, interferon beta-1b 250 µg gün aşırı olarak kullanılabilir [76]. Pegylated interferon-beta1a ise 125 µg olarak 2 haftada bir subkutan uygulanmaktadır [76].

İnterferon beta immünomodülatör bir tedavi olarak kabul edilmekle birlikte immüsupresif değildir, bu nedenle fırsatçı enfeksiyon ya da kanser riskini artırmamaktadır. Bununla birlikte, grip benzeri belirtiler, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, hepatotoksisite ve depresyon gibi yan etkiler görülebilmektedir [70, 76]. Ayrıca, bu tedavi teratojenik değildir ve gebelik sırasında güvenli kabul edilmektedir [70, 76].

Glatiramer asetat

Glatiramer asetat, ilk olarak 1996 yılında RRMS için onaylanmıştır. Daha sonra, onay kapsamı, KİS ve aktif SPMS'i de içerecek şekilde genişletilmiştir. Glatiramer asetatın etki mekanizması tam olarak anlaşılmasa da antijen sunan hücre yüzeylerindeki major histokompatibilite komplekslerin bağlanarak miyelin antijenleriyle yarıştığı düşünülmektedir [77].

12 aylık bir çalışmada, haftada 3 kez 40 mg'lık subkutan enjeksiyonlarla, 6. ve 12. aylarda T1 ağırlıklı gadolinyum tutan lezyonların kümülatif sayısında %45 azalma ve plasebo ile karşılaştırıldığında onaylı nükslerde %34'lük bir azalma gözlemlenmiştir [78]. KİS hastalarıyla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise, glatiramer asetat kullananlarda ikinci atağın gelişme süresi plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde gecikmiştir; glatiramer asetat kullanan hastaların %24,7'si, plasebo grubunda ise %42,9'u 36 ay içinde nüks geliştirmiştir [23]. İnterferon beta gibi, glatiramer asetat da parenteral yolla, günlük 20 mg ya da haftada 3 kez 40 mg şeklinde subkutan enjeksiyonla uygulanmaktadır [79].

Glatiramer asetatın bilinen ilaç etkileşimleri yoktur, laboratuvar izlemine gerek duyulmaz ve fırsatçı enfeksiyonlar ya da kanserle ilişkilendirilmemektedir. Yan etkiler arasında, enjeksiyon sonrası reaksiyon yer alır ve bu reaksiyon, genellikle kızarıklık, göğüs ağrısı, çarpıntı, taşikardi, anksiyete, nefes darlığı, boğazda sıkışma hissi ve ürtiker gibi bulguların en az ikisini içermektedir. Uzun süreli kullanımda enjeksiyon bölgesinde lipotrofik değişiklikler gelişebilmektedir [80].

Glatiramer asetat, kadınların konsepsiyon zamanı ve gebelik boyunca, teratojenite veya fetal kayıp riski artışı olmadan güvenle kullanabileceği ayrıca emzirme sırasında da güvenli olduğu kabul edilen İMT'lerdendir [81].

Teriflunomid

Teriflunomid, 2012 yılında KİS, RRMS ve aktif SPMS'li yetişkinler için onaylanmış bir günlük oral ilaçtır [70]. Teriflunomidin etki mekanizması, de novo pirimidin sentezinin inhibisyonu iledir. Leflunomidin aktif metaboliti olan teriflunomid, DNA replikasyonu için gerekli pirimidinlerin sentezinde rol oynayan dihidroorotat dehidrogenaz adlı mitokondriyal enzimi geri dönüşümlü şekilde inhibe eder [82]. Bu etki, T ve B hücrelerinin aktivasyonunu, çoğalmasını ve otoantijenlere karşı verdikleri yanıtları azaltmaktadır. Bu durum, MSS'de erişebilen aktif lenfosit sayısını azaltıp teriflunomidin nükseden MS'deki etkisini açıklamaktadır [82].

7 mg ve 14 mg olmak üzere iki tablet formu mevcuttur. Yüksek doz olan 14 mg/gün, klinik çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında yıllık nüks oranını %31-36, 12 hafta süresince onaylı sakatlık ilerlemesini ise %30-31 oranında azaltmıştır

[82]. Ayrıca, 14 mg/gün dozunda gadolinyum tutan lezyonlar %80 oranında azalmıştır [82]. Bu nedenle, çoğu hekim 14 mg/gün dozunu tercih etmektedir. Ancak, interferon beta-1a 44 µg haftada 3 kez kullanılan hastalarla karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada, teriflunomidin 7 mg/gün dozu ve 14 mg/gün dozu, interferon beta-1a'ya göre daha fazla nöksle ilişkilendirilmiştir [83].

Teriflunomid tedavisine başlamadan önce, hastaların latent tüberküloz açısından taranması gerekmektedir [84]. İlacın karaciğer üzerindeki toksik etkisi nedeniyle, başlandıktan sonra en az 6 ay boyunca aylık karaciğer fonksiyon testleri (özellikle alanin aminotransferaz (ALT)) yapılmalıdır [84]. Teriflunomid kullanımıyla periferik nöropati ve kan basıncı yüksekliği de gözlemlenmiştir. Yaygın yan etkiler arasında bulantı, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi belirtiler ve geçici saç dökülmesi yer almaktadır [84]. İlacın kullanımı bazı ilaç etkileşimleriyle ilişkilidir. Ayrıca, teriflunomid, hayvan çalışmalarıyla teratojenik özellik gösterdiği için, gebelikte ve etkili korunma yöntemi kullanmayan üreme potansiyeline sahip erkek ve kadınlarda kontrendikedir. Gebelik durumunda ya da ciddi yan etkilerde, kolestimamin ya da aktif kömürle 11 gün süreyle hızla vücuttan atılabilmektedir [85].

Fumaratlar

Dimetil fumarat, 2013 yılında KİS, RRMS ve aktif SPMS'li yetişkinler için onaylanmıştır [86]. Fumaratlar, insanlarda oksidatif strese hücreyel yanıtın önemli bir faktörü olan nükleer faktör (eritroid türevi 2)-like 2 (Nrf2) yolunu aktive etmektedir [86]. Dimetil fumaratın MS üzerindeki temel etkisinin bu mekanizma olduğu düşünülse de fumaratların MS'teki tam etki mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Yapılan iki büyük çalışmada, dimetil fumaratın yıllık nöks oranını plaseboya kıyasla %53 ve %44 oranında azalttığı gösterilmiştir [87]. Ayrıca, plasebo kontrollü yapılan çalışmada hastaların özürüllük artış riskinde %38 oranında anlamlı şekilde azalma izlenmiştir [87]. İki yıllık çalışma sonunda ise gadolinyum tutan lezyonların ortalama sayısı sırasıyla %90 ve %74 oranında azalmıştır [87]. Diroksimel fumarat ve monometil fumarat, dimetil fumaratla aynı aktif metaboliti içerir ve onaylanan dozlar, bu aktif metabolitin eşdeğer miktarını sağlar [88].

Dimetil fumaratın 240 mg dozunda enterik tablet formu mevcuttur ve günde iki defa alınır [87]. Fumaratların ortak yan etkileri arasında kızarma (flushing) ve gastrointestinal rahatsızlıklar (ağrı, ishal, bulantı) bulunur [85]. Kızarma, enterik kaplı olmayan aspirin (81 mg veya 325 mg) ilacın alınmasından 30 dakika önce kullanılarak hafifletilebilmektedir. Dimetil fumarat yemekle birlikte alındığında flushing azalmaktadır, ancak diroksimel fumarat yüksek kalorili, yağlı bir öğün veya alkol ile alınmamalıdır [85]. Beş haftalık çift kör randomize bir çalışmada, diroksimel fumarat kullanan hastalarda gastrointestinal semptomlar dimetil fumarat kullananlara göre anlamlı şekilde daha az görülmüştür [88].

Riskler arasında hepatotoksisite, lenfopeni ve enfeksiyonlar (herpes enfeksiyonları ve nadir görülen ilerleyici multifokal lökoensefalopati (PML)) bulunmaktadır. PML genellikle uzun süreli lenfopeni ile ilişkilendirilmektedir [76]. Dimetil fumarat ile Nocardia, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis ve Aspergillus gibi fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir [76]. Bu nedenle, düzenli tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması önerilmektedir. Fumaratlar kullanılırken kadınların hamile kalmaması gerekmektedir. Bu ilaçların anne sütüne ne kadar geçtiği bilinmediğinden, emzirme sırasında kullanılması önerilmemektedir.

Kladribin

Oral kladribin, 2019 yılında RRMS ve aktif SPMS tedavisi için onaylanmıştır. Ancak, bu ilaç yalnızca başka bir İMT'ye yetersiz yanıt veren hastalarda önerilmektedir. DNA sentezini inhibe ederek B ve T lenfositleri üzerinde sitotoksik etki göstermektedir [89]. KBB'ni geçebilme özelliğine sahiptir ve bu şekilde MSS üzerinde etkili olabilmektedir [89, 90]. Lenfosit sayısı genellikle her tedavi döngüsünden 2-3 ay sonra en düşük seviyesine ulaşır [89].

RRMS hastalarında yapılan oral kladribin çalışmasında, yıllık relaps oranını plaseboya kıyasla %58 oranında azaltmıştır [90]. Bununla birlikte, üç aylık doğrulanmış özürülük ilerlemesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmemiştir [90]. Çalışmada gadolinyum tutan lezyonların ve aktif T2 lezyonlarının medyan sayısı plaseboya kıyasla sıfıra düşmüştür [89].

Tedavi, iki kür halinde uygulanmakta olup her bir kür 1,75 mg/kg oral doz

içerir ve kürler arasında en az 43 hafta bulunmaktadır [91]. Her kür, 23-27 gün aralıklarla iki tedavi döngüsüne bölünmüştür [91]. Bir ay arayla 3,5 mg/kg dozunda, toplam dozu 5 güne bölünerek verilir ve 1 yıl sonra aynı kür tekrarlanır [91].

Tedavi öncesinde ve sırasında enfeksiyon riski açısından dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Lenfosit sayısı 200 hücre/mL'nin altına düşen hastalara Herpes enfeksiyonuna yönelik profilaksisi önerilmektedir [90]. Ayrıca, HIV, tüberküloz, hepatit B, hepatit C gibi aktif veya latent enfeksiyonların varlığı tedavi öncesinde dışlanmalıdır [90]. Suçiçeği-zoster virüsü (VZV) antikoru negatif olan hastaların tedavi öncesinde aşılması gerekmektedir. Bunun yanında, oral kladribin, aktif malignitesi olan hastalarda kontrendikedir ve malignite riskini artırabilmektedir [89]. Gebelik ve emzirme dönemlerinde kullanımı yasaktır ve etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır [90]. İlacın oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle tedavi sırasında ve sonrasındaki dört hafta boyunca ek bariyer yöntemleri kullanılmalıdır [89, 90].

Tedavi sırasında canlı veya canlı zayıflatılmış aşılar kontrendikedir. Ancak COVID-19 mRNA aşısına (BNT162b2) verilen antikor yanıtında bir azalma gözlenmemiştir [92]. Oral kladribin ile tedavi gören hastalarda influenza aşısına da koruyucu yanıt alındığı bildirilmiştir [93].

2.1.7.2.2. İkinci Basamak Tedaviler

Sfingozin-1-fosfat reseptör modülatörleri

Sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörlerinin ana etki mekanizması, lenfositlerin lenfoid dokulardan çıkışını engelleyerek MSS'ye girişlerini azaltmaktır [94]. Bunun yanı sıra, bu ilaçlar KBB'yi geçerek oligodendrositler, nöronlar ve astrositlerdeki S1P reseptörleri ile etkileşime girerek nörogenezi ve hücrel işlevleri etkileyebilmektedir [94].

Fingolimod 2010 yılında MS hastalığında İMT olarak onaylanan ilk S1P reseptör modülatörüdür [95]. Bu ilaç, KİS, RRMS ve aktif SPMS hastalarında 10 yaş ve üzeri bireyler için kullanıma uygundur. 0,5 mg dozunda tablet günde bir defa alınarak kullanılır [95]. Erişkinlerde yapılan iki çalışmada etkinliği gösterilmiştir [95,

96]. İlki 24 ay süren plasebo kontrollü bir çalışma bir diğeri ise 12 ay süren interferon beta-1a karşılaştırmalı bir çalışmadır. Bu çalışmalarda, yıllık relaps oranının plaseboya göre %50, interferon beta-1a'ya göre %52 oranında azaldığı izlenmiştir. Ayrıca, 24 aylık çalışmada, doğrulanmış özürülük ilerleme riski %30 oranında azalmış ancak 12 aylık çalışmada anlamlı bir fark görülmemiştir [95, 96].

PARADIGMS çalışması ise 10-17 yaş arası çocuklarda yapılmış ve fingolimodun pediatrik RRMS hastaları için yıllık relaps oranını %82 oranında azalttığını göstermiştir [97]. Ayrıca gadolinyum tutan lezyon sayısı %66 oranında azalmıştır [97]. Fingolimod şu anda pediatrik RRMS hastaları için onaylanmış tek oral İMT'dir.

Siponimod, 2019 yılında KİS, RRMS ve aktif SPMS'li erişkinlerde kullanılmak üzere onaylanmıştır [98]. Bu ilaç, S1P reseptörlerinin 1 ve 5 alt tiplerini seçici olarak modüle etmektedir [98]. SPMS hastalarında yapılan bir çalışmada doğrulanmış özürülük ilerleme riski plaseboya göre %21 oranında azalmıştır ancak yürüme hızındaki bozulmayı anlamlı ölçüde geciktirmemiştir [98].

Ozanimod ve ponesimod da S1P reseptör modülatörleri sınıfına dahildir ve KİS, RRMS ve aktif SPMS hastalarında onaylanmıştır [99]. Her iki ilaç da benzer etkinlik profilleri göstermiştir, ancak uzun vadeli özürülük ilerlemesi üzerindeki etkileri sınırlıdır [99-101].

S1P reseptör modülatörleri, ilk dozda bradikardi veya aritmi riski nedeniyle yakından izlenmelidir. Bu ilaçlar ayrıca enfeksiyon riskini artırabilir (örneğin, PML, kriptokokal enfeksiyonlar) [95]. Başlamadan önce VZV bağışıklığı kanıtlanmalı veya aşı mutlaka yapılmalıdır [102]. Diğer potansiyel riskler arasında ilaç kesildiğinde MS aktivitesinin geri dönmesi, posterior reversible ensefalopati sendromu ve artan malignite riski bulunmaktadır [102].

Bu ilaçlar ayrıca hamilelikte kesinlikle kontrendikedir ve canlı zayıflatılmış aşılarda tedavi sırasında yapılmamalıdır [102]. Aşılar verilen yanıtların, özellikle fingolimod ve siponimod kullanımı sırasında azaldığı gösterilmiştir [95, 102].

Natalizumab

Natalizumab KİS, RRMS ve aktif SPMS tedavisinde kullanılan monoklonal antikordur [103]. İlacın etki mekanizması, B ve T lenfositler gibi mononükleer lökositlerin yüzeyinde bulunan alfa-4 integrinlere bağlanarak bu hücrelerin MSS'ye geçişini engellemesi ve dokulara hareketini önlemesi şeklindedir [103].

İlk olarak 2004 yılında onaylanmış ancak 2005 yılında bazı hastalarda gelişen PML nedeniyle geçici olarak piyasadan kaldırılmıştır. 2006 yılında Risk Değerlendirme ve Azaltma Stratejileri (REMS) programı kapsamında yeniden kullanıma sunulmuştur [103]. İki randomize kontrollü çalışmada aktif RRMS hastalarında değerlendirilmiş; monoterapi olarak plaseboya kıyasla yıllık relaps oranını %67, interferon beta-1a ile kombinasyonda ise %56 oranında azalttığı görülmüştür [103, 104]. Monoterapi olarak, gadolinyum tutan lezyon sayısını plaseboya göre %92 oranında azaltmıştır [103, 104]. Dört haftada bir 300 mg intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmaktadır [103].

Yan etkileri arasında farenjit, üriner sistem enfeksiyonu, ürtiker, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, eklem ağrısı, ateş ve infüzyon ilişkili reaksiyon mevcuttur [105]. Ayrıca bu ilaç, herpetik enfeksiyonlar, ensefalit ve menenjit riskini artırabilmektedir. Bunlara ek olarak JC virüs enfeksiyonuna bağlı serebellar granül hücre enfeksiyonları görülebilmektedir [105]. Nadir de olsa Pneumocystis jirovecii pnömonisi, pulmoner Mycobacterium avium-intracellulare ve Aspergillosis gibi fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir [105]. İlacın JC virüs antikör pozitifliği olan hastalarda PML riskini artırdığı bilinmektedir [106]. Genişletilmiş aralıklı dozlama (6 haftada bir) PML riskini azaltabilir [106]. Bununla birlikte, natalizumab aniden kesildiğinde MS aktivitesinde artış veya nüks riski gözlemlenebilir; bu nedenle, tedavi sonlandırıldıktan sonra 12 hafta içinde başka bir İMT'ye başlanması önerilmektedir [107].

Natalizumab kullanımında gebelik genellikle önerilmez. Üçüncü trimesterde kullanımı hematolojik değişikliklere yol açabilir, ancak bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür [108]. Yüksek hastalık aktivitesi olan gebelerde, ilk trimesterde natalizumab kullanımının, tedavi kesilmesine kıyasla MS aktivitesini azaltabileceği

bildirilmiştir. Natalizumab anne sütünde tespit edilebilmektedir [109].

Aşı yanıtları natalizumab kullanan hastalarda değerlendirilmiş ve bazı çalışmalarda yetersiz bağışıklık yanıtı gözlenmiştir [110, 111]. Canlı veya canlı zayıflatılmış aşılarda natalizumab tedavisi sırasında önerilmemektedir [110, 111]

Okrelizumab ve Ofatumumab

Okrelizumab ve ofatumumab, sırasıyla 2017 ve 2020 yıllarında KİS, RRMS ve aktif SPMS tedavisi için onaylanmış anti-CD20 sitolitik monoklonal antikorlardır [112]. Okrelizumab ayrıca PPMS tedavisi için de onaylanmıştır [112]. Bu iki anti-CD20 monoklonal antikorun etki mekanizmaları tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte, B lenfositlerinin T hücre aktivasyonu ve proinflatuar sitokin/kemokin üretimindeki rolüne dayandığı düşünülmektedir [112]. Ayrıca, MS hastalarının meninkslerinde kötü prognozla ilişkili ektoptik lenfoid yapılar oluşturan B hücreleri, hastalığın seyrinde önemli bir rol oynamaktadır [112]. Ancak, bu tedavilerle hastalığın erken dönemde kontrol altına alınması antikor üretiminin azalmasından bağımsızdır.

Relapsing MS hastalarında yapılan iki büyük randomize kontrollü çalışmada, okrelizumab interferon beta-1a ile karşılaştırıldığında yıllık relaps oranını %46-47 oranında ($P < 0.0001$) ve 12 haftalık doğrulanmış özürülük progresyonunu %40 oranında ($P = 0.0006$) azaltmıştır [113]. Ayrıca gadolinyum tutan lezyon sayısını %94-95 oranında ($P < 0.0001$) düşürmüştür [113]. PPMS hastalarında plaseboya karşı yapılan çalışmalarda, doğrulanmış özürülük progresyonunu %24 ($P = 0.03$) ve 25 metrelik yürüme testi kötüleşmesini %25 oranında azaltmıştır [114].

Ofatumumab, relapsing MS hastalarında oral teriflunomid ile karşılaştırılmış ve yıllık relaps oranını %51-59 oranında ($P < 0.001$), 3 aylık doğrulanmış sakatlık progresyonunu ise %34,4 oranında ($P = 0.002$) azaltmıştır [115]. Gadolinyum tutan lezyon sayısı ofatumumab ile %98-94 oranında ($P < 0.001$) azalmıştır [115].

Okrelizumab 6 ayda bir 600 mg intravenöz yolla, ofatumumab ise aylık 20 mg subkutan yolla uygulanmaktadır [115].

Bu ilaçlara başlamadan önce Hepatit B taraması ve serum immünoglobulin düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir. Hastalardan hemogram, biyokimya

parametreleri, akciğer grafisi, HbsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV, VZV IgG, VZV IgM, serum IgG, serum IgA ve serum IgM düzeyleri istenmelidir [116]. Anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalara hepatit B reaktivasyonu riski olması nedeniyle profilaksi başlanması ve B hücre azaltıcı tedavilerde ilaç kesilmesinden sonra 12 ay daha devamı önerilmektedir [116].

Anti-CD20 tedavileri üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile herpes virüs enfeksiyonlarını artırabilmektedir. Nadiren de olsa PML gelişimi bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, okrelizumab ile meme kanseri sıklığında artış gözlemlenmiştir [113, 114]. Okrelizumab ve ofatumumab kullanımında gebelik önerilmemektedir, çünkü bu ilaçlar plasenta bariyerini geçebilir ve doğumda geçici B hücre eksikliği görülebilmektedir [113, 115].

Bu ilaçların başlamasından en az 4 hafta önce hastaların canlı veya zayıflatılmış aşılarını tamamlanması gerekmektedir [112]. Anti-CD20 tedavileri, B hücrelerinin baskılanmasına yol açarak aşılardan etkinliğini azaltabilir [112]. Okrelizumab ile yapılan çalışmalarda, BNT162b2 COVID-19 mRNA aşısına karşı koruyucu antikor yanıtı yalnızca %22,7 oranında görülmüştür (tedavi almayan MS hastalarında bu oran %100'dür) [92]. Benzer şekilde, ofatumumabın da aşı yanıtlarını azalttığı düşünülmektedir [92].

Alemtuzumab

Alemtuzumab, RRMS ve aktif SPMS'li yetişkinlerde onaylanmış bir anti-CD52 sitolitik monoklonal antikordur [117]. Etki mekanizması, dolaşımdaki T lenfositleri (CD4 ve CD8), B lenfositleri, doğal öldürücü hücreler ve monosit/makrofajların ölümüne bağlı bağışıklık baskılanması yoluyla [117]. Bu hücrelerin geri dönüşü farklı sürelerde gerçekleşir ve CD4 T hücrelerinin normale dönmesi yıllar alabilmektedir [117, 118]. Alemtuzumabın KBB'yi düşük düzeyde geçtiği düşünülmektedir. 2001 yılında onaylanan bu ilacın, klinik çalışmaların tek kör olması ve potansiyel toksisiteler nedeniyle tartışmalı bir geçmişi bulunmaktadır [117].

Alemtuzumab, yalnızca iki veya daha fazla İMT'ye yetersiz yanıt veren relapsing MS hastalarına önerilir. İlaç, interferon beta-1a ile karşılaştırıldığında yıllık relaps oranını %49-55 oranında azaltmış, bir çalışmada 6 aylık doğrulanmış özürülük

progresyonunu %42 oranında düşürmüş, ancak diğer bir çalışmada özürlülük progresyonunda anlamlı bir azalma göstermemiştir [117, 118]. Doz rejimi 1 haftada 12 mg dozundan 5 defa intravenöz infüzyon ve 1. yılda ek 3 infüzyon şeklindedir [117, 118].

Ciddi yan etkiler arasında hayatı tehdit edebilen infüzyon reaksiyonları yer almaktadır. Tedavi sırasında Herpes enfeksiyonu profilaksisi gerekmektedir [119]. Nadir yan etkiler arasında inme, immün trombositopeni ve anti-glomerüler bazal membran hastalığı gibi ikincil otoimmün durumlar bulunmaktadır [119]. Bu riskler nedeniyle tedavi sonrası 48 aya kadar aylık hemogram, serum kreatinin, idrar analizi ve üç ayda bir tiroid testleri yapılması önerilmektedir [119]. Ayrıca, melanoma, tiroid kanseri ve lenfoproliferatif kanserler gibi malignite riskini artırabilmektedir [117].

Aşı yanıtları, tedavi sonrasındaki ilk 6 ay içinde yetersiz olabilir; bu nedenle aşılardan 2-4 hafta önce veya tedaviden en az 6 ay sonra uygulanmalıdır [120]. Canlı viral aşılardan immünsupresyon süresince verilmemelidir [120].

2.1.7.2.3. Üçüncü Basamak Tedaviler

Mitoksantron

Mitoksantron, antrakinon grubu bir antineoplastik ajandır ve DNA'ya interkale olarak hasar oluşturur. Ayrıca topoizomera II inhibisyonu yoluyla DNA onarımını engeller [121]. Bu ilaç, 12 mg/m² dozunda her 3 ayda bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir ve tedavi, toplam kümülatif dozun 140 mg/m²'yi aşmaması koşuluyla sürdürülebilmektedir [122]. SPMS ve agresif seyirli RRMS tedavisinde kullanılmaktadır [123]. Ancak mitoksantron, ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden yan etkiler nedeniyle nadiren tercih edilmektedir [123]. Bu yan etkiler arasında akut lösemi, kardiyotoksisite ve kolon kanseri gibi ciddi komplikasyonlar yer almaktadır [123]. Günümüzde daha güvenli ve etkili İMT seçeneklerinin bulunması, mitoksantronun kullanımını önemli ölçüde azaltmıştır.

Otolog hematopoietik kemik iliği transplantasyonu

Otolog hematopoietik kök hücre nakli, 20 yılı aşkın süredir MS tedavisinde kullanılmaktadır [124]. Yapılan faz 3 çalışmalarında, o dönemde mevcut olan

immünmodülatör tedavilerle kıyaslanmış ve otolog kök hücre naklinin hastalık progresyonunu yavaşlattığı, hatta bazı hastalarda özürllükte iyileşme sağladığı gösterilmiştir [125]. Günümüzde, çoklu ilaç tedavilerine rağmen hastalık aktivitesi yüksek olan kişiler için hala önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir [126].

2.2. Multipl Sklerozda Bilişsel Tutulum

Biliş, algı, dikkat, bellek, dil işlevleri, düşünme, planlama ve karar verme gibi bir dizi zihinsel süreci kapsamaktadır. MS gibi genç erişkinleri etkileyen hastalıklarda bilişsel etkilenme, hastaların yaklaşık yarısında görülmekte olup yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir [127]. MS'te yalnızca fiziksel belirtiler değil, aynı zamanda bilişsel bozulma, yorgunluk, ağrı ve uyku problemleri gibi değerlendirilmesi daha güç olan durumlar da hastalığın seyri üzerinde önemli rol oynamaktadır.

MS'te bilişsel bozulma, ilk kez Jean Martin Charcot tarafından bellekte zayıflama, kavramsallaştırmada yavaşlama ve entelektüel işlevlerde bozulma olarak tanımlanmıştır [128]. Daha sonraki yıllarda, bilişsel etkilenme sıklıkla fiziksel bulguların gölgesinde kalmıştır [129]. Ancak günümüzde yapılan çalışmalar, MS'in erken evrelerinde, hatta KİS ve RİS aşamalarında dahi bilişsel bozulmaların varlığını ortaya koymuştur [130, 131]. Bu durum, MS'e dönüşüm açısından bilişsel değişikliklerin önemli bir izleme parametresi olabileceğini göstermektedir.

MS'li bireylerin bilişsel profilleri ve bu bozulmanın nedenleri kişiden kişiye farklılık göstermektedir. MS'te en çok etkilenen bilişsel alanlar arasında bilgi işleme hızı ve etkinliği, dikkat süresi, karmaşık dikkat, çalışma belleği, yürütücü işlevler, görsel-mekansal beceriler, bellek, uzun süreli hafıza, problem çözme, soyut düşünme ve sözel akıcılık yer almaktadır [132]. Buna karşın, basit dikkat ve temel sözel beceriler genellikle hastalığın ileri evrelerine kadar korunmaktadır [132]. Afazi, apraksi ve agnozi gibi yüksek kortikal işlev bozuklukları ise oldukça nadir görülmektedir [132].

Bununla birlikte, bilişsel etkilenmenin yaş, eğitim düzeyi ve diğer çevresel faktörlerle de ilişkili olduğu saptanmıştır [133]. Örneğin, yaş ilerledikçe bilişsel işlevlerde bozulma artarken, eğitim düzeyi bu bozulmayı azaltıcı bir etki

göstermektedir [127, 133]. Çocukluk çağında başlayan pediatrik MS'te ise bilişsel etkilenme, erişkin MS hastalarına benzer şekilde bilgi işleme hızı, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulmalara yol açmakta, ancak dil becerilerinde ek zorluklar da görülebilmektedir [134].

2.2.1. Sözel Bellek

MS hastalarında genellikle sözel kısa süreli bellek, sözel öğrenme, uzun süreli serbest hatırlama ve tanıma gibi bilişsel alanlar etkilenmektedir [135]. Bilgi işleme hızındaki bozulma, öğrenme becerilerinin zayıflamasına yol açan önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır [135]. Sözel bilgilerin hızlı bir şekilde alınması ve işlenmesindeki aksaklıklar, çalışma belleği içinde sözel bilgilerin işlenmesinde bozulmalara neden olabilir [135]. Çalışma belleği kapasitesindeki yetersizlik sözel belleği etkilerken, kısa süreli bellek, tanıma belleği ve örtük öğrenme gibi diğer bilişsel kapasitelere genellikle bir etkisi görülmemektedir [135]. Hastalarda sözel bellek değerlendirilirken Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü (California Verbal Learning Test Second Edition CVLT-11), Seçici Hatırlama Testi (Selective Reminding Test — SRT), Öğet Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi gibi testler kullanılmaktadır [135-137].

2.2.2. Çalışma Belleği ve Bilgi İşleme Hızı

MS hastalarında sıklıkla görülen bilişsel bozukluklar arasında seçici ve odaklanmış dikkat, çalışma belleği, bilgi işleme ve epizodik bellek yer almaktadır [138]. Bu bilişsel alanları değerlendirmek için çeşitli testler kullanılır. Bu testler arasında en önemli ve en pratik olanları Aralıklı Sesli Seri Toplama Testi (Paced Auditory Serial Addition Task-PASAT) ve Sembol Sayı Modaliteler Testi (Symbol Digit Modalities Test-SDMT)'dir [139, 140].

PASAT, MS hastalarında sıklıkla kullanılan ve bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde önemli bir testtir. Test bilgi işleme hızını, dikkat düzeyini ve çalışma belleğini ölçerken, aynı zamanda hastaların işlem hızlarındaki yavaşlamayı da ortaya koymaktadır [139]. Katılımcıya hızla okunan sayılar arasındaki farkları hızlı bir şekilde hesaplamaları istenerek yapılmaktadır. PASAT'ın 3 saniyelik versiyonu, özellikle MS hastalarında bilgi işleme hızındaki bozulmayı değerlendirmek için

yaygın olarak kullanılmaktadır [141]. Ancak bu test, hastaların hesaplama yetenekleriyle ilişkili olduğu için, bazı bireyler için zorlayıcı olabilir ve bu da testin sonuçlarını etkileyebilmektedir. MS hastalarında doğru cevap sayısı sağlıklı bireylerle benzer olsa da yanıt vermek için harcanan süre genellikle daha uzun olmaktadır [142]. PASAT, bilgi işleme hızını, dikkat düzeyini ve çalışma belleğini değerlendirdiği için MS hastalarındaki bilişsel bozulmaların erken dönemde tespit edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır [142].

SDMT, PASAT ile benzer şekilde bilgi işleme hızını değerlendiren ancak daha kısa sürede tamamlanan bir testtir [140]. SDMT, sembol ile rakam eşleştirme görevini içermektedir ve katılımcıdan belirli bir sembolün karşılık geldiği sayıyı hızla belirtmesi istenmektedir. Bu test, görsel-uzamsal tarama, psikomotor hız, dikkat ve çalışma belleği gibi bilişsel işlevleri değerlendirmektedir [143]. SDMT'nin görsel işlevlerle ilişkili olmasına karşın, PASAT daha çok hesaplama becerilerini test etmektedir [143]. Ancak SDMT'nin görme keskinliği veya psikomotor beceri zayıflığı gibi faktörlerden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu iki test, MS'in erken evrelerinde bilişsel bozuklukları belirlemek ve tedavi planlarını yönlendirmek adına büyük önem taşımaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, bu testlerin daha detaylı analizler ve ek değerlendirmelerle birleştirilmesini sağlayarak, MS hastalarının bilişsel işlevlerinin daha doğru bir şekilde izlenmesine olanak tanıyacaktır.

2.2.3. Yürütücü İşlevler

Baddeley'in modeline göre, dikkat kontrolü, bilginin düzenlenmesi, strateji seçimi ve uzun süreli belleğe aktarımı gibi görevler çalışma belleği içinde yer alırken, bu alanların etkin işleyebilmesi için en önemli rolü yürütücü işlevler üstlenmektedir [144]. Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan testler arasında Kontrollü Sözcük Çağırışım Testi (Word List Generation (WLG)), Stroop Testi, Wisconsin Card Sorting Test, Trail Making Test (TMT), Hanoi Kulesi Testi ve Londra Kulesi Testi, Raven Progresif Matrisler Testi, Delis-Kaplan Executive

Function System-Sorting Test yer almaktadır [145-149]. Bu testler, MS ve benzeri bilişsel bozuklukların tespiti için önemli değerlendirme araçlarıdır.

2.2.4. Görsel-Mekânsal İşlevler

Görsel-mekânsal bellek, MS hastalarında sıklıkla etkilenen bilişsel alanlardan biridir [138, 143]. MS'li bireylerin görsel bellek tanıma ve serbest hatırlama testlerinde sağlıklı kontrol gruplarına göre daha düşük puanlar aldıkları gözlemlenmektedir [150]. Bunun yanı sıra, görsel-mekânsal algılamada da bozulmalar bildirilmiştir [151]. Bu bozulmanın, yürütücü işlevler üzerinde etkisi göz önünde bulundurulduğunda, MS hastalarının araç ya da iş kazalarına daha yatkın olabilecekleri akılda tutulmalıdır [152]. Araştırmalar hem sözel hem de görsel belleği değerlendiren testlerle, görsel bellekle ilgili kayıt ve depolama süreçlerinde bozulmaların ortaya çıktığını göstermektedir [150]. Görsel-mekânsal işlevlerdeki bozulmanın, özellikle organizasyon ve planlama becerilerindeki yetersizlikle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [153]. Ayrıca, görsel reaksiyon zamanındaki gerileme, uzun süreli takiplerde belirginleşmiş ve görsel-mekânsal işlev bozukluklarının, genel bilişsel bozulmanın ötesinde, demiyelinizasyonun dorsal yolda ("nerede yolu") yer almasına bağlı olduğu düşünülmektedir [151].

Görsel-mekânsal işlevleri değerlendirmede en sık kullanılan testler arasında Kısa Görsel-Uzamsal Bellek Testi (BVMT-R), Uzamsal Geri Çağırma Testi (10/36 Spatial Recall Test), Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi, Yüz Sembol Testi, Benton Yüz Tanıma Testi ve Görsel Bellek Testi bulunmaktadır [154-158]. Bu testler, görsel-mekânsal bellek ve algıyı, dikkat ve yönelim gibi bilişsel işlevleri ölçerken, aynı zamanda sağ pariyetal lob ve frontal bölgelerle ilişkili işlevsellik hakkında bilgi vermektedir.

2.2.5. Bilişsel Fonksiyon ve Fiziksel Engellilik Arasındaki İlişki

MS'te bilişsel etkilenme, hastalığın erken dönemlerinde bile görülebmesine rağmen, progresif MS'te sıklığı ve şiddeti artmaktadır [159]. Longitudinal bir çalışmada, 10 yıl içinde bilişsel bozukluk oranının %25'ten %56'ya yükseldiği gösterilmiştir [160]. Çalışmalar, engellilik düzeyi ve hastalık süresinin bilişsel

bozuklukla ilişkili olduğunu belirtse de bu ilişkiyi doğrulamayan yayınlar da mevcuttur [161, 162].

Zaman, MS'nin doğasında önemli bir belirleyicidir. Erken dönemde bilişsel testlerin EDSS ile ilişkisiz olduğu görülse de 5-8 yıl izlemde bilgi işleme hızı ve görsel-mekânsal işlevlerinin EDSS skoruyla bağlantılı olduğu saptanmıştır [163]. Sözel bellek, görsel-mekânsal bellek ve bilgi işleme hızının progresyonu tahmin etmede rol oynadığı bildirilmiştir [4].

Bilişsel performans ile engellilik arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, EDSS skorunun artışıyla bilişsel testlerdeki bozulmanın ilişkili olduğu gösterilmiştir [162]. SDMT ve CVLT-II puan düşüşlerinin EDSS artışıyla bağlantılı olduğu vurgulanmıştır [164]. Ayrıca, 9-Delik Çubuk Testi (9- Hole Peg Test; 9-HPT), Zamanlı 25 Adım Yürüme Testi (Timed 25 Foot Walk Test; T25FWT) gibi işlevsel testlerle bilişsel performans arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır [165]. Örneğin, SDMT puanlarının yürüme hızıyla ilişkili olduğu, ancak sözel ve görsel belleğin yürüme ile bağlantılı olmadığı belirtilmiştir [166].

MS hastalarında, yürüme gibi bir motor göreve eşzamanlı olarak bir zihinsel görevin eklenmesi performansta %50'den fazla bir düşüşe neden olabilmektedir [167]. Bu etkinin sağlıklı bireylerde gözlenmediği belirtilmiştir. Ancak, bilişsel görevlerin hangi gruplarda kullanılacağı konusunda net bir uzlaşma henüz sağlanamamıştır. Meta-analizler, farklı bilişsel görevlerin yürüyüş hızını belirgin şekilde etkilediğini ortaya koymaktadır [167].

Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale-EDSS)

EDSS, MS hastalarında engellilik düzeyini ve hastalık progresyonunu değerlendirmek için kullanılan standart bir ölçektir [168]. MS hastalarında klinik karar süreçlerinde, tedavi etkinliğini değerlendirmede ve hastalık progresyonunu izlemekte kullanılan temel bir skaladır. Ölçek, hastalığın MSS üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla fonksiyonel sistem skorları üzerinden sekiz farklı nörolojik alanı muayeneye dayanarak (motor, serebellar, beyin sapı, duysal, görsel, mesane/bağırsak, mental ve diğer) incelemektedir [168]. EDSS, bu sistemlerdeki

disfonksiyonun derecesini belirledikten sonra, yürüme yeteneği başta olmak üzere fiziksel bağımsızlık düzeyini de göz önünde bulundurarak 0'dan 10'a kadar puanlanmaktadır [168]. EDSS'nin alt puanları (0-4), nörolojik muayene ile tespit edilen bozukluklara odaklanırken, orta puanlar (4-6) yürüyüş yeteneğiyle, daha yüksek puanlar (>6) ise hastanın bağımlılığıyla ilişkilidir [168].

EDSS puanları ve kategorileri şu şekilde sınıflandırılmaktadır [168]:

- 0: Nörolojik muayene tamamen normaldir.
- 1.0- 4.5: Hasta yürüyüş yeteneğini büyük ölçüde korur. Bu aralık, nörolojik sistemlerdeki minimalden orta düzeye kadar olan disfonksiyonları yansıtır.
- 5.0- 5.5: Hasta yürüme mesafesi kısıtlıdır ancak yardımsız yürüyebilir.
- 6.0- 7.5: Yardımcı cihazlara (örneğin baston, yürüteç) ihtiyaç duyularak kısa mesafelerde yürünebilir.
- 8.0- 9.5: Hasta yürüyemez ve günlük yaşam aktivitelerinde tam bağımlı hale gelir.
- 10.0: MS'e bağlı nedenlerden yaşam kaybı gerçekleşmiştir.

EDSS'nin en önemli özelliklerinden biri, yürüme yeteneğini değerlendirmede öne çıkan bir parametre olmasıdır [168]. Bununla birlikte, üst ekstremité işlevlerini değerlendiren 9-HPT, alt ekstremité işlevlerini ölçen T25FWT ve bilişsel işlevler için PASAT'ın kullanıldığı Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit Skoru (Multipl Sclerosis Functional Composite; MSFC) bataryasıyla birlikte de kullanılabilir.

EDSS ve MSFC, MS hastalığının farklı boyutlarını değerlendirme açısından birbirini tamamlayan ölçeklerdir [169]. EDSS, hastalığın fiziksel engellilik düzeyine odaklanırken, MSFC motor ve bilişsel işlevlerdeki değişimleri daha geniş bir perspektifle göstermektedir. Bu nedenle, özellikle klinik çalışmalarda ve hastalık progresyonunun detaylı bir şekilde izlenmesinde iki aracın birlikte kullanımı önerilmektedir [169]. Ayrıca, MSFC'nin EDSS'nin eksik kaldığı üst ekstremité fonksiyonları ve bilişsel performans gibi alanlarda daha fazla bilgi sunduğu, EDSS'nin

ise sonuçların klinik anlamını daha kolay anlaşılır hale getirdiği vurgulanmaktadır [169].

2.2.6. Bilişsel Bataryalar

MS hastalarında bilişsel işlevler ve fiziksel yakınmalar, hastaların kliniği birbiriyle sıkı bir ilişki içerisinde. Buradan yola çıkarak hastaların takibinde kullanılmak üzere içerisinde hem bilişsel fonksiyonların hem de fiziksel yeterliliğin değerlendirildiği kompakt bataryalar oluşturulmuştur.

Rutin klinik uygulamalarda bilişsel değerlendirmeler genellikle ihmal edilmektedir. Bunun temel nedenleri arasında nöropsikolojik testlerin zaman alıcı olması, özel eğitilmiş personel gerektirmesi ve klinik pratiğe entegrasyonunun zorlukları bulunmaktadır. Oysa bilişsel bozulmaların etkin şekilde saptanması, güvenilir ve kolay uygulanabilir araçlarla mümkün olup hastaların tanı ve tedavi süreçlerini daha iyi hale getirmektedir.

2.2.6.1. Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit Skoru (Multipl Sclerosis Functional Composite; MSFC)

MSFC bataryasında üst ekstremité işlevleri 9-HPT, alt ekstremité işlevleri T25FW ve bilişsel işlevler PASAT ile test edilmektedir [170].

9-HPT

Bu test, üst ekstremité motor fonksiyonlarını ve el-göz koordinasyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılan standart bir testtir [170]. Her iki el için ayrı ayrı uygulanmaktadır. Performans süresi ne kadar kısa ise motor fonksiyonun o kadar iyi

olduğu kabul edilir [170]. Bu test, motor fonksiyonlardaki yavaşlama veya bozulmayı niceliksel olarak değerlendirmek için kullanılmaktadır [170].

T25FW

Bu test, alt ekstremite fonksiyonlarını ve yürüme hızını değerlendirmek için kullanılan kısa ve pratik bir yöntemdir. Daha kısa süreler, daha iyi motor performansı olarak değerlendirilmektedir [170].

PASAT

PASAT, MS hastalarında bilgi işleme hızı, dikkat, konsantrasyon ve çalışma belleğini değerlendirmek için kullanılan bir nöropsikolojik testtir [170]. Sunulan sayıların hızı, bilgi işleme kapasitesinin daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Hastanın verdiği doğru yanıt sayısı kaydedilir ve bu sonuç, dikkat ve bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde önemli bir gösterge olarak kullanılır. PASAT, MS hastalarında bilişsel bozuklukların erken dönemde tespit edilmesi ve tedavi süreçlerinin izlenmesi açısından değerli bir ölçüm yöntemidir [170].

2.2.7. Bilişsel Rezerv ve MS arasındaki ilişki

Bilişsel rezerv (BR) kavramı, ilk olarak sağlıklı yaşlı bireylerde Alzheimer hastalarına özgü patolojik bulguların görülmesiyle ortaya atılmıştır [171]. Beyin rezervi ve bilişsel rezerv, altta yatan beyin patolojisi ile klinik belirtiler arasındaki zayıf korelasyonu açıklamak için geliştirilmiştir [171]. Rezerv, beynin patolojik süreçlere karşı esneklik mekanizmalarını ifade etmekte olup hastalığın neden olduğu yapısal hasarlara rağmen bireyin bilişsel performansındaki değişkenliği belirlemektedir [171].

Beyin rezervi, beynin yapısal özelliklerine bağlı pasif bir kapasite biçimi olarak tanımlanmaktadır [172]. Daha fazla beyin rezervine sahip bireylerin hastalık süreçleriyle daha iyi başa çıktığı, bu durumun beyin hacmi veya sinaptik yoğunlukla ilişkili olduğu gösterilmiştir [172]. Bilişsel rezerv ise aktif bir mekanizma olup bilişsel süreçleri içermektedir [173]. Daha yüksek eğitim düzeyi, mesleki başarı, sosyal aktivite gibi faktörler, BR'yi artırmaktadır [173]. BR, beyin rezervinden bağımsızdır ve işlevsel beyin ağlarının fizyolojik sağlamlığını temsil etmektedir [173].

BR, Alzheimer hastalığında tanımlanmış olmasına rağmen, MS alanında yapılan az sayıda çalışmada da bilişsel işlevler üzerindeki koruyucu rolü vurgulanmıştır [174]. MS'te BR'nin, özellikle bilgi işleme hızı başta olmak üzere bilişsel işlevlere olumlu etkisi gösterilmiş, bunun global ve fokal beyin atrofi üzerindeki koruyucu etkileri de başka çalışmalarla desteklenmiştir [174]. Entelektüel kapasite ve eğitim yılı gibi faktörlerin, BR'nin önemli belirleyicileri olduğu belirtilmiştir [174].

Bilişsel rezervi değerlendirmek için "Bilişsel Rezerv İndeks Soru Formu" ve "Bilişsel Rezerv Ölçeği" gibi araçlar kullanılmaktadır [175, 176]. Ayrıca eğitim düzeyi, mesleki faaliyetler, fiziksel egzersiz ve sosyal aktivite gibi yaşam tarzı faktörleri de BR'yi etkileyen parametrelerdir [175]. BR'nin, MS hastalarında bilişsel durum ve fiziksel engellilik arasındaki ilişkiyi anlamada önemli bir rol oynayabileceği ve hastalar arası bilişsel farklılıkların açıklanmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir [175].

Sonuç olarak, BR, MS hastalarında bilişsel işlevler ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek ve tedavi yaklaşımlarına ışık tutabilecek önemli bir kavramdır.

2.2.7.1. Nörogörüntüleme ve Bilişsel Rezerv Arasındaki İlişki

MRG, MS tanı ve ayırıcı tanısındaki öneminin yanı sıra, bilişsel etkilenmenin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Beyaz cevher T2 lezyon yükü ve bilişsel performans arasındaki ilişki, MRG'nin bilişsel bozuklukların prediktörü olarak potansiyelini ortaya koymuştur [177]. Beyaz cevher lezyonları, özellikle stratejik kesintiler nedeniyle bilişsel etkilenmeye yol açabilmektedir [177]. Gri cevherle bilişsel işlevler arasındaki ilişki de önemlidir, çünkü talamus ve hipokampus gibi derin gri cevher yapılarındaki atrofiler bilişsel performansı etkileyebilmektedir [177]. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, beyaz cevherin normal görüldüğü bölgelerde bile bilişsel işlevlerin etkilendiğini göstermektedir [177].

Bilişsel performans ile MRG'deki yapısal değişiklikler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda bilgi işleme hızındaki değişimi etkileyen faktörler arasında yaş, EDSS, SDMT, global beyin volümü ve T2 lezyon volümü yer alırken, 10 yıllık bilişsel performansı etkileyen faktörler arasında EDSS, gri cevher volümü ve T2 lezyon yükü öne çıkmaktadır [178]. Bu veriler, gri cevher ve global beyin volümünün bilişsel

işlevler üzerinde etkili olduğunu ve uzun vadede gri cevher volümünün daha belirgin bir rol oynadığını göstermektedir [178, 179]. Ayrıca, bilgi işleme hızı ve verbal bellek ile prefrontal, pariyetal, temporal ve insular korteksteki gri cevher volümü arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır [179].

Yapılan çalışmalar, bilişsel işlevler üzerine etkili olan diğer faktörlerin gri cevher volümü, talamus ve hipokampus gibi derin gri cevher yapılarındaki atrofiler olduğunu göstermektedir [8, 180]. MS’te erken dönemde bilişsel etkilenme genellikle kompensasyon mekanizmalarıyla gizlense de hastalığın ilerleyen dönemlerinde bu etkilenmeler daha belirgin hale gelmektedir [8].

2.2.7.2. Talamus ve Bilişsel Fonksiyon

Anatomik olarak talamus; lateral nükleer grup, medial nükleer grup, anterior nükleer grup, orta hattaki talamik nükleuslar, retiküler nükleus ve intralaminar nükleer yapılardan oluşmaktadır [180]. Fonksiyonel olarak ise üç ana gruba ayrılır. Bunlar; birincil (iletişim) nükleuslar, ilişkilendirme nükleusları, orta hattaki ve intralaminar nükleuslardır [181]. Talamus, bir iletim ve entegrasyon merkezi olarak önemli işlevlere sahip olup, bir dizi talamokortikal devrede rol alarak bilişsel süreçlerin (örneğin dikkat, bilgi işleme hızı ve bellek) gerçekleştirilmesine katkıda bulunmaktadır [182].

Talamusun lateral nükleer grubunun bir parçası olan pulvinar nükleusları, dikkatle ilgili bilişsel süreçlerde önemli bir rol oynar [183]. Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme sırasında artmış glikoz alımı ile bu nükleusların dikkatli seçimle ilgili aktivitelerde görev aldığı gösterilmiştir [184]. Anterior talamik nükleus, hipokampusa giden bağlantılarla içerik ve bağlamsal bilgi kodlaması, hatırlama süreçlerine katkı sağlamaktadır [185]. Medial dorsal talamik nükleus, prefrontal korteks ve limbik sistemle olan bağlantıları aracılığıyla yürütücü işlevleri, stratejik bellek geri çağırma ve aşinalık süreçlerini düzenlemektedir [185]. İntralaminar ve orta hattaki talamik nükleuslar, pariyetal lobla olan bağlantıları aracılığıyla dikkat, farkındalık ve bilgilerin işlenmesi için gereken kortikal bölgelerin aktive edilmesinde yer almaktadır [185]. Ayrıca, talamokortikal beyaz madde

yollarının bozulmasının, sözel bellek gibi bilişsel alanlarda ters orantılı bir şekilde korelasyon gösterdiği bulunmuştur [186]

2.2.7.2.1. Talamus ve MS

MS hastalarında spesifik beyin bölgelerindeki atrofilerin, toplam beyin volüm kaybından daha anlamlı olabileceği ve klinik parametrelerle daha fazla ilişkili olduğu bilinmektedir [186]. Birçok çalışmada, gri cevherin atrofisinin beyaz cevhere göre daha hızlı ilerlediği ve bu değişikliklerin klinik parametrelerle daha güçlü bir korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur [186, 187]. Özellikle talamus, neokorteks, hipokampus ve genel atrofiler gibi derin gri cevher yapılarına ilişkin klinik önemin vurgulandığı çalışmalarda, bu yapılarla bilişsel performans arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [186, 187]. Ancak, talamik patolojinin tek başına değerlendirilmesi, her zaman yeterli olmayabilir. Beyin, geniş bir kortikal ve subkortikal bağlantı ağına sahip olup MS'teki talamik atrofi, talamustan çıkan yolaklarda aksonal hasarın neden olduğu bir retrograd dejenerasyon süreci olarak değerlendirilmektedir [188]. Ayrıca, talamustaki nöronların transsinaptik deafferasyona bağlı olarak dejenerasyona uğraması da söz konusudur. Talamus, retrograd dejenerasyona karşı oldukça hassas bir yapı olduğundan, gri cevherdeki anormallikler ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki beyaz cevhere göre daha karmaşıktır [188].

Talamus lezyonlarını tespit etmek için kullanılan T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler, gri madde bölgelerinde, beyaz maddeye kıyasla daha düşük hassasiyet gösterir çünkü her iki bölge arasında yapısal farklılıklar ve enflamatuvar yanıtlar farklıdır [189]. Talamus lezyonları genellikle kortikal lezyonlara göre daha belirgin olup, talamusta daha yüksek bir miyelin yoğunluğu bulunması nedeniyle daha kolay tespit edilebilmektedir [188]. Talamus lezyonları, subependimal ve perivasküler olmak üzere iki şekilde görülür ve MS hastalarının %42-97'sinde tespit edilmektedir [9, 190]. Talamusla ilgili yapılan görüntüleme araştırmalarının çoğu, volümetrik değerlendirmeye (örneğin, T1 veya T2 ağırlıklı görüntüleme, ultra yüksek alan görüntüleme) ve talamus bütünlüğünün genel ölçümlerine (örneğin, duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), difüzyon tensör görüntüleme (DTI)) odaklanmaktadır [190].

Görüntüleme çalışmaları, talamus atrofinin MS'deki nörodejeneratif süreci izlemekte önemli bir araç olabileceğini göstermektedir. Erken dönemde yapılan MRG çalışmaları hem talamus hacminde bir azalma hem de talamusta N-asetilaspartat (NAA) konsantrasyonunda düşüş olduğunu ortaya koymuştur [6]. Bu bulgular, talamus atrofinin nöroaksonal kayıp ve işlev bozukluğunun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir [6]. Ayrıca, DTI gibi gelişmiş yöntemler, beyaz madde lezyonlarının talamus atrofindeki rolünü vurgulamaktadır [9]. Talamustaki demiyelinizasyon ve demir birikimi de bu süreci hızlandıran faktörler arasında yer almaktadır [191].

Talamus atrofinin MS'in erken dönemlerinde bile gözlemlenmesi, bu yapının hastalığın genel patolojik seyrini yansıtan ve nörodejenerasyonun izlenmesinde önemli bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, talamus hacmindeki azalma, MS'in hem fiziksel hem de bilişsel etkileriyle güçlü bir korelasyon göstermektedir [188]. Bu bağlamda talamus atrofinin, MS'teki nörodejeneratif değişiklikleri izlemek ve hastalığın seyrini takip etmek için potansiyel olarak değerli bir MRG metriği olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir. Ancak, MS'teki nörodejenerasyonu daha hassas bir şekilde değerlendirebilmek için bu ölçümün doğrulanması ve geliştirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, talamus atrofi, MS'in klinik seyrini ve patolojisini yansıtan önemli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken dönemde bile görülebilen bu atrofi, hastalığın uzun dönemli etkilerini izlemek için potansiyel bir gösterge sunmaktadır. Talamus hacmindeki değişikliklerin, MS'in farklı klinik alt gruplarında ve hastalık evrelerinde incelenmesi, bu yapıyı nörodejenerasyonun izlenmesinde daha kapsamlı bir ölçüm aracı olarak kullanmayı mümkün kılabilir. Talamus hacmindeki değişikliklerin, hastalığın seyrine ve nörolojik kayıpların prognozuna dair daha fazla bilgi sunması beklenmektedir.

2.3. Sanal Gerçeklik

SG, bireylerin duyuşal-motor ya da bilişsel aktiviteleri dijital olarak oluşturulan bir dünyada gerçekleştirebilmesini sağlamaktadır. Bu ortamlar, standartlaştırılmış ve tekrarlanabilir test koşulları sunarken kullanıcıların 3 boyutlu bir ortamda objelerle

etkileşime geçebileceği ve gerçek dünyanın belirli yönlerini simüle eden yenilikçi bir platform sunmaktadır [192]. SG tabanlı değerlendirmeler, klinik veya laboratuvar ortamında standart ve tekrarlanabilir görev talepleri oluştururken, görev performansını otomatik olarak kaydedebilme avantajına sahiptir. SG ortamları, immersif (tam daldırma) veya non-immersif (tam daldırma olmayan) olarak tasarlanabilir [193]. İmmersif SG sistemleri, kullanıcıya gerçeklik hissi vererek, simüle edilen ortamda var olduklarını hissetmelerini sağlamaktadır [193]. Non-immersif SG sistemlerinde ise kullanıcılar, görevleri tamamlamak için fare kullanarak hedef nesnelere seçip hareket ettirmektedirler [193].

SG, inme, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve beyin hasarı gibi klinik popülasyonlarda bilişsel değerlendirme ve rehabilitasyonda başarıyla uygulanmıştır [192]. Örneğin, frontal lob lezyonları olan bireylerin yürütücü işlevlerini değerlendirmek için kullanılan bir SG testinde, bu bireylerin planlama, yaratıcı düşünme ve uyumsal düşünme gibi bilişsel alanlarda belirgin bozukluklar gösterdiği bulunmuştur [192].

Son yıllarda, SG'nin MS hastalarında işlevsel kognisyonu değerlendirmedeki kullanımı araştırılmaya başlanmıştır [193]. Örneğin, Urban DailyCog adlı non-immersif bir SG değerlendirme aracı, MS hastalarında dikkat eksikliklerini tespit etmek amacıyla tasarlanmıştır [193]. Bu çalışmada, 30 MS hastası ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine göre eşleştirilmiş 22 sağlıklı birey değerlendirilmiştir. Urban DailyCog, üç farklı kognitif görev içermektedir:

- Basit tepki süresi görevi: Katılımcılar, trafik ışığının kırmızıdan yeşile döndüğünde fare ile sol tıklama yaparlar.
- Seçici dikkat ve inhibisyon görevi: Katılımcılar, bir mağazadan çıkan mavi şapkalı bir çocuğu gördüklerinde fare ile sağ tıklama yaparlar, ancak diğer dikkat dağıtıcı unsurları göz ardı ederler.
- Bölünmüş dikkat görevi: Katılımcılar aynı anda hem yeşil trafik ışığını hem de mavi şapkalı çocuğu takip ederler.

Bu test sonucunda, MS hastalarının %80'inde kognitif bozukluklar tespit edilmiştir

[193]. Geleneksel nöropsikolojik değerlendirmede ise, bilgi işleme hızı ve yürütücü işlevlerde bozukluk oranı sırasıyla %75 ve %70 olarak saptanmıştır [193].

Başka bir immersif SG değerlendirme aracı olan *Picture Interpretation Test 360°*, MS hastalarında görsel keşif ve sahne yorumlama becerilerini ölçmektedir [192]. Katılımcılar, sınırlı bir süre içinde bir sahneyi (örneğin, korkmuş kızlar, yerde bir şey arayan bir çocuk ve mobilyaların arkasında saklanan bir fare) yorumlamaları istenmektedir. Çalışmada MS hastalarının, sahneyi yorumlamak için daha uzun süre harcadığı ve sahneyi doğru şekilde yorumlamadan önce daha fazla sahne ögesi bildirdiği görülmüştür [192].

Sürücülük, bağımsız yaşam için önemli bir etkinliktir ve SG'de sıklıkla kullanılan bir senaryodur [193]. Örneğin, bir sürüş simülatörü görevinde, katılımcılar sanal bir otoyolda belirli bir hızda araç sürerken aynı anda radyodan gelen bilgileri takip etmek ve ülkelerin adlarını saymak gibi bölünmüş dikkat gerektiren görevler yapmışlardır [193]. MS hastalarının %52'si bu sürüş simülasyonu görevinde başarısız olmuş ve bu bireylerin standart nöropsikolojik değerlendirmelerde de kognitif bozuklukları olduğu gösterilmiştir [193].

SG değerlendirmeleri, MS hastalarında kognitif bozuklukları tespit etmek için gerçek dünyayı simüle eden, standartlaştırılmış ve tekrarlanabilir bir ortam sunar. Bu değerlendirme yöntemleri, aynı zamanda yaş, cinsiyet ve diğer klinik özelliklere göre uyarlanabilir ve longitudinal takip için önemli bir araç sağlamaktadır. Ayrıca, SG değerlendirmelerinin evde denetimsiz bir şekilde uygulanabilmesi, nöropsikologlara erişim sorunlarını azaltma ve seyahat yüklerini ortadan kaldırma potansiyeline sahiptir. Ancak, immersif ortamların neden olabileceği hareket hastalığı gibi yan etkiler veya görsel, motor ve vestibüler fonksiyon bozuklukları gibi diğer engellilik alanlarının değerlendirme sonuçlarını etkileyebileceği unutulmamalıdır.

SG teknolojileri, MS hastalarında kognitif bozuklukları daha gerçekçi senaryolarla değerlendirme ve bireyselleştirilmiş rehabilitasyon programlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilecek umut verici bir yöntemdir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri

1 Şubat 2023 ve 1 Şubat 2024 tarihleri arasında Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama Eğitim ve Araştırma Merkezi (SUAM) Hastanesi Nöroloji Kliniğine başvuran, 2017 McDonald tanı kriterlerine göre RRMS tanısı almış ve çalışmaya katılmak için onam veren 20-55 yaşları arasında 32 katılımcı **Hasta Grubuna** alındı. **Kontrol Grubu**, nöroloji kliniğine başka nedenlerden dolayı başvurmuş, bilişsel fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir hastalığı olmayan, Hasta grubuyla benzer yaş ve cins dağılımına sahip 20-55 yaş arası 34 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Hastalar için çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

- 20-55 yaş aralığında ve revize edilmiş McDonald 2017 kriterlerine göre RRMS tanısı almış olmak,
- Son 5 yıl içerisinde tanı almış olmak,
- Günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek kognitif hasarın olmaması,
- Birinci veya ikinci basamak immün sistem düzenleyici tedavi alıyor olmak,
- MSS'yi etkileyen başka bir hastalığının olmaması,

Hastalar için çalışmadan dışlama kriterleri;

- 20 yaş altı ve 55 yaş üstü olmak,
- PPMS, SPMS, RİS ve KİS tanısı almış olmak,
- Başka nörodejeneratif hastalık tanısı (Demans, Parkinson hastalığı vb.) almış olmak,
- İnme geçirmiş olmak,
- Çalışmaya katılmaya onam vermemiş olmak,
- SG testlerini yapmasını engelleyecek görsel, işitsel, okülomotor, motor kaybın olması,
- Mini Mental Durum Testinde (MMDT) 25 puan (maksimum 30 puan alınabilir) altında almış olmak

olarak belirlendi.

3.1.1. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Katılımcıların tümünün ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve eğitim yılı verileri kaydedildi.

Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeğinin Türkçe versiyonu (Montreal Cognitive Assessment Scale; MoCA-TR) katılımcıların tümüne uygulandı. Hasta grubunun hastalık süresi, varsa eşlik eden diğer hastalıklar, hastalığına yönelik kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hastalara *Sembol Sayı Modaliteler Testi (Symbol Digit Modalities Test; SDMT)*, *Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale, EDSS)*, *9-Delik Çubuk Testi (9- Hole Peg Test; 9-HPT)*, *Zamanlı 25 Adım Yürüme Testi (Timed 25 Foot Walk Test; T25FWT)*, *Aralıklı Sesli Seri Toplama Testi (Paced Auditory Serial Addition Test; PASAT)* bataryası uygulandı. *Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit Skoru (Multipl Sclerosis Functional Composite; MSFC)* hesaplandı.

3.1.1.1. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeğinin Türkçe versiyonu

MoCA testi, hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Türkçe versiyonu valide edilmiştir [194]. MoCA-TR bire bir oturum şeklinde uygulandı. Uygulamada; saat çizme, küp kopyalama gibi görsel-uzamsal görevler, dikkat ve işitsel kısa süreli bellek için sayı ve harf dizileri, kelime hatırlama, soyutlama (benzerlik bulma), dil (isimlendirme ve cümle tekrarı) ve oryantasyon soruları soruldu. Katılımcılara her görev için açık talimatlar verildi ve verilen cevaplar toplam 30 puan üzerinden puanlandı. (Ek A)

3.1.1.2. Sembol Sayı Modaliteler Testi

SDMT, bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde özellikle bilgi işleme hızı, uzun süreli dikkat, görsel hafıza ve hızlı işlem becerilerini test etmek için kullanılan bir testtir [140]. SDMT'in yazılı versiyonu (kâğıt-kalem) kullanıldı. Hastalara üst kısımda yer alan bir anahtar yardımıyla, belirli sembollerin karşılık geldiği sayıları eşleştirmesi istendi. Anahtar bölümünde her sembole karşılık gelen bir rakam (1-9) bulunmaktaydı. Test formunun alt kısmında ise bu sembollerin rastgele sıralandığı bir dizi yer almakta ve hastalardan, bu sembollerin altına uygun rakamları mümkün

olduğunca hızlı ve doğru şekilde yazmaları belirtildi. Test öncesinde hastalara bu açıklamalar kısa bir alıştırma üzerinde yapıldıktan sonra esas test süresi başlatıldı. Hastalardan 90 saniye boyunca mümkün olduğunca fazla sembol-rakam eşleştirmesi yapılması istendi. Süre sonunda doğru yanıt sayıları puan olarak kaydedildi. (Ek B)

3.1.1.3. Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği

MS’de engelliliği ölçme yöntemi olarak John F. Kurtzke tarafından geliştirilen bu ölçek, bir klinisyen tarafından yapılan nörolojik muayeneye dayanır [168]. EDSS skoru motor, serebellar, beyin sapı, duysal, görsel, mesane/bağırsak, mental ve diğer kategorileri içeren muayeneler sonunda hesaplandı. Her bir alana ait bulguların şiddetine göre puanlama yapılarak toplam EDSS skoru elde edildi. (Ek C)

3.1.1.4. 9-Delik Çubuk Testi

Parmak becerisini ölçmek için kullanılan 9-HPT testinde hastalardan ilk olarak baskın olan eliyle önüne yerleştirilen platformdaki 9 çubuğu sırayla platform üzerindeki 9 delikli yuvaya yerleştirmesi ve tüm çubuklar yerleştirildikten sonra aynı şekilde çıkarılarak başlangıç konumuna geri bırakılması istendi. Daha sonra aynı işlem baskın olmayan el ile tekrarlandı. Çubukların yerleştirilip çıkarılma süresi tutulup kaydedildi. Ardından her iki elin ortalaması alındı. (Ek D)

3.1.1.5. 25 Adım Yürüme Testi

Alt ekstremite becerilerini ve ambulasyonu değerlendirmek için yapılan T25FW’de hastalara nöroloji servisinde 8 metre uzunluğundaki düz bir alan üzerinde yürümesi söylendi. Hastalar mümkün olan en hızlı şekilde bu mesafeyi yürütüldü. Ölçüm iki kez tekrarlanıp sürelerin ortalaması alındı. (Ek E)

3.1.1.6. Aralıklı Sesli Seri Toplama Testi

Çalışma belleği, dikkati sürdürme becerisi ve bilgi işleme hızını ölçen PASAT sırasında hastalara 3 saniyede bir, ardışık sayılar sesli olarak sunuldu. Hastalardan her yeni duydukları sayıyı, bir önceki sayı ile toplayarak sonucu yüksek sesle söylemeleri istendi. Test boyunca yalnızca son iki sayının toplanması gerektiği vurgulandı. Uygulamadan önce hastalar, her biri 10 sayı içeren 3 deneme turu ile alıştırma yaptıktan sonra 60 sayıdan oluşan esas teste geçildi. PASAT’ ta başarı, toplam doğru

yanıt sayısına göre değerlendirildi. (Ek F)

3.1.1.7. Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit Skoru

MSFC, PASAT, 9-HPT ve T25FW testlerinden elde edilen sonuçlar kullanılarak hesaplandı. Her test için ayrı ayrı z-skorları hesaplandı ve bu üç z-skorunun ortalaması alınarak katılımcıların MSFC batarya skorları oluşturuldu.

3.1.1.8. Radyolojik Değerlendirme

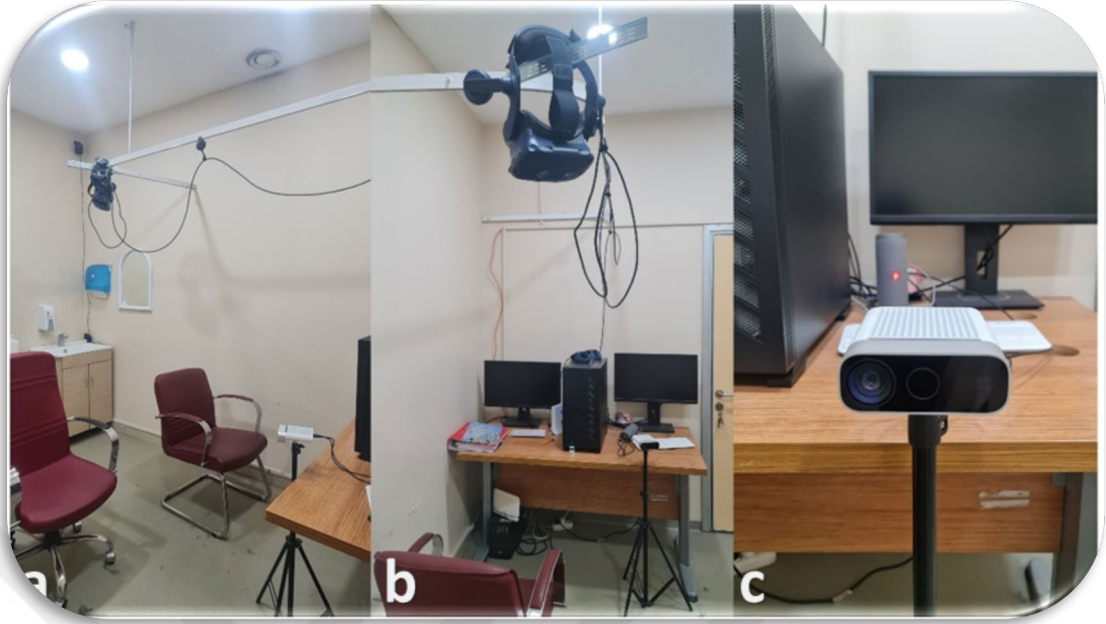
Hasta grubundaki katılımcıların son 6-9 ay içerisinde çekilmiş ve görüntüleme sisteminde kayıtlı bulunan kranial ve spinal manyetik rezonans görüntüleme bulguları iki ayrı hekim tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirmede T2 lezyon yükü, lezyon dağılımı (juktakortikal /kortikal, periventriküler, infratentorial, spinal) ve lezyon sayısı kaydedildi.

Talamus hacminin hesaplanması için beyin manyetik rezonans görüntülemesinde segmentasyon yani görüntünün bileşenlerine ayrılması işlemi uygulandı. Segmentasyon, yoğunluk normalleştirme ve hareket düzeltme işlemleri T1 ağırlıklı görüntüler üzerinde gerçekleştirildi. Subkortikal segmentasyon için, olasılıksal anatomik öncellere dayalı bir Bayes sınıflandırma yaklaşımını temel alan otomatik segmentasyon algoritmaları kullanıldı. Farklı beyin yapıları tanımlandı. Talamus, olasılıksal bir atlas kullanılarak etiketlendi. Talamusun sınır tanımları, freesurfer'ın MNI şablonuyla yüzey tabanlı çakıştırması kullanılarak rafine edildi. Talamusun sağ ve sol bölümleri etiketlenmiş veriden sayılarak hacim hesabı gerçekleştirildi. Hacim milimetre küp cinsinden ifade edildi.

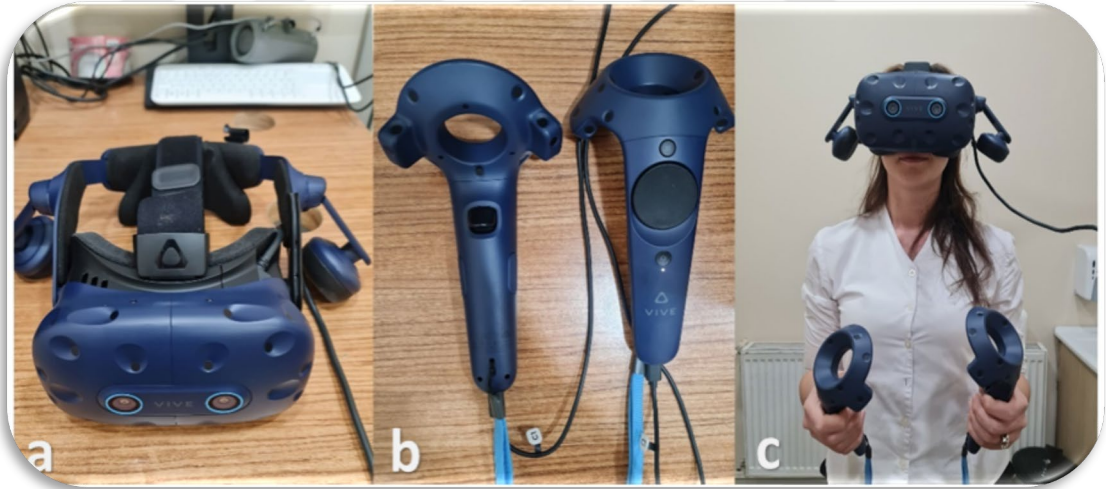
3.2. Sanal Gerçeklik Deneyimi

Katılımcıların bilişsel süreçlerini değerlendirmek için bir Sanal Gerçeklik (SG) değerlendirme aracı olan Nora VRx™ CORE I kullanılmıştır. SG deneyimi nörofizyolog tarafından hastanemiz P0020 numaralı odasında katılımcılara uygulandı. (Şekil 3.1) “Neo Auvra nörodejeneratif hastalıklarda tarama ve izleme aracı” HTC Vive Pro Eye HMD modeli aracılığıyla PC VR üzerinde Nora VRx™ CORE I uygulandı. Çalışmamızda invaziv olmayan bir sanal gerçeklik başlığı, derinlik kamerası, nesnelere ve çevreyle etkileşime geçmek için “HTC Vive”ın iki kumandası

kullanıldı. (Şekil 3.2)



Şekil 3.1: a. Sanal gerçeklik (SG) deneyimi uygulama odası, b. Cihaz, c. SG ortamı yansıtılan monitör



Şekil 3.2: a. Sanal Gerçeklik başlığı, b. HTC Pro Vive kumandası, c. Deneyim sırasında kullanımı

Toplam 45 dk süren Nora VRx™ CORE I iki bölümden oluşmaktadır: (1) SG Alıştırma Aşaması ve (2) SG Hava Trafik Kontrol (ATC) deneyimi. HTC Vive Pro SG başlığı, yerleşik bir Tobii göz izleme özelliği ve 120 Hz göz verisi çıkış frekansına

sahip ekranda çalışmaktadır. Nora VRx™ CORE I deneyimleri, Neo Auvra^(R) Dijital Sağlık ve Biyonik Teknolojileri Inc. tarafından Unreal Engine programı aracılığıyla geliştirilmiştir.

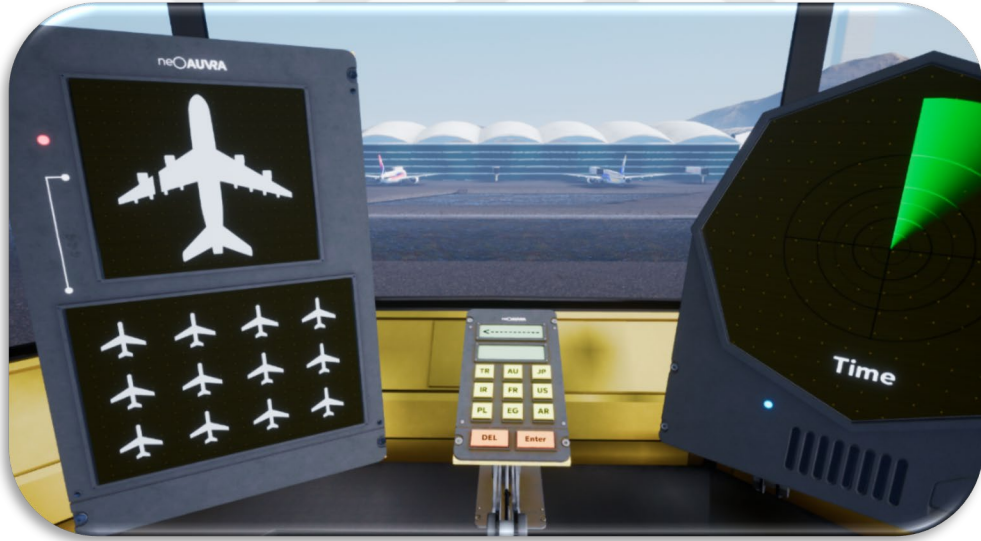
İlk deneyim olan SG Alıştırma Aşaması, katılımcının SG başlığı ve kumandaları kullanımına alışmasının yanı sıra nesnelere ve çevreyle olan etkileşimlere uyum sağlaması amacıyla geliştirilmiştir. Katılımcıların sandalyede oturarak deneyimleyeceği şekilde tasarlanmıştır ve yaklaşık 10-15 dakika sürmektedir. Bu deneyimde herhangi bir kognitif ölçüm alınmamaktadır.

İkinci deneyim olan SG-ATC, benzer şekilde oturma pozisyonunda deneyimlenmektedir ve bilgi işlem hızı, dikkat ve çalışma belleği olmak üzere üç temel bilişsel alanı değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. (Şekil 3.3) Bu deneyimde katılımcılar, bir hava trafik kontrol kulesinde memur rolünü üstlenmektedir ve görevleri, farklı ekranlar üzerinde bilişsel görevler gerçekleştirerek uçakların güvenli iniş-kalkışını sağlamaktır. (Şekil 3.4) SG-ATC deneyimi bir öğrenme aşamasıyla başlar ve esas ölçüm kısmı ile devam eder. Öğrenme aşamasında katılımcılar bilgilendirici metin panelleri aracılığıyla görevler hakkında hem sesli hem yazılı şekilde bilgilendirilmektedir. Öğrenme aşamasından sonra gelen esas ölçüm kısmında değerlendirme dört farklı ekrandaki farklı görevlerden ve artan zorluk seviyelerinden oluşmaktadır. Öğrenme aşamasında katılımcının soruları cevaplanmakta ve görevleri iyi anladığından emin olunmaktadır, öğrenme aşaması sonrasında katılımcıya yardım edilmez ve kendi başında görevleri gerçekleştirmesi beklenir.

Deneyimde katılımcı farklı ekranlarda dört ana görev gerçekleştirir. Görevler gerçekleştirilirken bazen elektrik kesintileri gerçekleşmektedir ve katılımcıdan sağında ve solunda yer alan şalteri kaldırarak elektriği düzenleyip görevlerine öyle devam etmesi beklenir. Aynı zamanda deneyim boyunca tüm ekranlarda her bir aşamada görev zorluğu artmaktadır.



Şekil 3.3: Hava Trafik Kontrol Deneyimi Açılış Ekranı. Katılımcılara kumandaları kullanma, ardından ileri tuşlara basıp öğrenme aşamasında kokpitin tanıtımı, kokpitteki ekranların açılışı, düğmelere basma hakkında bilgi verildi.



Şekil 3.4: Hava Trafik Kontrol kokpiti. Katılımcılara ekrandaki uçakları seçme, hangi sırayla dizildiği, şalterin kullanımı ve kokpitte radara giren uçakları tanımlama öğretildi.

Görev A'da katılımcıdan farklı ülke kodları olan uçaklara yakıt yüzdelerine göre iniş izni vermesi beklenmektedir; bu görev görsel çalışma belleğini ölçer. Görev

B’de katılımcı ekrana yansıtılan iki sayıyı karşılaştırarak düşük olan değeri seçmelidir. Görev C’de görsel-mekânsal (vizyospasyal) çalışma belleği ölçülür ve katılımcıdan radardaki uçak pozisyonlarını gözlemleyerek konumu sabit kalan uçağı tespit etmesi beklenir. Son olarak Görev D’de katılımcının ekranın üzerinde gösterilen hedef uçağın aynısını aşağıdaki diğer uçaklar arasından seçmesi gerekmektedir. Bu görev görsel dikkat ve tarama becerisini ölçmeyi hedeflemektedir.

Tüm bu görevlerden hem davranışsal veri hem de göz hareketleri verisinden elde edilen toplamda 11 ham skor mevcuttur. (Tablo 3.1)

Tablo 3.1: Nora VRx™ CORE I Deneyiminden Elde Edilen Skorlar

Skor	İçeriği	Görev
Toplam Deneyim Süresi (TDS)	Katılımcının göreve başladığı andan bitirdiği ana kadar geçen süre.	A, B, C, D
Bilgi İşleme Hızı (BİH)	Her bir görev için görevin başladığı andan ilk fiksasyona kadar geçen süre.	A, B, C, D
Çeldirilebilirlik (Ç)	Görev başladığı andan bittiği ana kadar katılımcıların ortalama ne kadar çeldirici uyarlardan etkilendiği.	D
Vizyospasyal Çalışma Belleği (VÇB)	Vizyospasyal çalışma belleği görevindeki toplam doğru sayısı.	C
Görsel Çalışma Belleği (GÇB)	Görsel çalışma belleği görevindeki toplam doğru sayısı	A
Görevler Arası Geçiş Hızı (GH)	Çeldiriciye verilen yanıt ile göreve verilen yanıt arasında geçen ortalama süre.	C & şalter
Görsel Dikkat Süresi (GDS)	Görsel dikkat görevine odaklı harcanan süre.	D
Görsel Dikkat Doğruluğu (GDD)	Görsel dikkat görevindeki toplam doğru sayısı.	D
Odaklı Zaman Oranı (OZ)	Görevlere fikse olunan sürenin çeldiricilere fikse olan süreye olan oranı.	A, B, C, D
Kontrol Sayısı (KS)	Görsel dikkat görevindeki hedef uyarı kontrol etme sayısı	D

Bu bireysel ham skorlar kullanılarak dört tane toplam bilişsel alan skoru hesaplanmıştır. Bunlar, Toplam Dikkat Skoru (dikkat görevlerine ait skorların toplamı), Toplam Bilgi İşleme Skoru (bilgi işleme görevlerine ait skorların toplamı), Toplam Çalışma Belleği Skoru (çalışma belleği görevlerine ait skorların toplamı) ve

Toplam Deneyim Skoru (deneyimden elde edilen tüm skorların toplamı) olarak sıralanabilir.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi 16.02.2023 tarihli etik kurulundan E-54022451-050.05.04-97012 numaralı karar ile onay alındı. Çalışmaya katılacak her hastadan ve sağlıklı kontrol grubundan çalışmanın amaç ve içeriğini belirten aydınlatılmış onam formu ile onam alındı. (Ek G)

3.4. İstatistik

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (Armonk, NY: IBM Corp, 2020) programıyla yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde dağılımı normal olan sayısal veriler için ortalama, standart sapma, dağılımı normal olmayan sayısal veriler için medyan ve en düşük- en yüksek değerler kullanılmıştır. Kategorik betimleyici istatistikleri n (%) olarak ifade edilmiştir. Sayısal verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırılırken demografik veriler, eğitim düzeyi, SG deneyim ham skorları, MoCA, talamus hacimleri için normal dağılımı olanlar veriler için bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sanal gerçeklik tabanlı bilişsel ölçüm aracından elde edilen skorlar üç ana bilişsel alan altında gruplanarak kompozit (karma) skorlar oluşturulmuştur. Kompozit skorların oluşturulması amacıyla öncelikle z-skoru hesaplanmış, gerekli değişkenler ters kodlanmış ve ardından Dikkat, Çalışma Belleği, Bilgi İşleme ve Toplam kompozit skorlarını oluşturmak üzere ortalamaları alınmıştır. (Tablo 3.2)

Tablo 3.2: Skor Hesaplamaları

CORE I Kompozit Skoru	Hesaplama
Toplam	(Deneyim Süresi + Bilgi İşleme Hızı + Çeldirilebilirlik + Kontrol Sayısı + Odaklı Zaman + Görsel-Mekânsal Çalışma Belleği + Görevler Arası Geçiş Hızı + Sözel Çalışma Belleği + Aritmetik + Görsel Dikkat Menzili + Görsel Dikkat Doğruluğu) /11
Dikkat	(Görsel Dikkat Menzili + Görsel Dikkat Doğruluğu + Çeldirilebilirlik + Kontrol Sayısı + Odaklı Zaman) /5
Çalışma Belleği	(Görsel-Mekânsal Çalışma Belleği + Görevler Arası Geçiş Hızı + Sözel Çalışma Belleği) /3
Bilgi İşleme	(Deneyim Süresi + Bilgi İşleme Hızı + Aritmetik) /3

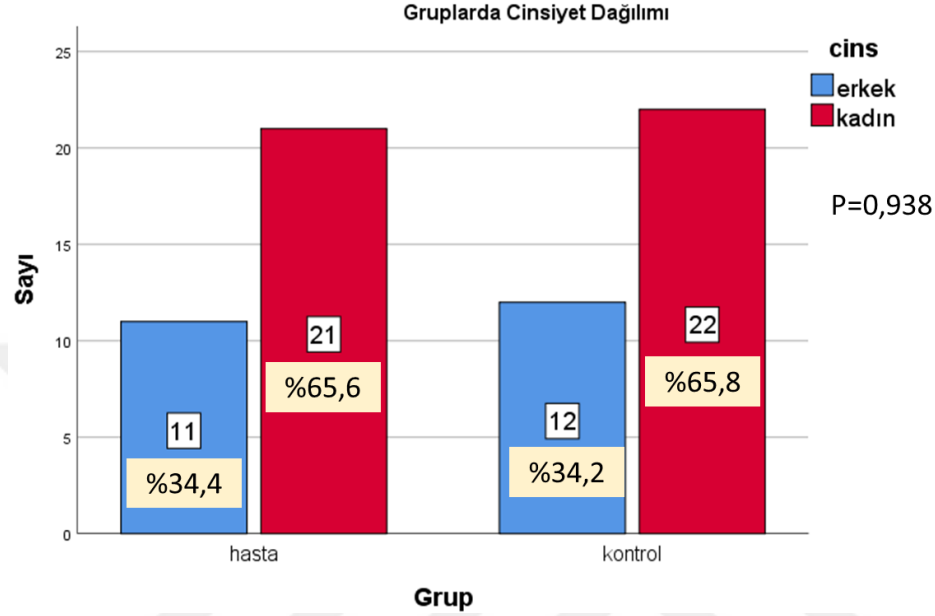
Hasta ve Kontrol Gruplarının kompozit skorları tek faktörlü kovaryans testi ile karşılaştırılmıştır. Analize Eğitim eş değişken olarak dâhil edilmiştir. Tüm kompozit skorlar için analiz tekrarlanmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Hasta Grubunun bilişsel skorları ile MSFC batarya, toplam beyin lezyon yükü, EDSS, MoCA, 25 adım yürüme testi, PASAT, SDMT ve talamus hacmi arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile incelenmiştir. Korelasyon analizinde elde edilen p değerleri, çoklu karşılaştırmalardan kaynaklanan hata oranını kontrol etmek amacıyla False Discovery Rate (FDR) düzeltmesine tabi tutulmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Demografik bulgular

Hasta Grubuna 32 hasta (21 kadın, 11 erkek), kontrol grubuna 34 (22 kadın, 12 erkek) kişi alındı. Hasta ve Kontrol Grupları arasında cinsiyet dağılımı benzerdi. (ki-kare testi, $p>0,05$, Şekil 4.1)



Şekil 4.1: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Yaş ortalaması hasta grubunda $32 \pm 7,7$ yıl, kontrol grubunda $30 \pm 3,57$ yıldır. Eğitim yılı ortalaması hasta grubunda $13,5 \pm 3,62$ yıl, kontrol grubunda $17 \pm 2,35$ yıldır. Kontrol grubunun eğitim süresi daha uzundur ($p<0,001$). MoCA skoru kontrol grubunda biraz daha yüksekti ($p=0,024$).

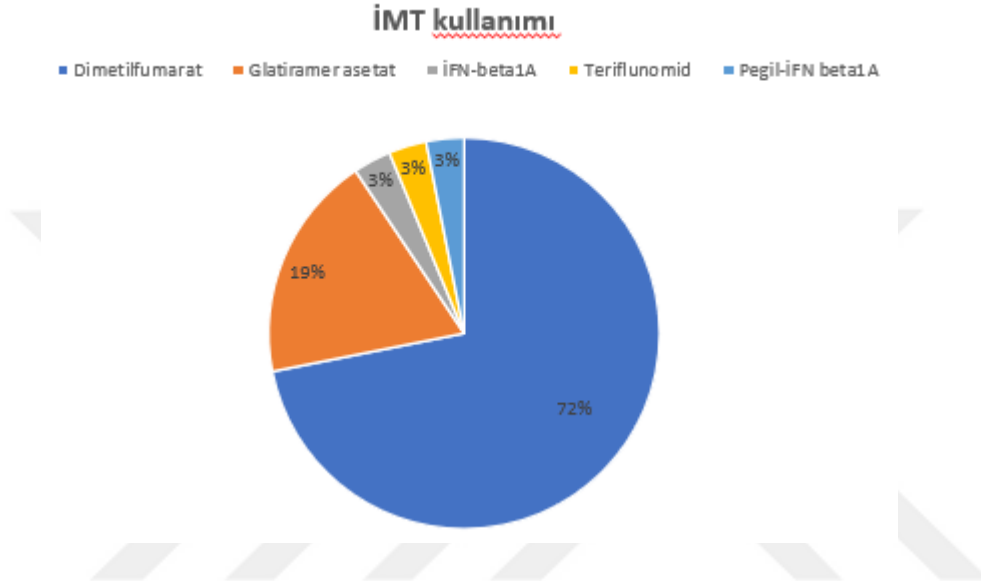
Tablo 4.1: Grupların yaş, eğitim yılı ve Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği puanları

Gruplar	Hasta (N=32) Medyan (min-maks)	Kontrol (N=34) Medyan (min-maks)	P değeri
Yaş (yıl)	30 (20-49)	30 (25-44)	0,325
Eğitim (yıl)	15 (8-17)	17 (8-17)	<0,001
MoCA skoru	29 (25-30)	30 (26-30)	0,024

maks:maksimum, min:minimum, MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği N: sayı *: Mann-Whitney U testi

4.2. Hasta Grubunun Klinik ve Radyolojik Bulguları

Hastaların semptom süresi ortalama 2,5 yıldır. MS tanısı ortalama 30,18 yıldır. EDSS puanları 1 ile 3 arasında (median 1) değişiyordu. Hepsinin birinci basamak immünmodülatör tedavisi kullanıyordu. %72'si (23) dimetil fumarat, %19'u (6) glatiramer asetat, %3,1'i (1) interferon-beta 1A, %3,1'i (1) teriflunomid, %3,1'i (1) pegilinterferon-beta 1A kullanmaktaydı. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2: Hastaların kullandığı ilaçların dağılımı. İMT: İmmünmodülatör tedavi, İFN: İnterferon

Hasta grubunda hızlı bilişsel işlev, motor beceri ve yürüme değerlendirme test sonuçları Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.2: Hasta grubunda hızlı bilişsel işlev, motor beceri ve yürüme değerlendirme test sonuçları

	9-HPT sağ (saniye)	9-HPT sol (saniye)	9 HPT ortalama (saniye)	SDMT (doğru yanıt)	PASAT (doğru yanıt)	T25FW (saniye)
Median	19,5	21,5	20,25	48	49	12,75
Minimum	16	15	15,5	27	29	11,5
Maksimum	26	32	28	62	60	14,5
İlk çeyrek	17	21	19	48	47	12,5
Son çeyrek	20	19	19,5	40	42	14,5

9-HPT:9-Delik Çubuk Testi, SDMT:Sembol Sayı Modaliteler Testi, PASAT:Aralıklı Sesli Seri Toplama Testi, T25FW:25 Adım Yürüme Testi

Hastaların kranial ve spinal MS lezyon sayıları Tablo 4.3'te sunulmuştur. 29 hastada talamus hacmi hesaplandı. Talamus hacmi ortalaması sağda 7883,7 mm³ (6547,2- 9341,1) ve solda 7781,1 mm³ (6549,492- 9370,4) bulundu.

Tablo 4.3: Multipl Skleroz Lezyonlarının Sayısı

Lezyon Sayısı	Median	Minimum	Maksimum	İlk çeyrek	Son çeyrek
Jukstakortikal /Kortikal	4	2	10	8	3
Periventriküler	4	2	9	4	4
İnfratentorial	0	0	2	0	0
Toplam beyin	8,5	4	18	12	7
Spinal	2	0	4	1	4

4.3. Sanal Gerçeklik Deneyim Sonuçları

SG deneyiminde elde edilen 11 ham skordan Odaklı zaman oranı dışındaki toplam deneyim süresi, bilgi işleme hızı, çeldirilebilirlik, vizyospasyal çalışma belleği, görsel çalışma belleği, görevler arası geçiş hızı, görsel dikkat süresi, görsel dikkat doğruluğu, kontrol sayısı, mental hesaplama normal dağılıma sahip değildi. (p<0,05) Gruplar arası karşılaştırmalarda toplam deneyim süresi, bilgi işleme hızı, görsel dikkat süresi, kontrol sayısı ve mental hesaplamada anlamlı fark izlendi. (p<0,05, Tablo 4.4, 4.5; Şekil 4.3, 4.4)

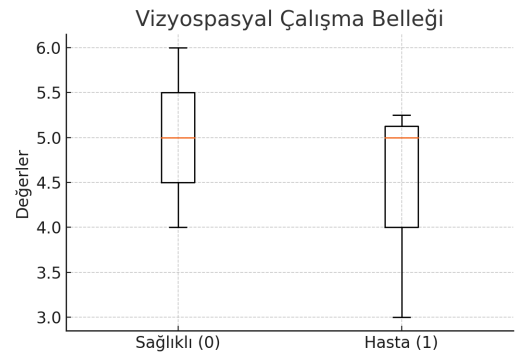
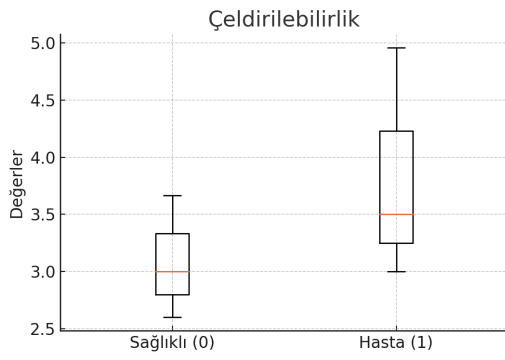
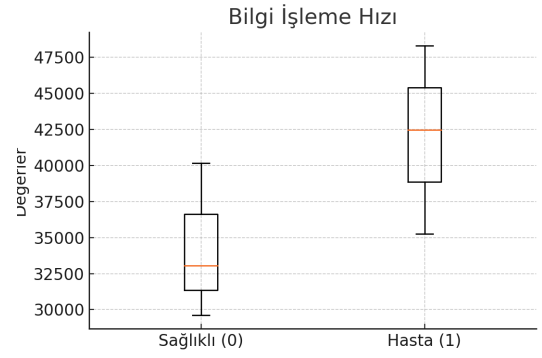
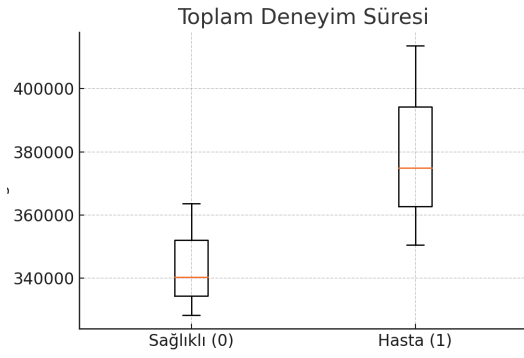
Tablo 4.4: Sanal Gerçeklik Deneyimi Sonuçları

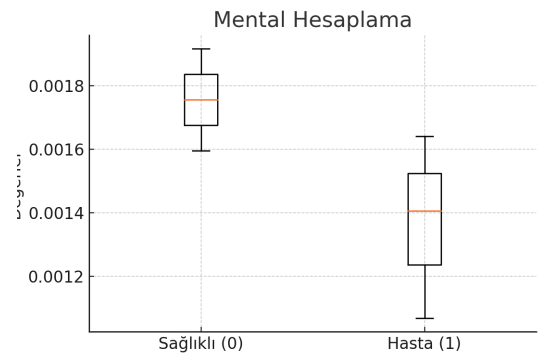
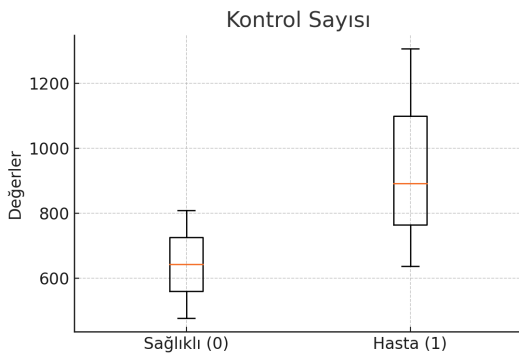
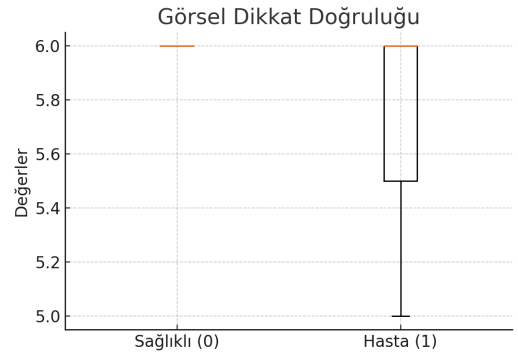
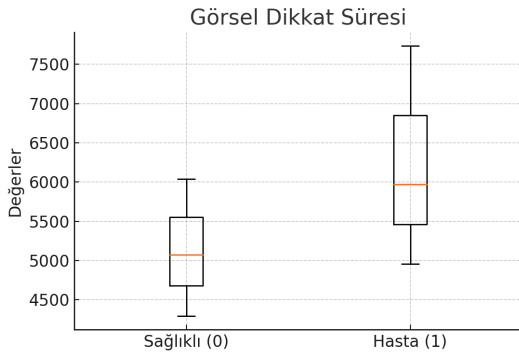
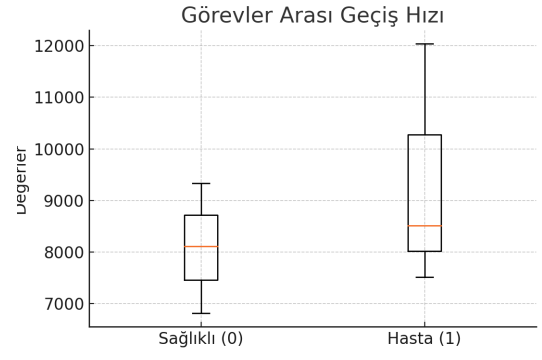
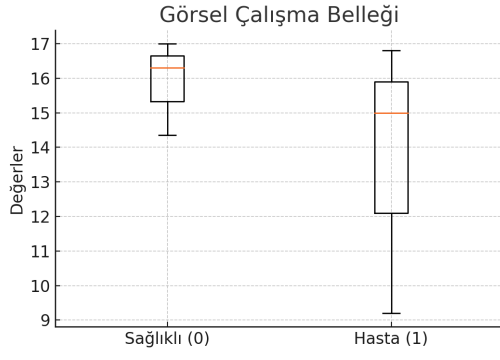
Gruplar	Hasta	Kontrol	p*
Toplam Deneyim Süresi (ms)	374939,5 (63036)	340354 (35377)	0,00046
Bilgi İşleme Hızı (ms)	42462,5 (13045,25)	33055 (10552)	0,0035
Çeldirilebilirlik (puan)	3,5 (1,958)	3 (1,06667)	0,068
Vizyospasyal Çalışma Belleği (doğru yanıt sayısı)	5 (2,25)	5 (2)	0,305
Görsel Çalışma Belleği (doğru yanıt sayısı)	15 (7,66)	16,3 (2,65)	0,0641

Görevler Arası Geçiş Hızı (ms)	8516 (4516,25)	8109,75 (2519,25)	0,25
Görsel Dikkat Süresi (ms)	5970,5 (2781,2083)	5072 (1745,667)	0,02
Görsel Dikkat Yoğunluğu (doğru yanıt sayısı)	6 (1)	6 (0)	0,17
Kontrol Sayısı (sayı)	891,4166 (669,208)	643 (332)	0,008
Mental Hesaplama (ms)	0,0014 (0,00057)	0,001755 (0,00032)	0,003

*ms: milisaniye, *: bağımsız örneklem t testi sonucu. Veriler median (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur.*

Şekil 4.3: Gruplar arası kutu grafikleri



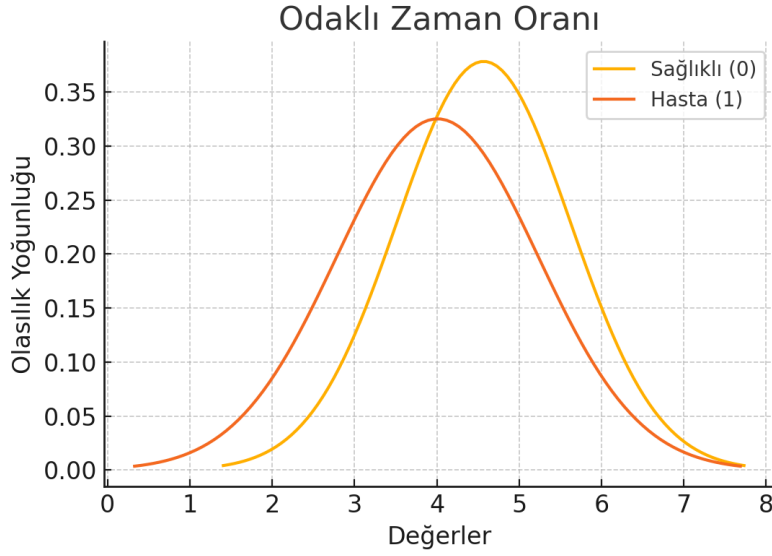


Tablo 4.5: Odak zamanı ham skor dağılımı

Gruplar	HASTA	KONTROL	p*
Odak Zamanı (Oran)	3,9811 (1,722- 6,389)	4,559 (2,337-7,404)	0,93

*: t-testi sonucu

Şekil 4.4: Odak zamanı normal dağılım grafiği



4.4. Grup Karşılaştırmaları

Analizlere öncelikle tek faktörlü kovaryans analizi varsayımları test edilerek başlanmıştır. Varyans homojenliği Levene testi kullanılarak değerlendirilmiş olup $p > 0,05$ olduğunda varyansların eşit olduğu kabul edilmiştir.

Bilgi İşleme Kompozit Skoru açısından [$F_{(1,65)}=16,175$, $p < 0.001$] sağlıklı kontroller ve MS hastaları arasında anlamlı grup ana etkisi saptanmıştır. Analizlerde Eğitim değişkeninin etkisi anlamlı bulunmuştur [$F_{(1,65)}=9,349$, $p=0.003$]. MS olgularının Bilgi İşleme skoru sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür. (Tablo 4.6)

Çalışma belleği kompozit skorları açısından [$F_{(1,65)}=0,567$, $p=0.454$] sağlıklı kontroller ve MS hastaları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Analizlerde

Eğitim değişkeninin etkisi anlamlı bulunmuştur [$F_{(1,65)}=20,303$, $p<0.001$]. (Tablo 4.6)

Dikkat kompozit skorları açısından [$F_{(1,65)}=5,663$, $p=0.020$] sağlıklı kontroller ve MS hastaları arasında anlamlı grup ana etkisi saptanmıştır. Analizlerde Eğitim değişkeninin etkisi anlamlı değildir. [$F_{(1,65)}=1,421$, $p=0.238$]. MS olgularının Dikkat skoru sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür. (Tablo 4.6)

Toplam kompozit skoru açısından [$F_{(1,65)}=9,466$, $p=0.003$] sağlıklı kontroller ve MS hastaları arasında anlamlı grup ana etkisi saptanmıştır. Analizlerde Eğitim değişkeninin etkisi anlamlı bulunmuştur [$F_{(1,65)}=12,551$, $p=0.001$]. MS olgularının Toplam skoru sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Kompozit Skorların Karşılaştırılması

	Kontrol	Hasta	p değeri
Bilgi İşleme	0,00 ± 0.714	-1,41 ± 1,118	<0,001
Çalışma Belleği	0,00 ± 0.729	-0,83 ± 1,312	0,454
Dikkat	0,00 ± 0.775	-0.83 ± 1,128	0,020
Total	0,00 ± 0,580	-1,01 ± 0,930	0,003

MS:Multipl Skleroz

4.5. Korelasyon Analizleri

Bilgi işleme hızı kompozit skoru ile MoCA, 9-HPT, SDMT, PASAT, MSFC batarya skoru, EDSS ve total beyin lezyon sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. ($p<0.05$) (Tablo 4.7-4.8)

Çalışma belleği kompozit skoru ile SDMT, PASAT, MSFC batarya skoru, EDSS, MoCA ve sağ talamus arasında anlamlı korelasyon görülmüş olup ($p<0.05$) Dikkat kompozit skoruyla sadece MSFC batarya skoru arasında korelasyon izlenmiştir. ($p<0.05$) (Tablo 4.7-4.8)

Toplam kompozit skor ile MoCA, SDMT, PASAT, 9-HPT, EDSS, MSFC batarya skoru, total lezyon sayısı ve sağ talamus arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. ($p<0.001$) (Tablo 4.7-4.8)

Tablo 4.7: Sanal gerçeklik kompozit skorları ile MS işlevsellik değerlendirme ölçek puanları arasındaki bağıntılar

	MoCA skoru	9 HPT ortalama (sn)	SDMT (doğru yanıt)	PASAT (doğru yanıt)	MSFC Batarya skoru	T25FW (sn)	EDSS puanı
Bilgi İşleme Hızı skoru	0,56 p:0,004	-0,52 p:0,009	0,75 p<0,001	0,64 p:0,001	0,82 p<0,001	-0,27, p:0,201	-0,57 p:0,004
N	31	31	31	31	31	31	31
Çalışma Belleği skoru	0,42 p:0,038	-0,16 p:0,452	0,60 p:0,001	0,50 p:0,011	0,54 p:0,006	-0,32 p:0,124	-0,53 p:0,007
N	32	32	32	32	32	32	32
Dikkat skoru	0,36 p:0,154	-0,32 p:0,201	0,45 p:0,068	0,47 p:0,058	0,55 p:0,022	0,12 p:0,652	-0,40 p:0,117
N	22	22	22	22	22	22	22
Total skor	0,56 p:0,004	-0,43 p:0,030	0,72 p<0,001	0,63 p:0,001	0,76 p<0,001	-0,27 p:0,199	-0,53 p:0,006
N	32	32	32	32	32	32	32

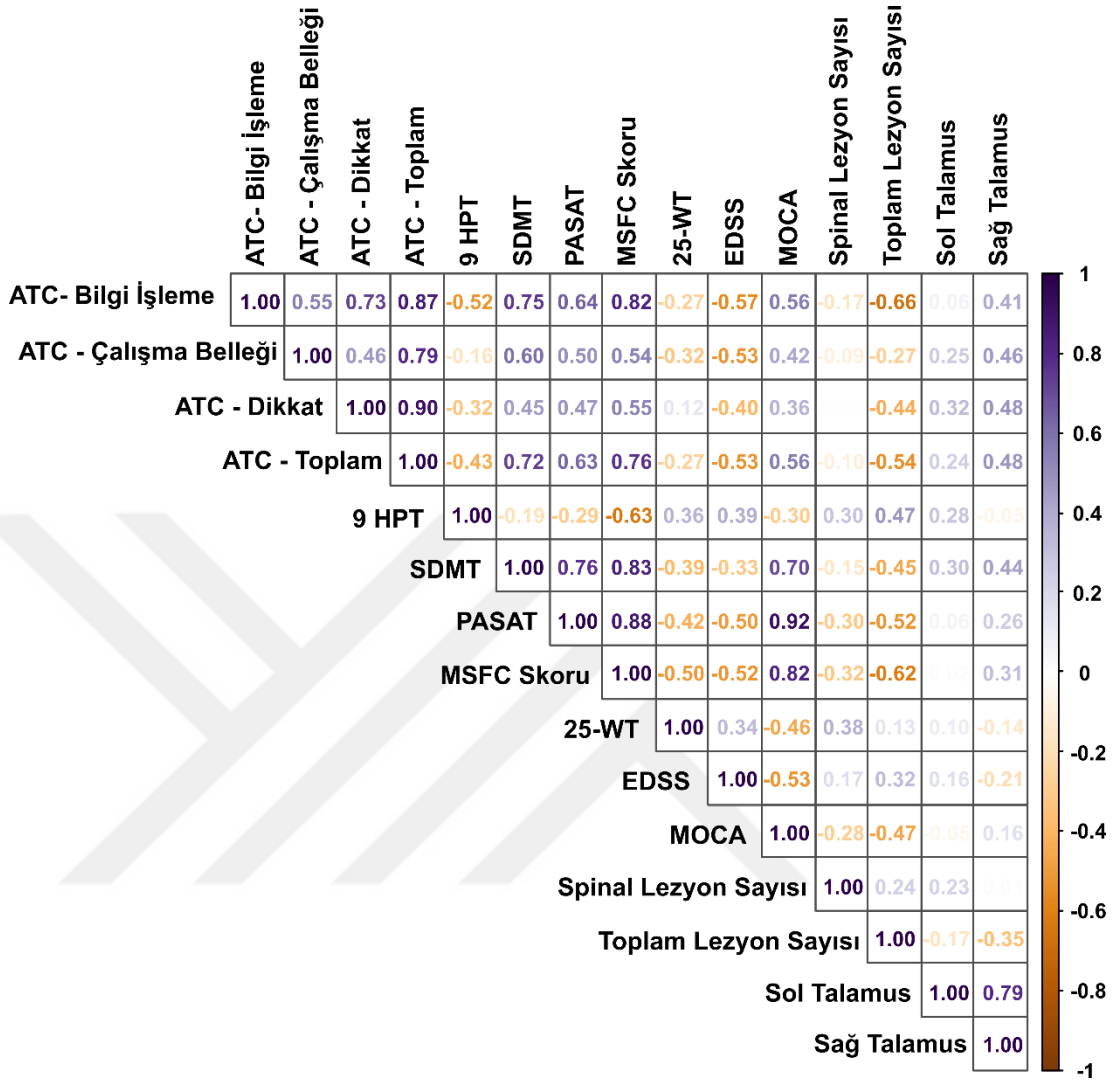
MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, 9-HPT:9-Delik Çubuk Testi, SDMT: Sembol Sayı Modaliteler Testi, PASAT: Aralıklı Sesli Seri Toplama Testi, MSFC: Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit skoru, T25FW:25 Adım Yürüme Testi, EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği, sn: saniye, N: kişi sayısı, Pearson korelasyon p değeri

Pearson korelasyon testi, ilk satırda korelasyon katsayısı, ikinci satırda anlamlılık seviyeleri (p değerleri) verilmiştir.

Tablo 4.8: Sanal gerçeklik kompozit skorları ile MS lezyon sayıları ve talamus hacimleri arasındaki bağıntılar

	Total Lezyon sayısı	Spinal lezyon sayısı	Sağ talamus (mm ³)	Sol talamus (mm ³)
Bilgi İşleme Hızı skoru	-0,66 p<0,001	-0,17 p:0,446	0,41 p:0,064	0,06 p:0,792
N	31	31	29	29
Çalışma Belleği skoru	-0,27 p:0,190	-0,09 p:0,690	0,46 p:0,030	0,25 p:0,246
N	32	32	29	29
Dikkat skoru	-0,44 p:0,079	-0,01 p:0,970	0,48 p:0,064	0,32 p:0,227
N	22	22	29	29
Total skor	-0,54 p:0,005	-0,10, p:0,652	0,48 p:0,022	0,24 p:0,261
N	32	32	29	29

mm3: milimetreküp, N: kişi sayısı, Pearson korelasyon p değeri. Pearson korelasyon testi, ilk satırda korelasyon katsayısı, ikinci satırda anlamlılık seviyeleri (p değerleri) verilmiştir.



Şekil 4.5: Korelasyon eğrisi. *ATC:*Kompozit skor, *MoCA:* Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, *9-HPT:*9-Delik Çubuk Testi, *SDMT:* Sembol Sayı Modaliteler Testi, *PASAT:*Aralıklı Sesli Seri Toplama Testi, *MSFC:* Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit skoru, *25-WT:*25 Adım Yürüme Testi, *EDSS:* Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği

5. TARTIŞMA

MS, çok çeşitli nörolojik belirti ve bulgularla seyreder. Bilişsel etkilenme, genellikle sinsice gelişir, tekrarlayan ataklarla belirginleşir. KİS ve RİS'te bile bilişsel etkilenmenin başlayabildiği bildirilmiştir. Bilgi işleme hızı, dikkat, görsel ve sözel bellek, yürütücü işlevler ve görsel-uzaysal işlevler en sık etkilenen alanlardır [159]. Bilişsel tutulumu erkenden ortaya koymak ve tedavisi-rehabilitasyonu üzerine çalışmak MS'e bağlı özürlüğü azaltılmasında önemlidir [195]. Öte yandan, çok sayıda anatomik alt bölüme ve karmaşık bağlantı desenlerine sahip karmaşık bir sinirsel yapı olan talamusun bilişsel işlevler ve davranışlarımız üzerindeki etkisi giderek daha fazla anlaşılmaktadır [196]. MS hastalarında talamusun etkilendiği ve volumetrik ölçümlerde hacminin azaldığı bilinmektedir [197]. MS'li hastalarda talamik tutulumun bilişsel bozukla paralel seyrettiği gösterilmiştir. Bu amaçla çalışmamızda, erken evre RRMS hastalarında bilişsel işlevlerin SG tabanlı bir deneyim aracılığıyla değerlendirilmesi ve bu bilişsel performansın talamus hacmiyle ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda, SG teknolojisinin sunduğu etkileşimli ve çok boyutlu bilişsel ölçüm yaklaşımı ile, geleneksel testlere kıyasla daha dinamik ve gerçek yaşama yakın bir değerlendirme yapılması hedeflenmiştir. Bulgularımız, erken evre RRMS hastalarında özellikle bilgi işleme hızı ve dikkat alanlarında anlamlı düzeyde bozulmalar olduğunu göstermiştir. Ayrıca, talamus hacminin azalmış olması ile SG bilişsel performans skorları arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Bu sonuçlar, SG tabanlı bilişsel değerlendirme araçlarının, MS'in erken döneminde bilişsel etkilenmeyi saptamada ve nörodejeneratif süreçleri daha iyi anlamada potansiyel taşıdığını desteklemektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında eğitim yılı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Literatürde eğitim düzeyinin bilişsel performansı etkileyebileceği ve daha yüksek eğitim seviyesinin kognitif rezerv oluşturarak bilişsel etkilenmeyi maskeleyebileceği belirtilmektedir [173]. Bu nedenle analizlerde eğitim yılı değişkeni eş değişken (kovaryant) olarak dahil edilerek olası etkiler kontrol altına alınmıştır. Böylece, elde edilen bilişsel performans farklılıklarının yalnızca eğitim farkından kaynaklanmadığı dikkate alınmıştır.

Çalışmamızda, bilişsel yakınması olmayan, son 5 yıl içinde tanı almış RRMS hastalarının genel bilişsel performans, bilgi işleme hızı ve dikkat açısından kontrollerden anlamlı ölçüde düşük performans sergilediği, ancak çalışma belleği açısından benzer performans gösterdiği bulunmuştur. Hamel ve ark.'larının yaptığı çalışmada SG tabanlı testlerle sürüş deneyimi uygulanarak 6 ay-15 yıl içerisinde tanı almış RRMS, PPMS, SPMS hastalarında bilişsel fonksiyon değerlendirilmiştir [193]. Hastaların %52'si başarısız olmuş ve özellikle bilgi işleme hızı, epizodik bellek ve çalışma belleği alanlarında belirgin bozulmalar saptamıştır [193]. Bizim çalışmamızda çalışma belleğinde sağlıklı ve hasta grubu arasında fark saptanmayıp bilgi işleme hızında belirgin fark izlenmesi MS'te erken dönemde ilk etkilenen kognitif alanın literatürle benzer şekilde bilgi işleme hızı olduğunu desteklemektedir. Çalışmamız ayrıca erken dönemde dikkat performansının da etkilenen alanlardan biri olduğunu ortaya koymaktadır. Bellek özelinde değerlendirildiğinde, Hamel ve ark. epizodik bellek bozukluklarına da dikkat çekmişken, çalışmamızda bu alan spesifik olarak incelenmemiştir [193]. Gelecekteki araştırmalarda epizodik belleğin erken dönem RRMS hastalarındaki durumunu daha ayrıntılı incelemek faydalı olabilecektir.

Erken dönemde RRMS hastalarının bilişsel işlevleriyle ilgili olarak Benedict ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, hastaların %35,5'inde bilgi işleme hızında azalma tespit edilmiş, %34,6'sında ise tüm bilişsel alanlarda normal sınırlar içinde performans gösterildiği belirlenmiştir [195]. Ayrıca, depresyon ve anksiyete semptomlarının bilişsel işlevlerdeki bozulmalarla ilişkili olduğu saptanmıştır [195]. MS hastalarının uzun dönem takiplerini içeren başka bir çalışmada ise, tanı konduktan sonraki ilk yedi yıl içinde bilişsel etkilenmenin özellikle bilgi işleme hızı ve sözel bellek alanlarında belirgin olduğu ve bu bozulmaların ilerleyen yıllarda fiziksel engellilik düzeyi ile ilişkili hale geldiği gösterilmiştir [198]. RRMS hastaları üzerinde yapılan bir başka çalışmada, hastaların %51,1'inde bilişsel işlev bozukluğu saptanmış olup, bu bozukluklar arasında çalışma belleği, dikkat, sözel ve görsel bellek ile yürütücü işlevlerde azalma olduğu belirlenmiştir [199]. Dikkatle ilgili yapılan diğer çalışmalarda ise, MS hastalarında sürdürülebilir dikkat (sustained attention) ve seçici dikkat (selective attention) işlevlerinde belirgin bozulmalar olduğu ve bu durumun hastaların günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir [200].

Türkiye kohortunda yapılan bir çalışmada, semptomların başlangıcından itibaren iki yıl içinde değerlendirilen erken dönem RRMS ve KİS hastalarının %19,6'sında bilişsel bozukluk tespit edilmiştir [127]. Çalışmada özellikle dikkat, yürütücü işlevler, bellek, çalışma belleği ve öğrenme alanlarında belirgin bozulmalar olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise, SG tabanlı deneyim kullanılarak nöropsikiyatrik bataryalarla yapılan çalışmalara benzer şekilde erken dönem MS hastalarında bilgi işleme hızı, dikkat ve genel bilişsel performansın anlamlı düzeyde etkilendiği, ancak çalışma belleğinde belirgin bir bozulma saptanmadığı görülmüştür. Literatürde, MS'in erken dönemlerinde özellikle bilgi işleme hızı, dikkat ve yürütücü işlevlerin daha erken etkilendiği, çalışma belleği gibi bazı işlevlerin ise hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha belirgin şekilde bozulabileceği belirtilmektedir [198, 201]. Bu durum, MS hastalarında bilişsel rezervin ve plastisite mekanizmalarının çalışma belleğini erken dönemde koruyabiliyor olabileceğini düşündürmektedir [199]. Ayrıca kullanılan SG tabanlı ortamın da ileride geliştirilerek bu yönde daha iyi sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir.

Çalışma sonuçlarımız, henüz bilişsel yakınması olmayan hastalarda erken dönemde tespit edilen bilişsel alanlara yönelik uygulanacak rehabilitasyon çalışmalarının, ilerleyen süreçte ortaya çıkabilecek fonksiyonel kayıpları en aza indirebileceğini düşündürmektedir. Maggio ve ark.'ları tarafından yapılan derlemede, SG temelli rehabilitasyonun MS hastalarında bilişsel ve motor işlevleri iyileştirebileceği gösterilmiştir [192]. İncelenen çalışmalarda, SG tabanlı eğitimlerin özellikle dikkat, yürütücü işlevler ve bellek süreçlerinde olumlu etkiler sağladığı, ayrıca hastaların motivasyonunu artırarak rehabilitasyon sürecine daha aktif katılım gösterdikleri belirtilmiştir. Özellikle Leocani ve ark.'larının çalışmasında, MS hastalarında görsel ve duyuşsal-motor entegrasyonu gerektiren görevlerde bozulmalar saptanmış, ancak SG tabanlı müdahalelerin kısa süreli motor öğrenmeyi destekleyebildiği gösterilmiştir [202]. Benzer şekilde, Jonsdottir ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada, SG ortamında yürütülen ciddi oyunların kullanıcı deneyimi açısından olumlu bulunduğu ve motor işlevlerde iyileşme sağladığı bildirilmiştir [203]. Çalışmamızda belirlenen bilişsel bozuklukların erken dönemde tespit edilmesi, ilerleyen süreçte hastalara özel rehabilitasyon programlarının geliştirilmesine katkı

sağlayabileceğini düşündürmektedir. Maggio ve ark.'larının vurguladığı üzere, SG gibi yenilikçi yaklaşımlar, bilgi işleme hızı ve dikkat süreçlerini destekleyerek hastaların günlük yaşam aktivitelerini sürdürmelerine yardımcı olmaktadır [192]. Özellikle, SG'nin sağladığı çoklu duyuşsal geri bildirimlerin, hastaların yürütücü işlevlerini güçlendirme ve bilişsel rezervlerini koruma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir [192]. Bu nedenle, erken evrede belirlenen bilişsel bozuklukların rehabilitasyon sürecine dahil edilmesi, MS hastalarının yaşam kalitesini artırma potansiyeline sahiptir. Wan-Yu Hsu ve ark.'larının çalışmasında belirtildiği gibi, SG ve performansa dayalı fonksiyonel testlerin kullanımı, bilişsel işlevlerin daha hassas şekilde değerlendirilmesine ve uygun müdahale stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlayabilmektedir [204]. İleri dönemde erken tanı ve uygun rehabilitasyon yaklaşımlarının belirlenmesi, MS hastalarının yaşam kalitesini artırmada kritik bir rol oynayacaktır. Yapılan bu çalışmada, geleneksel nöropsikolojik testlerin MS'te bilişsel bozulmaları tam olarak yansıtamayabileceği ve SG tabanlı değerlendirmelerin daha duyarlı olabileceği vurgulanmıştır [204]. Çalışmamızda bilgi işleme hızı ve dikkat süreçlerinde belirgin bozulmalar saptanmış olup, bu durum, bilişsel işlevlerin yalnızca klinik testlerle değil, günlük yaşam aktivitelerini yansıtan değerlendirme yöntemleriyle de ele alınması gerektiğini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda çalışma belleği açısından anlamlı bir fark bulunmamış olmasına karşın, Wan-Yu Hsu ve ark.'larının derlemesinde çalışma belleğinin günlük yaşam görevleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [204]. Bu bulgu, MS'te bilişsel etkilenimin erken dönemde seçici alanlarda başlayabileceğini ve zamanla daha geniş bir yelpazeye yayılabileceğini düşündürmektedir. Bu doğrultuda, MS hastalarında erken dönemde tespit edilen bilişsel bozukluklara yönelik bireyselleştirilmiş rehabilitasyon yaklaşımlarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda bilgi işleme hızı kompozit skoru, SDMT, PASAT, 9-HPT, MSFC batarya skoru ve EDSS ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Bilgi işleme hızı, MS hastalarında bilişsel işlevlerde meydana gelen bozulmaların en erken etkilenen bileşenlerinden biri olarak kabul edilmekte olup, hastalığın ilerleyişiyle daha belirgin hale gelmektedir [132, 177, 205]. Çalışmamızda SG tabanlı testlerin, geleneksel nöropsikolojik testlerle güçlü korelasyon göstermesi, bu teknolojinin MS hastalarının

bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir araç olarak kullanılabilmesini düşündürmektedir. SDMT ve PASAT ile gözlenen anlamlı ilişki, SG tabanlı değerlendirmenin geleneksel hız-temelli bilişsel testlerle örtüştüğünü ve bilişsel takip açısından potansiyel bir kullanım alanı sunduğunu göstermektedir. SDMT, görsel-uzamsal biliş ve işlem hızını ölçerken, PASAT ise işlem hızına ek olarak çalışma belleğini de değerlendirmektedir [201]. 9-HPT ile bulunan korelasyon, bilişsel işlevlerin ince motor becerilerle olan ilişkisini vurgulamakta olup, motor ve bilişsel süreçlerin bütüncül olarak değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, SG'nin hastaların kognitif ve motor işlevlerini daha gerçekçi ve dinamik bir ortamda değerlendirmeye olanak sağlayabileceği düşünülmektedir [206].

Benzer şekilde, çalışma belleği kompozit skoru, SDMT, PASAT, MSFC batarya skoru ve EDSS ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Çalışma belleği, MS hastalarında sıklıkla etkilenen kognitif alanlardan biri olup, özellikle hastalığın ilerleyici formlarında belirgin bozulmalar gösterebilmektedir [199]. Çalışmamızda PASAT ile gözlenen yüksek korelasyon, çalışma belleğinin değerlendirilmesi açısından SG'nin geleneksel testlere güçlü bir alternatif olabileceğini desteklemektedir. MSFC batarya skoru ile olan ilişki, bilişsel ve motor işlevlerin birbirinden bağımsız olmadığını ve MS hastalarında kognitif performansın motor işlevlerle entegre bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır [207].

Toplam kompozit skor, SDMT, PASAT, 9-HPT, MSFC batarya skoru ve EDSS ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Bu bulgu, SG tabanlı bilişsel değerlendirmenin, geleneksel nöropsikolojik testlerle yüksek uyumluluk gösterdiğini ve hastalığın klinik şiddeti ile ilişkilendirilebileceğini ortaya koymaktadır. 9-HPT ile saptanan korelasyon, motor işlevlerin bilişsel performans üzerindeki etkisini desteklerken, MSFC batarya skoru ile güçlü ilişki, SG tabanlı değerlendirmelerin MS hastalarının multidisipliner takibinde kullanılma potansiyelini işaret etmektedir.

Çalışmamızda dikkat kompozit skorunun yalnızca MSFC batarya skoru ile anlamlı korelasyon göstermesi, dikkat süreçlerinin MS hastalarında motor işlevlerle yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. MSFC, bilişsel ve motor performansı bütüncül olarak değerlendiren bir ölçek olup, özellikle yürüyüş hızı (T25FW) ve ince motor

beceriler (9-HPT) gibi bileşenleriyle dikkat süreçleri üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olabilir [207]. Dikkatin korunması ve sürdürülebilmesi motor görevler için kritik olup, MS’de bu iki alanın ortak sinir ağları tarafından yönetildiği düşünülmektedir [208]. Diğer bilişsel testlerle korelasyon izlenmemesi, dikkat süreçlerinin MS hastalarında heterojen bir şekilde etkilenebileceğini ve mevcut ölçümlerle duyarlılığının tam olarak yakalanamayabileceğini düşündürmektedir. Dikkat, özellikle yürütücü işlevler ve çalışma belleği ile etkileşim içinde olan karmaşık bir bilişsel süreçtir. Bu nedenle, dikkat bozukluklarının farklı alt bileşenlerini ve bunların klinik ve nörolojik belirteçlerle ilişkisini daha iyi anlamak için ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. SG tabanlı ölçümlerin geliştirilerek dikkati farklı mekanizmalarla değerlendirebileceğini ve motor işlevlerle entegre bir takip aracı olarak faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Sanal gerçeklik tabanlı değerlendirme yöntemlerinin MS hastalarının takibinde giderek daha fazla ön plana çıkması, bu teknolojinin yalnızca bilişsel değerlendirme aracı olarak değil, aynı zamanda hastalığın progresyonunun izlenmesinde de önemli bir bileşen olarak kullanılabileceğini göstermektedir [206, 209]. Geleneksel nöropsikolojik testlerin belirli zaman aralıklarında uygulandığı göz önüne alındığında, SG tabanlı sistemler daha sık ve dinamik bir takip sürecine olanak tanıyabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, SG testlerinin gerçek günlük yaşam senaryolarına daha yakın deneyimler sunabilmesi, bilişsel performansın günlük yaşama etkisini daha doğru bir şekilde değerlendirmeye katkıda bulunabileceğini akla getirmektedir [206, 209]. Bu teknolojinin motor ve bilişsel işlevleri entegre olarak değerlendirebilme kapasitesi, MS hastalarında bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine de katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, SG tabanlı rehabilitasyon programlarının hem bilişsel hem de motor fonksiyonları iyileştirebileceğini ve nöroplastisiteyi destekleyerek hastaların yaşam kalitesini artırabileceğini öne sürmektedir [209]. Bu bağlamda, SG teknolojisinin MS hastalarının değerlendirilmesinde ve yönetiminde giderek daha fazla kullanım alanı bulabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, erken dönem RRMS hastalarında SG kullanılarak yapılan

değerlendirmelerde elde edilen total kompozit skor ve bilgi işleme hızı kompozit skoru ile total lezyon sayısı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, lezyon yükünün bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisinin SG tabanlı testlerle de gözlemlenebileceğini göstermektedir. Total lezyon yükü, MS hastalarında beyin hasarının önemli bir göstergesi olup, hastalığın ilerlemesi ve bilişsel bozulma ile ilişkilidir. Daha önceki çalışmalar, lezyon yükünün bilgi işleme hızı ve genel bilişsel fonksiyonlar üzerinde negatif etkiler yarattığını ortaya koymuştur [210, 211]. Bizim çalışmamızda ise, SG ile yapılan değerlendirmelerde bilgi işleme hızı kompozit skorunun, total lezyon sayısı ile korelasyon göstermesi, bu bilginin SG tabanlı testlerde de değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

Talamus, beynin merkezi bir yapı olarak, sensori-motor bilgi entegrasyonu, duygusal süreçlerin düzenlenmesi, hafıza ve dikkat gibi bilişsel fonksiyonların yönetilmesinde kritik bir rol oynamaktadır [211]. Özellikle MS hastalarında, talamusun yapısal değişiklikleri ve atrofi, bilişsel işlevlerdeki bozulmalarla ilişkilendirilmiştir [212]. Bu değişiklikler, MS hastalarında bilgi işlem hızını, çalışma belleğini ve dikkat gibi bilişsel fonksiyonları doğrudan etkileyebilmektedir. Talamusun beyindeki ağ yapılarıyla olan bağlantıları, özellikle frontal lob ve parietal bölgelerle olan etkileşimleri, bilişsel bozulmaların şiddetini belirlemektedir. Literatürde talamusun, özellikle MS gibi hastalıklarda, bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olarak izlenmesi gereken önemli bir hedef olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [210, 213]. SG teknolojisinin, MS hastalarında bilişsel ve motor işlevleri değerlendirmek ve iyileştirmek için kullanılması, son yıllarda giderek popülerleşmiştir. Literatürde SG temelli incelemelerle elde edilen kognitif alan skorlarının talamus ile ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda erken dönem RRMS hastalarında SG deneyimiyle elde edilen kompozit skorlarla talamus hacmi karşılaştırıldığında sağ talamus ile çalışma belleği ve total kompozit skor arasında korelasyon izlenmiştir. Nygaard ve ark.'larının erken dönem RRMS hastalarında kognisyon bölgesel gri cevher atrofisini değerlendirdikleri çalışmada, özellikle talamus hacmindeki azalmanın bilgi işleme hızı ve genel kognitif performansla anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir [214]. Bizim çalışmamızda talamus hacmi ile özellikle çalışma belleği ve toplam kompozit skor arasında anlamlı

korelasyon izlenip dikkat ve bilgi işleme hızı alanlarında ise anlamlı bir ilişki izlenmemiş olması talamusun hem bellek hem dikkat-bilgi işleme süreçlerinde rol oynayan merkezi bir yapı olması nedeniyle, bu bölge ile kognisyon arasındaki ilişkinin kullanılan test bataryasının doğasına göre farklı bilişsel alanlarda öne çıkabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın sınırlılıkları arasında, örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması ve çalışmanın kesitsel tasarımıyla gerçekleştirilmiş olması yer almaktadır. Bu durum, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlamakta ve nedensellik ilişkilerinin kurulmasını güçleştirmektedir. Katılımcı grupları arasında eğitim yılı açısından anlamlı fark bulunmuş olması da bilişsel performans sonuçlarını etkileyebilecek bir değişken olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu fark, istatistiksel analizlerde eğitim yılı değişkeninin eşdeğişken olarak dahil edilmesiyle kontrol edilmiştir. Ayrıca, çalışmada kullanılan sanal gerçeklik tabanlı test bataryasının MS hastalarında standart referans değerlerinin henüz bulunmaması da sonuçların yorumlanmasında dikkate alınması gereken bir diğer sınırlılıktır.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında, erken evre RRMS hastalarında bilişsel işlevler SG tabanlı yöntemle değerlendirilmiş; elde edilen bulgular klasik nöropsikolojik testler ve talamus hacmi verileriyle karşılaştırılmıştır. SG üzerinden hesaplanan dikkat, bilgi işleme hızı ve toplam kompozit skorlarının sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde düşük olması, MS'in erken döneminde bilişsel etkilenmenin izlenebildiğini göstermektedir.

Toplam kompozit skor ile MoCA, MSFC, SDMT ve PASAT gibi standart testler arasında orta-yüksek düzeyde pozitif korelasyonlar bulunmuştur ($r=0.488-0.575$ arası, $p<0.01$). Bu sonuçlar, SG ile elde edilen verilerin klasik yöntemlerle büyük ölçüde örtüştüğünü ve bilişsel ölçüm açısından geçerlilik taşıdığını göstermektedir. Ayrıca SG toplam kognitif skorları ve çalışma belleği alt boyutu ile talamus hacmi arasında saptanan anlamlı pozitif korelasyonlar (sırasıyla $r=0.444$ ve $r=0.46$), SG ile elde edilen bilişsel performans ölçümlerinin, talamus gibi kognisyonda rolü bulunan yapılarla ilişkili olduğunu göstermekte ve bu testlerin nöroanatomik

duyarlılığına işaret etmektedir. Eğitim yılı gibi istatistiksel olarak kontrol edilmesine rağmen gruplar arası farkların anlamlılığını koruması, bulguların istatistiksel güvenilirliğini desteklemektedir.

Çalışmanın bulguları, SG teknolojisinin bilişsel değerlendirmede kullanılabilirliğini ortaya koymaktadır. Etkileşimli ve gerçek yaşama yakın ortamlar sunan SG sistemlerinin, özellikle MS'in erken döneminde kognitif etkilenmeleri değerlendirmek için tamamlayıcı bir araç olabileceği; uygun biçimde yapılandırılacak farklı görevlerle birleştirildiğinde bilişsel olmayan işlev alanlarının değerlendirilmesine de katkı sunabileceği düşünülmektedir. Ancak bu alanlarda kesin yargılara varılabilmesi için daha geniş örneklemelerle, farklı görev tasarımları ve uzunlamasına izlem içeren ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Planche, V., et al., *Regional hippocampal vulnerability in early Multiple sclerosis: Dynamic pathological spreading from dentate gyrus to CA 1*. Human brain mapping, 2018. **39**(4): p. 1814-1824.
2. Sumowski, J.F., et al., *Brain reserve and cognitive reserve in Multiple sclerosis: what you've got and how you use it*. Neurology, 2013. **80**(24): p. 2186-2193.
3. Stern, Y., *Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease*. The Lancet Neurology, 2012. **11**(11): p. 1006-1012.
4. Moccia, M., et al., *Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year Multiple sclerosis progression*. Multiple Sclerosis Journal, 2016. **22**(5): p. 659-667.
5. Saredakis, D., et al., *Using virtual reality to improve apathy in residential aged care: mixed methods study*. Journal of medical Internet research, 2020. **22**(6): p. e17632.
6. Wylezinska, M., et al., *Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting Multiple sclerosis*. Neurology, 2003. **60**(12): p. 1949-1954.
7. Botchorishvili, N., et al., *Screening of Cognitive Impairment in Patients with Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study in Georgia*. Neurology Research International, 2021. **2021**(1): p. 5591078.
8. Houtchens, M., et al., *Thalamic atrophy and cognition in Multiple sclerosis*. Neurology, 2007. **69**(12): p. 1213-1223.
9. Minagar, A., et al., *The thalamus and Multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects*. Neurology, 2013. **80**(2): p. 210-219.
10. Eijlers, A.J., et al., *Increased default-mode network centrality in cognitively impaired Multiple sclerosis patients*. Neurology, 2017. **88**(10): p. 952-960.
11. Lucchinetti, C., et al., *Heterogeneity of Multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination*. Ann Neurol, 2000. **47**(6): p. 707-17.
12. Stork, L., et al., *Differences in the Responses to Apheresis Therapy of Patients With 3 Histopathologically Classified Immunopathological Patterns of Multiple Sclerosis*. JAMA Neurol, 2018. **75**(4): p. 428-435.
13. Thompson, A.J., et al., *Multiple sclerosis*. Lancet, 2018. **391**(10130): p. 1622-1636.
14. Broła, W. and B. Steinborn, *Pediatric Multiple sclerosis—current status of epidemiology, diagnosis and treatment*. Neurologia i neurochirurgia polska, 2020. **54**(6): p. 508-517.
15. Öztürk, B., et al., *Prevalence and incidence of Multiple sclerosis in Turkey: A nationwide epidemiologic study*. Multiple Sclerosis Journal, 2024. **30**(7): p. 790-799.
16. Chen, A.Y., A.O. Chonghasawat, and K.L. Leadholm, *Multiple sclerosis: frequency, cost, and economic burden in the United States*. Journal of Clinical Neuroscience, 2017. **45**: p. 180-186.
17. Olsson, T., L.F. Barcellos, and L. Alfredsson, *Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for Multiple sclerosis*. Nature Reviews Neurology, 2017. **13**(1): p. 25-36.
18. Patsopoulos, N.A., *Genetics of Multiple sclerosis: an overview and new directions*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2018. **8**(7): p. a028951.
19. Mowry, E.M. and J.D. Glenn, *The dynamics of the gut microbiome in Multiple sclerosis in relation to disease*. Neurologic clinics, 2018. **36**(1): p. 185-196.
20. Cryan, J.F., et al., *The gut microbiome in neurological disorders*. The Lancet Neurology, 2020. **19**(2): p. 179-194.

21. Dendrou, C.A., L. Fugger, and M.A. Friese, *Immunopathology of Multiple sclerosis*. Nature Reviews Immunology, 2015. **15**(9): p. 545-558.
22. Wagner, C.A., P.J. Roqué, and J.M. Goverman, *Pathogenic T cell cytokines in Multiple sclerosis*. Journal of Experimental Medicine, 2019. **217**(1): p. e20190460.
23. Comi, G., et al., *Role of B cells in Multiple sclerosis and related disorders*. Annals of neurology, 2021. **89**(1): p. 13-23.
24. Bar-Or, A., et al., *Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS?* Annals of neurology, 2010. **67**(4): p. 452-461.
25. Correale, J., M. Farez, and G. Razzitte, *Helminth infections associated with Multiple sclerosis induce regulatory B cells*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2008. **64**(2): p. 187-199.
26. Guerrero, B.L. and N.L. Sicotte, *Microglia in Multiple sclerosis: friend or foe?* Frontiers in immunology, 2020. **11**: p. 374.
27. Zrzavy, T., et al., *Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active Multiple sclerosis*. Brain, 2017. **140**(7): p. 1900-1913.
28. Geladaris, A., D. Häusler, and M.S. Weber, *Microglia: the missing link to decipher and therapeutically control MS progression?* International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(7): p. 3461.
29. Lassmann, H., *Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of Multiple sclerosis*. Frontiers in immunology, 2019. **9**: p. 3116.
30. Magliozzi, R., et al., *Meningeal B-cell follicles in secondary progressive Multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology*. Brain, 2007. **130**(4): p. 1089-1104.
31. Miller, D.H., D.T. Chard, and O. Ciccarelli, *Clinically isolated syndromes*. The Lancet Neurology, 2012. **11**(2): p. 157-169.
32. Rae-Grant, A.D., et al., *Sensory symptoms of Multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity*. Multiple Sclerosis Journal, 1999. **5**(3): p. 179-183.
33. Filippi, M. and A. Bar-Or, *Piehl Fet al*. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 43.
34. Toosy, A.T., D.F. Mason, and D.H. Miller, *Optic neuritis*. The Lancet Neurology, 2014. **13**(1): p. 83-99.
35. Petzold, A., *Neuroprotection and visual function after optic neuritis*. Current opinion in neurology, 2017. **30**(1): p. 67-73.
36. Noseworthy, J.H., et al., *Medical progress*. Mult. Scler. N. Engl. J. Med, 2000. **343**: p. 938-952.
37. Feinstein, A., *Multiple sclerosis and depression*. Multiple Sclerosis Journal, 2011. **17**(11): p. 1276-1281.
38. Minden, S., et al., *The Sonya Slifka longitudinal Multiple sclerosis study: methods and sample characteristics*. Multiple Sclerosis Journal, 2006. **12**(1): p. 24-38.
39. Azevedo, C.J., et al., *Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome*. Neuroimmunology & Neuroinflammation, 2015. **2**(3): p. e102.
40. Zeydan, B., et al., *Cervical spinal cord atrophy: an early marker of progressive MS onset*. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation, 2018. **5**(2): p. e435.

41. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for Multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1983. **13**(3): p. 227-231.
42. Tintore, M., et al., *New diagnostic criteria for Multiple sclerosis: application in first demyelinating episode*. Neurology, 2003. **60**(1): p. 27-30.
43. Filippi, M., et al., *MRI criteria for the diagnosis of Multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines*. The Lancet Neurology, 2016. **15**(3): p. 292-303.
44. Tutuncu, M., et al., *Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in Multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2013. **19**(2): p. 188-198.
45. Schmalstieg, W.F., B.M. Keegan, and B.G. Weinshenker, *Solitary sclerosis: progressive myelopathy from solitary demyelinating lesion*. Neurology, 2012. **78**(8): p. 540-544.
46. Okuda, D., et al., *Incidental MRI anomalies suggestive of Multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome*. Neurology, 2009. **72**(9): p. 800-805.
47. Okuda, D.T., et al., *Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event*. PloS one, 2014. **9**(3): p. e90509.
48. Brownlee, W.J., et al., *Diagnosis of Multiple sclerosis: progress and challenges*. The Lancet, 2017. **389**(10076): p. 1336-1346.
49. Hou, Y., Y. Jia, and J. Hou, *Natural course of clinically isolated syndrome: a longitudinal analysis using a Markov model*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 10857.
50. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis (vol 359, pg 1221, 2002)*. Lancet, 2002. **360**(9333): p. 648-648.
51. Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of Multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology, 2014. **83**(3): p. 278-286.
52. Miller, D.H. and S.M. Leary, *Primary-progressive Multiple sclerosis*. The Lancet Neurology, 2007. **6**(10): p. 903-912.
53. Chen, B., et al., *Contribution of relapse-associated worsening to overall disability accrual in patients with relapsing-onset Multiple sclerosis: A mediation analysis*. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2022. **59**: p. 103555.
54. Sharrad, D., et al., *Defining progression independent of relapse activity (PIRA) in adult patients with relapsing Multiple sclerosis: A systematic review*☆. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2023. **78**: p. 104899.
55. Ömerhoca, S., S.Y. Akkaş, and N.K. İçen, *Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis*. Archives of Neuropsychiatry, 2018. **55**(Suppl 1): p. S1.
56. Beer, S., K. Rösler, and C. Hess, *Diagnostic value of paraclinical tests in Multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1995. **59**(2): p. 152-159.
57. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for Multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of Multiple sclerosis*. Annals of

Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2001. **50**(1): p. 121-127.

58. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for Multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2005. **58**(6): p. 840-846.
59. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for Multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Annals of neurology, 2011. **69**(2): p. 292-302.
60. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of Multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. The Lancet Neurology, 2018. **17**(2): p. 162-173.
61. Montalban, X. *Revised McDonald criteria allow earlier and more precise MS diagnosis*. in *40th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*. 2024. Copenhagen, Denmark.
62. Galea, I., N. Ward-Abel, and C. Heesen, *Relapse in Multiple sclerosis*. Bmj, 2015. **350**.
63. Leary, S., B. Porter, and A. Thompson, *Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses*. Postgraduate Medical Journal, 2005. **81**(955): p. 302-308.
64. Frohman, E.M., et al., *Corticosteroids for Multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations*. Neurotherapeutics, 2007. **4**: p. 618-626.
65. Ds, G., *Disease modifying therapies in Multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines*. Neurology, 2002. **58**: p. 169-178.
66. Comi, G. and M. Radaelli, *Oral corticosteroids for Multiple sclerosis relapse*. The Lancet, 2015. **386**(9997): p. 937-939.
67. Arnason, B.G., et al., *Mechanisms of action of adrenocorticotropic hormone and other melanocortins relevant to the clinical management of patients with Multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2013. **19**(2): p. 130-136.
68. Cortese, I., et al., *Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2011. **76**(3): p. 294.
69. Faissner, S., et al., *Plasmapheresis and immunoadsorption in patients with steroid refractory Multiple sclerosis relapses*. Journal of neurology, 2016. **263**: p. 1092-1098.
70. Anne Cross, F.C.R., *4 Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Continuum (Minneapolis), August 2022. **28**: p. 1025-1051.
71. Dhib-Jalbut, S. and S. Marks, *Interferon- β mechanisms of action in Multiple sclerosis*. Neurology, 2010. **74**(1_supplement_1): p. S17-S24.
72. Torkildsen, Ø., K.M. Myhr, and L. Bø, *Disease-modifying treatments for Multiple sclerosis—a review of approved medications*. European journal of neurology, 2016. **23**: p. 18-27.
73. Jacobs, L.D., et al., *Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing Multiple sclerosis*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1996. **39**(3): p. 285-294.
74. Ebers, G.C., *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting Multiple sclerosis*. The Lancet, 1998. **352**(9139): p. 1498-1504.
75. Calabresi, P.A., et al., *Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting Multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study*. The Lancet Neurology, 2014. **13**(7): p. 657-665.

76. Wingerchuk, D.M. and B.G. Weinshenker, *Disease modifying therapies for relapsing Multiple sclerosis*. *Bmj*, 2016. **354**.
77. Kp, J., *Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting Multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*. *Neurology*, 1995. **45**: p. 1268-1276.
78. Khan, O., et al., *Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting Multiple sclerosis*. *Annals of neurology*, 2013. **73**(6): p. 705-713.
79. Wolinsky, J.S., et al., *GLACIER: an open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting Multiple sclerosis*. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2015. **4**(4): p. 370-376.
80. Marco-Martín, G., et al., *Immediate reactions with glatiramer acetate: Diagnosis of allergy and desensitization protocols*. *Neurology: Clinical Practice*, 2020. **10**(2): p. 170-177.
81. Sandberg-Wollheim, M., et al., *Pregnancy outcomes from the branded glatiramer acetate pregnancy database*. *International journal of MS care*, 2018. **20**(1): p. 9-14.
82. O'Connor, P., et al., *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing Multiple sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2011. **365**(14): p. 1293-1303.
83. Vermersch, P., et al., *Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing Multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2014. **20**(6): p. 705-716.
84. Confavreux, C., et al., *Oral teriflunomide for patients with relapsing Multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Neurology*, 2014. **13**(3): p. 247-256.
85. Cross, A. and C. Riley, *Treatment of Multiple sclerosis*. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2022. **28**(4): p. 1025-1051.
86. Linker, R.A., et al., *Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway*. *Brain*, 2011. **134**(3): p. 678-692.
87. Gold, R., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing Multiple sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2012. **367**(12): p. 1098-1107.
88. Naismith, R.T., et al., *Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting*

Multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. CNS drugs, 2020. **34**: p. 185-196.

89. Giovannoni, G., et al., *A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing Multiple sclerosis.* New England Journal of Medicine, 2010. **362**(5): p. 416-426.
90. Giovannoni, G., et al., *Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting Multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study.* Multiple Sclerosis Journal, 2018. **24**(12): p. 1594-1604.
91. Leist, T.P., et al., *Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite Multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial.* The Lancet Neurology, 2014. **13**(3): p. 257-267.
92. Achiron, A., et al., *Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with Multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies.* Therapeutic advances in neurological disorders, 2021. **14**: p. 17562864211012835.
93. Wu, G., et al. *Evaluating the impact of cladribine tablets on the development of antibody titres: interim results from the CLOCK-MS Influenza Vaccine Sub-Study.* in *Abstract P071 presented at the ACTRIMS Virtual Forum.* 2021.
94. Mehling, M., L. Kappos, and T. Derfuss, *Fingolimod for Multiple sclerosis: mechanism of action, clinical outcomes, and future directions.* Current neurology and neuroscience reports, 2011. **11**: p. 492-497.
95. Kappos, L., et al., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing Multiple sclerosis.* New England Journal of Medicine, 2010. **362**(5): p. 387-401.
96. Group, T.S., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing Multiple sclerosis.* N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 402-15.
97. Chitnis, T., et al., *Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric Multiple sclerosis.* New England Journal of Medicine, 2018. **379**(11): p. 1017-1027.
98. Kappos, L., et al., *Siponimod versus placebo in secondary progressive Multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study.* The Lancet, 2018. **391**(10127): p. 1263-1273.
99. Cohen, J.A., et al., *Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing Multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial.* The Lancet Neurology, 2019. **18**(11): p. 1021-1033.
100. Comi, G., et al., *Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing Multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial.* The Lancet Neurology, 2019. **18**(11): p. 1009-1020.
101. Kappos, L., et al., *Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing Multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial.* JAMA neurology, 2021. **78**(5): p. 558-567.
102. Kappos, L., et al., *Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with Multiple sclerosis.* Neurology, 2015. **84**(9): p. 872-879.
103. Polman, C.H., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing Multiple sclerosis.* New England Journal of Medicine, 2006. **354**(9): p. 899-910.
104. Rudick, R.A., et al., *Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing Multiple sclerosis.* New England Journal of Medicine, 2006. **354**(9): p. 911-923.
105. Hoepner, R., et al., *Efficacy and side effects of natalizumab therapy in patients with Multiple sclerosis.* Journal of central nervous system disease, 2014. **6**: p. JCNSD. S14049.

106. Ryerson, L.Z., et al., *Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing*. *Neurology*, 2019. **93**(15): p. e1452-e1462.
107. Fox, R.J., et al., *MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study*. *Neurology*, 2014. **82**(17): p. 1491-1498.
108. Haghikia, A., et al., *Natalizumab use during the third trimester of pregnancy*. *JAMA neurology*, 2014. **71**(7): p. 891-895.
109. Friend, S., et al., *Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri®(natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study*. *BMC neurology*, 2016. **16**: p. 1-9.
110. Olberg, H., et al., *Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with Multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy*. *European journal of neurology*, 2018. **25**(3): p. 527-534.
111. Metze, C., et al., *Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in Multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies*. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2019. **25**(2): p. 245-254.
112. Gelfand, J.M., B.A. Cree, and S.L. Hauser, *Ocrelizumab and other CD20+ B-cell-depleting therapies in Multiple sclerosis*. *Neurotherapeutics*, 2017. **14**(4): p. 835-841.
113. Hauser, S.L., et al., *Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing Multiple sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **376**(3): p. 221-234.
114. Montalban, X., et al., *Ocrelizumab versus placebo in primary progressive Multiple sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **376**(3): p. 209-220.
115. Hauser, S.L., et al., *Ofatumumab versus teriflunomide in Multiple sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(6): p. 546-557.
116. Reddy, K.R., et al., *American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy*. *Gastroenterology*, 2015. **148**(1): p. 215-219.
117. Coles, A.J., et al., *Alemtuzumab for patients with relapsing Multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial*. *The Lancet*, 2012. **380**(9856): p. 1829-1839.
118. Cohen, J.A., et al., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting Multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial*. *The Lancet*, 2012. **380**(9856): p. 1819-1828.
119. Havrdova, E., et al., *Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy*. *Neurology*, 2017. **89**(11): p. 1107-1116.
120. McCarthy, C.L., et al., *Immune competence after alemtuzumab treatment of Multiple sclerosis*. *Neurology*, 2013. **81**(10): p. 872-876.
121. Millefiorini, E., et al., *Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting Multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome*. *Journal of neurology*, 1997. **244**: p. 153-159.
122. Hartung, H.-P., et al., *Mitoxantrone in progressive Multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial*. *The Lancet*, 2002. **360**(9350): p. 2018-2025.
123. Edan, G., et al., *Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in Multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease*

- using MRI and clinical criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1997. **62**(2): p. 112-118.
124. Fassas, A., et al., *Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive Multiple sclerosis: first results of a pilot study*. *Bone marrow transplantation*, 1997. **20**(8): p. 631-638.
125. Burt, R.K., et al., *Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting Multiple sclerosis: a randomized clinical trial*. *Jama*, 2019. **321**(2): p. 165-174.
126. Zhukovsky, C., et al., *Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing-remitting Multiple sclerosis: an observational study*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2021. **92**(2): p. 189-194.
127. Ozakbas, S., et al., *Prevalence of and risk factors for cognitive impairment in patients with relapsing-remitting Multiple sclerosis: multi-center, controlled trial*. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2018. **22**: p. 70-76.
128. Kumar, D.R., et al., *Jean-Martin Charcot: the father of neurology*. *Clinical medicine & research*, 2011. **9**(1): p. 46-49.
129. Højsgaard Chow, H., et al., *Progressive Multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life*. *Brain and behavior*, 2018. **8**(2): p. e00875.
130. Schneider, R., et al., *Microstructural white matter alterations in cognitively impaired patients at early stages of Multiple sclerosis*. *Clinical Neuroradiology*, 2021: p. 1-11.
131. Labiano-Fontcuberta, A., et al., *A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2016. **22**(2): p. 250-253.
132. Rao, S.M., et al., *Cognitive dysfunction in Multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning*. *Neurology*, 1991. **41**(5): p. 692-696.
133. Giedraitienė, N., R. Kizlaitienė, and G. Kaubrys, *The BICAMS battery for assessment of Lithuanian-speaking Multiple sclerosis patients: relationship with age, education, disease*

- disability, and duration*. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2015. **21**: p. 3853.
134. Amato, M., et al., *Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS*. Neurology, 2008. **70**(20): p. 1891-1897.
135. Calabrese, P., *Neuropsychology of Multiple sclerosis*. AKTUELLE NEUROLOGIE, 2002. **29**: p. S253-S257.
136. Delis, D.C., et al., *California verbal learning test*. Assessment, 2000.
137. Buschke, H. and P.A. Fuld, *Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning*. Neurology, 1974. **24**(11): p. 1019-1019.
138. Benedict, R.H., et al., *Validity of the minimal assessment of cognitive function in Multiple sclerosis (MACFIMS)*. Journal of the International Neuropsychological Society, 2006. **12**(4): p. 549-558.
139. Gronwall, D., *Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion*. Perceptual and motor skills, 1977. **44**(2): p. 367-373.
140. Smith, A., *Symbol digit modalities test*. The clinical neuropsychologist, 1973.
141. Lengenfelder, J., et al., *Processing speed interacts with working memory efficiency in Multiple sclerosis*. Archives of Clinical Neuropsychology, 2006. **21**(3): p. 229-238.
142. Lezak, M.D., *Neuropsychological assessment*. 2004: Oxford University Press, USA.
143. Benedict, R.H., et al., *Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach*. The Clinical Neuropsychologist, 2002. **16**(3): p. 381-397.
144. Baddeley, A., *The episodic buffer: a new component of working memory?* Trends in cognitive sciences, 2000. **4**(11): p. 417-423.
145. Borkowski, J.G., A.L. Benton, and O. Spreen, *Word fluency and brain damage*. Neuropsychologia, 1967. **5**(2): p. 135-140.
146. Heaton, R.K., *Wisconsin card sorting test*. Psychological assessment resources, 1981.
147. Atalay, D. and S. Cinan, *Yetiskinlerde Planlama Becerisi: Londra Kulesi (LK^{sup} sup DX[^]) Testinin Standardizasyon ve Güvenilirlik Çalışması*. Türk Psikoloji Dergisi, 2007. **22**(60): p. 25.
148. Raven, J., *Raven progressive matrices*, in *Handbook of nonverbal assessment*. 2003, Springer. p. 223-237.
149. Delis, D.C., et al., *Reliability and validity of the Delis-Kaplan Executive Function System: an update*. J Int Neuropsychol Soc, 2004. **10**(2): p. 301-3.
150. DeLuca, J., et al., *Acquisition and storage deficits in Multiple sclerosis*. J Clin Exp Neuropsychol, 1998. **20**(3): p. 376-90.
151. Vleugels, L., et al., *Visuoperceptual impairment in Multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks*. Mult Scler, 2000. **6**(4): p. 241-54.
152. Pinkston, J.B., A. Kablinger, and N. Alekseeva, *Multiple sclerosis and behavior*. Int Rev Neurobiol, 2007. **79**: p. 323-39.
153. Tanör, Ö.Ö., *Öktem sözel bellek süreçleri testi.(Öktem-SBST) el kitabı*. 2011: Türk Psikologlar Derneği.
154. Benedict, R.H., *Brief visuospatial memory test--revised*. 1997: PAR.
155. Boringa, J., et al., *The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in Multiple sclerosis clinical practice*. Multiple Sclerosis Journal, 2001. **7**(4): p. 263-267.

156. Benton, A.L., *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. 1994: Oxford university press.
157. Scherer, P., et al., *The Faces Symbol Test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to Multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2007. **13**(3): p. 402-411.
158. Wechsler, D., *Wechsler memory scale-revised*. Psychological Corporation, 1987.
159. Planche, V., et al., *Cognitive impairment in a population-based study of patients with Multiple sclerosis: differences between late relapsing– remitting, secondary progressive and primary progressive Multiple sclerosis*. *European journal of neurology*, 2016. **23**(2): p. 282-289.
160. Amato, M.P., et al., *Cognitive dysfunction in early-onset Multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years*. *Archives of neurology*, 2001. **58**(10): p. 1602-1606.
161. Smestad, C., et al., *Cognitive impairment after three decades of Multiple sclerosis*. *European journal of neurology*, 2010. **17**(3): p. 499-505.
162. Yigit, P., et al., *The relationship between cognition, depression, fatigue, and disability in patients with Multiple sclerosis*. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, 2021. **190**: p. 1129-1136.
163. Heled, E., R. Aloni, and A. Achiron, *Cognitive functions and disability progression in relapsing-remitting Multiple sclerosis: A longitudinal study*. *Applied Neuropsychology: Adult*, 2021.
164. Cinar, B.P., S. Ozakbas, and E. Idiman, *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. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2013. **115**(12): p. 2432-2437.
165. Yozbatiran, N., et al., *Motor assessment of upper extremity function and its relation with fatigue, cognitive function and quality of life in Multiple sclerosis patients*. *Journal of the neurological sciences*, 2006. **246**(1-2): p. 117-122.
166. D'Orio, V.L., et al., *Cognitive and motor functioning in patients with Multiple sclerosis: neuropsychological predictors of walking speed and falls*. *Journal of the neurological sciences*, 2012. **316**(1-2): p. 42-46.
167. Downer, M.B., et al., *Walking impairs cognitive performance among people with Multiple sclerosis but not controls*. *Human movement science*, 2016. **49**: p. 124-131.
168. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in Multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. *Neurology*, 1983. **33**(11): p. 1444-1444.
169. Arsoy, E., et al., *The Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) for Determining Disease Progression: A Methodological Study*. *Journal of Multiple Sclerosis Research*, 2022. **2**(1): p. 5-12.
170. Cutter, G.R., et al., *Development of a Multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure*. *Brain*, 1999. **122**(5): p. 871-882.
171. Katzman, R., et al., *Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort*. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1989. **25**(4): p. 317-324.
172. Pernecky, R., et al., *Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease*. *Neurology*, 2010. **75**(2): p. 137-142.
173. Stern, Y., *What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept*. *Journal of the international neuropsychological society*, 2002. **8**(3): p. 448-460.
174. Rocca, M.A., et al., *Cognitive reserve, cognition, and regional brain damage in MS: a 2-year longitudinal study*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2019. **25**(3): p. 372-381.
175. Semenza, C., et al., *Reading compounds in neglect dyslexia: The headedness effect*. *Neuropsychologia*, 2011. **49**(11): p. 3116-3120.
176. Altieri, M., et al., *Psychometric properties of the Italian version of the Cognitive Reserve Scale (I-CRS)*. *Neurological Sciences*, 2018. **39**: p. 1383-1390.
177. Rao, S.M., et al., *Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in Multiple sclerosis*. *Neurology*, 1989. **39**(2): p. 161-161.
178. Jacobsen, C., et al., *Brain atrophy and clinical characteristics predicting SDMT performance in Multiple sclerosis: a 10-year follow-up study*. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*, 2021. **7**(1): p. 2055217321992394.
179. Nocentini, U., et al., *Exploration of the relationships between regional grey matter atrophy and cognition in Multiple sclerosis*. *Brain imaging and behavior*, 2014. **8**: p. 378-386.
180. Bhushan, R., V. Ravichandiran, and N. Kumar, *An overview of the anatomy and physiology of the brain*. *Nanocarriers for Drug-Targeting Brain Tumors*, 2022: p. 3-29.
181. Vertes, R.P., S.B. Linley, and W.B. Hoover, *Limbic circuitry of the midline thalamus*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2015. **54**: p. 89-107.
182. Van Der Werf, Y.D., et al., *Thalamic volume predicts performance on tests of cognitive speed and decreases in healthy aging: A magnetic resonance imaging-based volumetric analysis*. *Cognitive brain research*, 2001. **11**(3): p. 377-385.
183. Grieve, K.L., C. Acuña, and J. Cudeiro, *The primate pulvinar nuclei: vision and action*. *Trends in neurosciences*, 2000. **23**(1): p. 35-39.

184. LaBerge, D. and M.S. Buchsbaum, *Positron emission tomographic measurements of pulvinar activity during an attention task*. Journal of neuroscience, 1990. **10**(2): p. 613-619.
185. Fama, R. and E.V. Sullivan, *Thalamic structures and associated cognitive functions: Relations with age and aging*. Neuroscience and biobehavioral reviews, 2015. **54**: p. 29.
186. Philp, D.J., M.S. Korgaonkar, and S.M. Grieve, *Thalamic volume and thalamo-cortical white matter tracts correlate with motor and verbal memory performance*. Neuroimage, 2014. **91**: p. 77-83.
187. Gh Popescu, B.F. and C.F. Lucchinetti, *Meningeal and cortical grey matter pathology in Multipl sclerosis*. BMC neurology, 2012. **12**: p. 1-8.
188. Amin, M. and D. Ontaneda, *Thalamic injury and cognition in Multipl sclerosis*. Frontiers in Neurology, 2021. **11**: p. 623914.
189. Cifelli, A., et al., *Thalamic neurodegeneration in Multipl sclerosis*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2002. **52**(5): p. 650-653.
190. Harrison, D.M., et al., *Thalamic lesions in Multipl sclerosis by 7T MRI: Clinical implications and relationship to cortical pathology*. Multipl Sclerosis Journal, 2015. **21**(9): p. 1139-1150.
191. Schweser, F., et al., *Mapping of thalamic magnetic susceptibility in Multipl sclerosis indicates decreasing iron with disease duration: a proposed mechanistic relationship between inflammation and oligodendrocyte vitality*. Neuroimage, 2018. **167**: p. 438-452.
192. Maggio, M.G., et al., *Virtual reality in Multipl sclerosis rehabilitation: A review on cognitive and motor outcomes*. Journal of Clinical Neuroscience, 2019. **65**: p. 106-111.
193. Lamargue-Hamel, D., et al., *Cognitive evaluation by tasks in a virtual reality environment in Multipl sclerosis*. Journal of the neurological sciences, 2015. **359**(1-2): p. 94-99.
194. Ozdilek, B. and G. Kenangil, *Validation of the Turkish Version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with Parkinson's disease*. The Clinical Neuropsychologist, 2014. **28**(2): p. 333-343.
195. Benedict, R.H.B., et al., *Cognitive impairment in Multipl sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues*. Lancet Neurol, 2020. **19**(10): p. 860-871.
196. Biesbroek, J.M., et al., *When the central integrator disintegrates: A review of the role of the thalamus in cognition and dementia*. Alzheimers Dement, 2024. **20**(3): p. 2209-2222.
197. Mahajan, K.R., et al., *Intrinsic and Extrinsic Mechanisms of Thalamic Pathology in Multipl Sclerosis*. Ann Neurol, 2020. **88**(1): p. 81-92.
198. Amato, M.P., et al., *Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study*. Multipl Sclerosis Journal, 2010. **16**(12): p. 1474-1482.
199. Chiaravalloti, N.D. and J. DeLuca, *Cognitive impairment in Multipl sclerosis*. The Lancet Neurology, 2008. **7**(12): p. 1139-1151.
200. Tinnefeld, M., et al., *Attention and memory dysfunctions in mild Multipl sclerosis*. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2005. **255**: p. 319-326.
201. Benedict, R.H., et al., *Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for Multipl sclerosis*. Multipl Sclerosis Journal, 2017. **23**(5): p. 721-733.
202. Leocani, L., et al., *Impaired short-term motor learning in Multipl sclerosis: evidence from virtual reality*. Neurorehabilitation and neural repair, 2007. **21**(3): p. 273-278.

203. Jonsdottir, J., et al., *Serious games for arm rehabilitation of persons with Multiple sclerosis. A randomized controlled pilot study*. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2018. **19**: p. 25-29.
204. Hsu, W.-Y., Y. Goverover, and R.M. Bove, *Capturing cognitive changes in Multiple sclerosis by performance-based functional and virtual reality assessments*. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2023. **66**(3): p. 101677.
205. Amato, M.P., V. Zipoli, and E. Portaccio, *Cognitive changes in Multiple sclerosis. Expert review of neurotherapeutics*, 2008. **8**(10): p. 1585-1596.
206. Riva, G., *Virtual reality in psychotherapy*. *Cyberpsychology & behavior*, 2005. **8**(3): p. 220-230.
207. Fischer, J., et al., *The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment*. *Multiple Sclerosis Journal*, 1999. **5**(4): p. 244-250.
208. Mousavi, S., et al., *Memory rehabilitation for the working memory of patients with Multiple sclerosis (MS)*. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 2018. **40**(4): p. 405-410.
209. Serino, S., et al., *Virtual reality body swapping: a tool for modifying the allocentric memory of the body*. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 2016. **19**(2): p. 127-133.
210. Rocca, M.A., et al., *Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of Multiple sclerosis*. *The Lancet Regional Health—Europe*, 2024. **44**.
211. De Giglio, L., et al., *Multiple sclerosis: changes in thalamic resting-state functional connectivity induced by a home-based cognitive rehabilitation program*. *Radiology*, 2016. **280**(1): p. 202-211.
212. He, H., et al., *Altered small-world brain networks in schizophrenia patients during working memory performance*. *PloS one*, 2012. **7**(6): p. e38195.
213. Gómez-Melero, S., et al., *Impact of Cognitive Impairment on Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients—A Comprehensive Review*. *Journal of Clinical Medicine*, 2024. **13**(11): p. 3321.
214. Nygaard, G.O., et al., *A longitudinal study of disability, cognition and gray matter atrophy in early Multiple sclerosis patients according to evidence of disease activity*. *PloS one*, 2015. **10**(8): p. e0135974.

EKLER

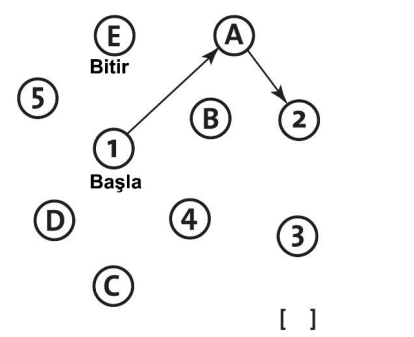
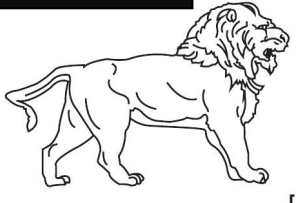
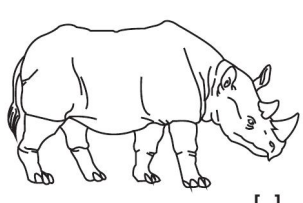
Ek A: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeğinin Türkçe versiyonu

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN																			
 <p>Küp Kopyalama</p>		<p>Çevresi Rakamlar Kollar</p> <p>[] [] []</p>		___/5																			
ADLANDIRMA																							
 <p>[]</p>		 <p>[]</p>		___/3																			
BELLEK		<p>Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BURUN</th> <th>KADİFE</th> <th>CAMI</th> <th>PAPATYA</th> <th>MOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.deneme</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2.deneme</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR	1.deneme						2.deneme						Puan yok
	BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR																		
1.deneme																							
2.deneme																							
DİKKAT		<p>Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı [] 2 1 8 5 4 Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı [] 7 4 2</p>			___/2																		
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.		[] FBACMNAAJKLBFAFAKDEAAAJAMOF AAB			___/1																		
100 den başlayarak yedişer çıkarma		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3																
4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.																							
LİSAN		<p>Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. [] Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı. []</p>			___/2																		
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.		[] _____ N ≥ 11 kelime			___/1																		
SOYUT DÜŞÜNME		<p>Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [] tren - bisiklet [] saat - cetvel</p>			___/2																		
GEÇİKMELİ HATIRLAMA		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama</th> <th>BURUN</th> <th>KADİFE</th> <th>CAMI</th> <th>PAPATYA</th> <th>MOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </tbody> </table>			Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR		[]	[]	[]	[]	[]	___/5						
Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR																		
	[]	[]	[]	[]	[]																		
SEÇMELİ		<p>Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin</p>																					
YÖNELİM		[] Gün	[] Ay	[] Yıl	[]Gün adı	[]Yer	[]Şehir	___/6															
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004		www.mocatest.org		Normal 21 / 30		TOPLAM		___/30															
Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz																							

Ek B: Sembol Sayı Modaliteler Testi

										Symbol-Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1973)						
KEY																
(÷	┌	┐	└	┘	+)	÷								
1	2	3	4	5	6	7	8	9								
(└	÷	(┌	>	÷	┐	(>	÷	(>	(÷		
┐	>	(÷	└	>	┌	┐	(÷	>	÷	┐	┌)		
┐	└	+)	(┌	+	┐)	└	÷	÷	┌	┐	+		
÷	┐	└	(>	┐	(└	>	+	÷)	┌	>	┐		
÷	└)	┌	>	+	┐	└	÷	┌	+	÷	÷)	(
>	÷	+	÷	┌	>	┐	÷	(+	÷	└	>)	┐		
÷)	+	÷	┌	+)	└	(÷	÷	(┐	┌	>		
└	÷	(>	┐	÷	(>	÷	+	┌	└	┐)	÷		

Ek C: Genişletilmiş Engellilik Durum leği

Expanded Disability Status Scale (EDSS), Multiple Skleroz hastalarında engellilik düzeyini değerlendirmek için kullanılan klinik bir skorum sistemidir. Bu form, Fonksiyonel Sistem (FS) puanlarını ve yürüme durumunu temel alır.

Fonksiyonel Sistemler:

1. Piramidal (motor işlev)
2. Serebellar (denge ve koordinasyon)
3. Beyinsapı (göz hareketleri, konuşma, yutma)
4. Duyusal (hissetme, vibrasyon, ağrı)
5. Mesane ve Barsak Fonksiyonları
6. Görsel Fonksiyon
7. Mental Fonksiyon
8. Diğer (örn. nöbet)

Değerlendirme Alanları:

- Fonksiyonel sistem puanları (0-5 arası)
- Yürüme mesafesi ve yardım gereksinimi
- Genel EDSS skoru (0.0 - 10.0 arası, 0.5 puan artışlarla)

Hasta Bilgileri:

Adı Soyadı: _____

Değerlendirme Tarihi: _____

Fonksiyonel Sistem Puanları:

Piramidal: ____

Serebellar: ____

Beyinsapı: ____

Duyusal: ____

Mesane/Barsak: ____

Görsel: ____

Mental: ____

Diğer: ____

Yürüme Mesafesi / Yardım Gereksinimi: _____

Genel EDSS Skoru: _____

Ek D: 9-Delik Çubuk Testi

9-Delik Çubuk Testi (9-HPT)

Testin Amacı: Üst ekstremité motor fonksiyonunun değerlendirilmesi.

Uygulama:

- Katılımcı düz bir yüzeye oturur.
- Önünde yer alan aparatta 9 delik ve çubuklar bulunur.
- Katılımcı çubukları tek tek deliklere yerleştirir ve tekrar çıkarır.
- Her iki el için ayrı ayrı süre tutulur.

Sonuçlar:

Sağ El Süresi: _____ saniye

Sol El Süresi: _____ saniye



Ek E: Zamanlı 25 Adım Yürüme Testi

Zamanlı 25 Adım Yürüme Testi (T25-FWT)

Testin Amacı: Alt ekstremitte fonksiyonunun ve yürüyüş hızının değerlendirilmesi.

Uygulama:

- Katılımcı düz bir hatta toplam 25 adım atarak yürür.
- Bizim uygulamamızda bu mesafe yaklaşık 8 metredir.
- Maksimum çaba ile ancak güvenli olacak şekilde yürünmesi istenir.
- Süre kronometre ile ölçülür.
- Gerekirse yürüme cihazı kullanılabilir.

Sonuç:

Yürüyüş Süresi: _____ saniye

Yardımcı Cihaz Kullanıldı mı?: Evet / Hayır

Başlangıç

8 metre

Bitiş

Ek F: Aralıklı Sesli Seri Toplama Testi

1+3=

5+4=

8+9=

PASAT FORM - A

Name :
Practice
Rate #1
(3 sec.)

Date:

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

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

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

Rate #1
(3 sec.)

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

Total Correct (raw): _____

Percent Correct: _____

Ek G: Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 16.02.2023-97012



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Teknoloji Transfer Ofisi
Etik Kurullar Birimi

Sayı : E-54022451-050.05.04-97012
Konu : 2023/9 Etik Kurul Kararı

16.02.2023

Sayın Prof.Dr. Zeliha MATUR
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Anabilim Dalı Başkanı

2023/9 numaralı "Multiple Skleroz Hastalarında Kognisyonun Sanal Gerçeklik ve Talamus Hacmi ile Değerlendirilmesi" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 07.02.2023 tarihli, 03 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. İsmail MERAL
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSD4RR3CKC Pin Kodu :40172 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSD4RR3CKC&eS=97012>
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih/İstanbul Bilgi için: Zübeyde ÖZDEMİR
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 36 Unvan: Sorumlu
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.