



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

OKRELİZUMAB KULLANAN MS HASTALARINDA
B LENFOSİTLERİN HÜCRE YÜZEYİNDEKİ
CD19+ VE CD20+ RESEPTÖR DÜZEYLERİ İLE KOĞNİTİF
FONKSİYONLARIN İLİŞKİSİ

Dr. Önder Kemal SOYLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

OKRELİZUMAB KULLANAN MS HASTALARINDA
B LENFOSİTLERİN HÜCRE YÜZEYİNDEKİ
CD19+ VE CD20+ RESEPTÖR DÜZEYLERİ İLE KOĞNİTİF
FONKSİYONLARIN İLİŞKİSİ

Dr. Önder Kemal SOYLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Burcu YÜKSEL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince gösterdiği özen nedeniyle ve etik ilkeler de dahil olmak üzere kendisinden öğrendiğim her şey için klinik şefim ve hocam Prof. Dr. Hayrunisa Dilek ATAĞLI'ya,

Multipl skleroza olan ilgim nedeniyle beni ayrıca destekleyen, akademik hayatımı planlarken fikirlerinden faydalandığım hocam Prof. Dr. Aysun SOYSAL'a,

Tez danışmanım, sorunlarımın içinde bocaladığım bir dönemde bana destek olan, güvenen ve daima cesaretlendiren hocam Doç. Dr. Burcu YÜKSEL'e,

Klinisyen olarak yetiştiğim bu süreçte bir klinisyenin sahip olması gereken tüm özellikleri bana öğreten kıymetli servis uzmanım Uzm. Dr. Cengiz DAYAN'a, ihtisas sürecimde rotasyonlarım da dahil olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma, uzman hekimlere, tez sürecimde nöropsikoloji ile alakalı bana öğrettikleri için Cahit KESKİNKILIÇ'a,

Her zorlukta beni destekleyen kıymetli dostlarım ve her biriyle gurur duyduğum meslektaşlarım Dr. Begüm CENGİZLER'e, Uzm. Dr. Serap Ruken TEKER'e, Uzm. Dr. Işıl PEKER'e, Uzm. Dr. Batuhan SELÇUK'a ve Uzm. Dr. Muazzez Gökçen KARAHAN'a, Uzm. Dr. Zeynep KURTPINAR'a teşekkür ederim.

Beni yetiştirmek için hayatımızdaki tüm zorluklara karşı tek başına mücadele etmek zorunda kalan, her şeyden önce iyi, dürüst ve çalışkan bir insan olmamı öğreten biricik varlığım annem Güllizar SOYLU'ya benim için yaptığı fedakarlıklardan dolayı minnettarım.

Emeğim sonrasında ortaya çıkan bu uzmanlık tezimi, annemi onurlandırmak adına ona armağan ediyorum.

Dr. Önder Kemal SOYLU

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ	v
KISALTMALAR.....	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ETİYOLOJİ	2
2.2. MS PATOFİZYOLOJİSİ	4
2.3. MS KLİNİK ÖZELLİKLERİ	5
2.4. MS KLİNİK TİPLERİ.....	9
2.5. MS TANI KRİTERLERİ, TANI-TAKİPTE KULLANILAN ARAÇLAR	11
2.5.1. MS Tanı Kriterleri.....	11
2.5.2. Tanı Araçları	12
2.6. TEDAVİ SEÇENEKLERİ	13
2.6.1. Okrelizumab	15
2.7. KOGNİSYON	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. EDINBURG EL TERCİH TESTİ	21
3.2. 9-HOLE PEG TEST (9-HPT)	21
3.3. CALIFORNIA VERBAL LEARNING TEST- II (CVLT- II).....	21
3.4. BRIEF VISUOSPATIAL MEMORY TEST-REVISED (BVMT-R)	22
3.5. DIGIT SPAN TEST	22

3.6. BOSTON ADLANDIRMA TESTİ	23
3.7. BENTON YÜZ TANIMA TESTİ	23
3.8. ÇİZGİ YÖNÜ BELİRLEME TESTİ.....	24
3.9. KÜP ÇİZİM TESTİ	24
3.10. SAAT ÇİZİM TESTİ	24
3.11. VERBAL AKICILIK TESTİ.....	25
3.12. STROOP TEST	25
3.13. SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST (SDMT)	26
3.14. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	26
3.15. MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT TEST (MoCA)	27
3.16. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ.....	27
3.17. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	27
3.18. KONTROL GRUBUNA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	28
3.19. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER.....	28
4. BULGULAR	29
4.1. YÖNETİCİ-YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	31
4.2. DİKKAT TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	41
4.3. SÖZEL BELLEK TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	44
4.4. GÖRSEL BELLEK TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	51
4.5. DİL İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	54
4.6. GÖRSEL MEKANSAL ALGILAMA VE KONSTRÜKSİYON BECERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	60
4.7. ÜST EKSTREMİTE İNCE MOTOR BECERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	66
4.8. DEPRESİF DUYGU DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	72

5. TARTIŞMA.....	74
5.1. Yönetici-Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi.....	77
5.2. Dikkatin Değerlendirilmesi.....	81
5.3. Sözel Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesi.....	81
5.4. Görsel Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesi	82
5.5. Dil İşlevlerinin Değerlendirilmesi.....	82
5.6. Görsel Mekansal Algılama ve Konstrüksiyon Becerilerinin Değerlendirilmesi	83
5.7. Üst Ekstremité İnce Motor Becerilerinin Değerlendirilmesi	84
5.8. Depresif Duygu Durumunun Değerlendirilmesi.....	85
6. SONUÇLAR.....	86
7. KAYNAKÇA.....	88

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: MS’te tanıda revize McDonald 2017 tanı kriterleri	12
Tablo 2: MS tedavisinde kullanılan ajanlar, etki mekanizmaları ve uygulama yolları	14
Tablo 3: Çalışmamızda kullandığımız nöropsikolojik batarya.....	20
Tablo 4: Sağlıklı kontrol grubu ile MS grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 5: RRMS grubu ile Progresif MS grubunun demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 6: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubunun yönetici-yürütücü işlevler açısından değerlendirilmesi.....	32
Tablo 7: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubunun yönetici-yürütücü işlevler açısından değerlendirilmesi.....	34
Tablo 8: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış RRMS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının yönetici-yürütücü işlevler açısından değerlendirilmesi.....	36
Tablo 9: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış progresif MS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının yönetici-yürütücü işlevler açısından değerlendirilmesi.....	38
Tablo 10: RRMS grubu ve progresif MS grubunun ilk testlerinin yönetici-yürütücü işlevler test sonuçlarının karşılaştırılması	39
Tablo 11: RRMS grubu ve progresif MS grubunun 1.yıl kontrol yönetici-yürütücü işlevler test sonuçlarının karşılaştırılması	40
Tablo 12: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubunun dikkat test sonuçlarının değerlendirilmesi	41

Tablo 13: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubunun dikkat test sonuçlarının değerlendirilmesi	42
Tablo 14: RRMS grubu ve progresif MS grubunun yapılan ilk testlerinin dikkat açısından değerlendirilmesi.....	42
Tablo 15: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol testlerinin dikkat açısından değerlendirilmesi.....	43
Tablo 16: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol testlerinin dikkat açısından değerlendirilmesi	43
Tablo 17: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış progresif MS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test dikkat açısından değerlendirilmesi	44
Tablo 18: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubunun sözel öğrenme test sonuçlarının değerlendirilmesi	45
Tablo 19: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubunun sözel öğrenme test sonuçlarının değerlendirilmesi	46
Tablo 20: RRMS grubu ile progresif MS grubunun ilk testlerinin sözel öğrenme test sonuçlarının değerlendirilmesi	47
Tablo 21: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol sözel öğrenme test sonuçlarının değerlendirilmesi	48
Tablo 22: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının sözel öğrenme açısından değerlendirilmesi	49
Tablo 23: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış progresif MS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının sözel öğrenme açısından değerlendirilmesi.....	50
Tablo 24: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubunun görsel bellek açısından değerlendirilmesi	51

Tablo 25: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS görsel bellek açısından değerlendirilmesi	51
Tablo 26: RRMS grubu ile progresif MS grubunun ilk testlerinin görsel bellek açısından değerlendirilmesi.....	52
Tablo 27: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol testlerinin görsel bellek açısından değerlendirilmesi	52
Tablo 28: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının görsel bellek açısından değerlendirilmesi	53
Tablo 29: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış progresif MS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının görsel bellek açısından değerlendirilmesi.....	53
Tablo 30: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubunun dil işlevleri açısından değerlendirilmesi	54
Tablo 31: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubunun dil işlevleri açısından değerlendirilmesi	55
Tablo 32: RRMS grubu ile progresif MS grubunun ilk testlerinin dil işlevleri açısından değerlendirilmesi.....	56
Tablo 33: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol testlerinin dil işlevleri açısından değerlendirilmesi	57
Tablo 34: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının dil işlevleri açısından değerlendirilmesi	58
Tablo 35: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının dil işlevleri açısından değerlendirilmesi.....	59

Tablo 36: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubunun görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından değerlendirilmesi.....	60
Tablo 37: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS hastalarının görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından değerlendirilmesi.....	61
Tablo 38: RRMS grubu ile progresif MS grubunun ilk testlerinin görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından değerlendirilmesi.....	62
Tablo 39: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol testlerinin görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından değerlendirilmesi	63
Tablo 40: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından değerlendirilmesi.....	64
Tablo 41: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış progresif MS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından değerlendirilmesi.....	65
Tablo 42: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubu üst ekstremit motor becerileri açısından değerlendirilmesi.....	66
Tablo 43: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubu üst ekstremit motor becerileri açısından değerlendirilmesi	67
Tablo 44: RRMS grubu ile progresif MS grubu ilk testlerinin üst ekstremit motor becerileri açısından değerlendirilmesi	68
Tablo 45: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol testlerinin üst ekstremit motor becerileri açısından değerlendirilmesi	69
Tablo 46: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının üst ekstremit ince motor becerileri açısından değerlendirilmesi	70

Tablo 47: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının üst ekstremite ince motor becerileri açısından değerlendirilmesi	71
Tablo 48: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubu depresif duygu durumun değerlendirilmesi	72
Tablo 49: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubunun depresif duygu durumun değerlendirilmesi	72
Tablo 50: RRMS grubu ile progresif MS grubunun ilk test yapıldığında elde edilen sonuçlarının depresif duygu durum açısından değerlendirilmesi	72
Tablo 51: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol sonuçlarının depresif duygu durum açısından değerlendirilmesi.....	73
Tablo 52: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının depresif duygu durum açısından değerlendirilmesi	73
Tablo 53: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının depresif duygu durum açısından değerlendirilmesi.....	73

KISALTMALAR

9-HPT	: “9-Hole Peg Test”
BAEP	: “Brainstem Auditory Evoked Potentials”
BICAMS	: “The Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis”
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BRB-N	: “Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests”
BVMT-R	: “Brief Visuospatial Memory Test-Revised”
CVLT-II	: “California Verbal Learning Test-II”
DMT	: “Disease Modifying Therapy”
EDSS	: “Expanded Disability Status Scale”
ICAM-1	: “Intracellular Adhesion Molecules Type 1”
IgG	: Immünoglobulin G
INO	: “Internuclear Ophthalmoplegia”
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KİS	: Klinik İzole Sendrom
MACFIMS	: (“Minimal Assessment of Cognitive Function on MS”)
MoCA	: “Montréal Cognitive Assessment”
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
NfL	: “Neurofilament Light Chain”
OCT	: “Optical Coherence Tomography”
OKB	: Oligoklonal Band

ON	: Optik Nörit
PIRA	: “ <i>Progression Independent of Relapse Activity</i> ”
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
RİS	: Radyolojik İzole Sendrom
RRMS	: “ <i>Relapsing Remitting</i> ” Multipl Skleroz
SDMT	: “ <i>Symbol Digit Modalities Test</i> ”
SEP	: “ <i>Somatosensory Evoked Potentials</i> ”
SPMS	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Treg	: T Regulator hücre
UVB	: Ultraviyole B
VCAM-1	: “ <i>Vascular Adhesion Molecules Type 1</i> ”
VEMP	: “ <i>Vestibular Evoked Myogenic Potentials</i> ”
VEP	: “ <i>Visual Evoked Potentials</i> ”

ÖZET

OKRELİZUMAB KULLANAN MS HASTALARINDA B LENFOSİTLERİN HÜCRE YÜZEYİNDEKİ CD19+ VE CD20+ RESEPTÖR DÜZEYLERİ İLE KOGNİTİF FONKSİYONLARIN İLİŞKİSİ

Dr. Önder Kemal SOYLU

AMAÇ: Çalışmamızda MS tanısı ile takip edilen ve okrelizumab kullanan hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan B lenfositlerin hücre yüzeyindeki CD19+ ve CD20+ reseptörleri ile kognitif etkilenmenin ilişkisini incelemek ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak objektif olarak ortaya koymayı amaçladık.

YÖNTEM: 30 MS hastası ve 30 sağlıklı kontrol çalışmamıza dahil edildi. Her iki gruba da hazırlanan nöropsikometrik batarya uygulandı. Bu bataryada Edinburg el tercih testi, “9-Hole Peg Test” (9-HPT), “California Verbal Learning Test-II”, “Brief Visuospatial Memory Test-Revised”, “Digit Span Test”, Boston adlandırma testi, Benton yüz tanıma Testi, çizgi yönü belirleme testi, küp çizim testi, Saat çizim testi, verbal akıcılık testi, “Stroop Test”, “Symbol Digit Modalities Test”, Beck depresyon ölçeği, “Montréal Cognitive Assessment” testleri kullanıldı. Nöropsikometrik bataryaya ek olarak beyin ve spinal manyetik rezonans görüntüleme ile serum örneğinde CD19+ ve CD20+ B lenfosit düzeyi ölçümü yapıldı ve “Expanded Disability Status Scale” (EDSS) skorları hesaplandı. Uygulanan prosedür 1 sene sonra tekrarlandı ve nöropsikometrik bataryanın uygulandığı yaş, cinsiyet, eğitim durumları eşit olan sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

BULGULAR: MS hastaları fonemik akıcılık, bilgi işleme hızı, dikkat ve konstrüksiyon becerisinde sağlıklı kontrollere göre kötüydü. Progresif MS grubu ile RRMS grubu ilk test zamanında karşılaştırıldığında bilgi işleme hızı ve üst ekstremitte ince motor becerileri progresif grupta daha kötü bulunmuşken; 1.yıl kontrol testlerinde bunlara ek olarak verbal akıcılık, dikkat, uzun süreli bellek ve konstrüksiyon becerilerinde bozukluk eklendiği saptandı.

SONUÇ: Günümüzde MS hastalarında kognitif etkilenmenin sebebi net olarak bilinmemesine rağmen nöronal plastisite ve nöronal ağ disfonksiyonu üzerinden açıklanmaya çalışılmaktadır. Çalışmamızda ortaya koyduğumuz üzere bu etkilenme, global etkilenmeden ziyade kognitif birime spesifik olarak gelişmektedir ve her hastanın bireysel değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızda uyguladığımız nöropsikometrik bataryaya benzer şekilde her kognitif birimi yansıtmaya yarayacak kapsamlı bataryalar daha faydalı olacaktır. İnflamasyon ve nörodejenerasyonun ön planda olduğu bu durumda tedavilerin etkinliği, çalışmamızda ortaya koyduğumuz üzere, kognitif bozulmadan hastaları tamamen koruyamamaktadır. Ancak tedavi etkinliğine ek olarak nöronal dokunun yıkımını gösteren biyobelirteçler ve manyetik rezonans teknikleri ile bu bireysel süreç daha detaylı hale getirilebilir ve daha objektif sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar sözcükler: Multipl skleroz, Kognisyon, Okrelizumab, Nörodejenerasyon

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN CD19+ AND CD20+ RECEPTOR LEVELS ON THE CELL SURFACE OF B LYMPHOCYTES AND COGNITIVE FUNCTIONS IN MS PATIENTS RECEIVING OCRELIZUMAB

Önder Kemal Soylu, MD

AIM: We aimed to investigate the relationship between CD19+ and CD20+ receptors on the cell surface of B lymphocytes, which are used in the evaluation of treatment efficacy in patients with MS who are followed up with a diagnosis of MS and who receive ocrelizumab, and cognitive effects by comparing with healthy individuals.

METHODS: 30 PwMS without current attack and contrast-enhancing lesion on MRI were included in our study. A neuropsychological battery (California Verbal Learning Test- II, Brief Visuospatial Memory Test-Revised, Symbol Digit Modalities Test, Digit Span, Boston Naming, Benton Facial Recognition, Judgement of Line Orientation, Cube-Copying, Clock-Drawing, Verbal Fluency, Stroop Test, Beck Depression Inventory and Montréal Cognitive Assessment and 9-Hole Peg Test was administered to all patients and healthy controls at baseline. Serum samples were obtained, craniospinal MRI and 'Expanded Disability Status Scale' scoring were performed concurrently on the test day. CD19+ and CD20+ B lymphocytes were detected by flow cytometry. The same procedure was repeated 1 year later when the patients were under treatment. Patients were compared with healthy controls with equal age, education, gender.

RESULTS: MS patients were worse than healthy controls in phonemic fluency, information processing speed, attention and construction skills. When the progressive MS group and the RRMS group were compared at baseline, information processing speed and upper extremity fine motor skills were found to be worse, whereas impairment in verbal fluency, attention, long-term memory and construction skills were found to be additionally to these at the 1-year follow up tests.

CONCLUSION: Although the cause of cognitive impairment in MS patients is not clearly known, neuronal plasticity and neuronal network dysfunction are possible causes. As we have demonstrated in our study, this effect develops specific to the cognitive domain rather than a global effect and shows that each patient should be evaluated individually. Therefore, comprehensive batteries similar to the neuropsychometric battery we applied in our study, which would reflect each cognitive domain, would be more effective. In this condition where inflammation and neurodegeneration are at the forefront, the effectiveness of treatments cannot completely protect patients from cognitive impairment, as we have shown in our study. However, in addition to treatment efficacy, biomarkers reflecting the destruction of neuronal tissue and magnetic resonance techniques can be used to elaborate this individual process and more objective results can be obtained.

Keywords: Multiple sclerosis, Cognition, Ocrelizumab, Neurodegeneration

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) kronik inflamasyon ve demiyelinizasyon sonucunda dejenerasyon, aksonal hasar ve nöronal kayıp görülen otoimmün hastalığıdır (1). MS'in klinik seyri farklı şekillerde olabilir. Ataklarla seyredebileceği gibi ('*relapsing-remitting*' MS (RRMS)); klinik ataklarla başlayıp sonradan progresif seyir gösterebilir (sekonder progresif MS (SPMS)); klinik başlangıcından itibaren progresif seyir görülebilir (primer progresif MS (PPMS)). 2017 revize McDonald kriterleri tanı için kullanılır ve tanı aşamasında öykü, nörolojik muayene yanında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi tetkiklerden faydalanılır (2).

Geçmişten beri MS hastalarında kognitif etkilenme dikkati çekmiş ve son zamanlarda da hak ettiği önemi tekrar kazanmıştır. Değişik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilse de MS hastalarında kognitif etkilenmenin prevalansı %43-73 şeklindedir (3). Literatürdeki çalışmalarda gösterilen ve en çok etkilendiği görülen kognitif alanlar bilgi işleme ve bellektir. Etkilenen diğer alanlar sıklıkla kompleks dikkat, yürütücü işlevler, verbal akıcılık ve vizyospasyal algıdır (4).

Çalışmamızın amacı MS tanısı ile takip edilen ve okrelizumab kullanan hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan B lenfositlerin hücre yüzeyindeki CD19+ ve CD20+ reseptörleri ile kognitif etkilenmenin ilişkisini incelemek ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak objektif olarak ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Multipl skleroz, merkezi sinir sisteminin immün aracılı, inflamatuvar, demiyelinizan ve kronik bir hastalığıdır. MS'de otoimmünitenin muhtemel mekanizma olduğu düşünülse de, hedef antijen ve immünopatolojik sürecin detayları henüz tam anlaşılamamıştır (5).

MS prevalansı Kuzey Amerika ve Avrupa'da en yüksek iken (140 ve 108/100,000 kişi) (6); yurdumuzda ise 96,4/100,000 kişidir (7). 20. yüzyıl başlarında erkek cinsiyet baskın olduğu düşünülürken; kadınların sosyal yaşamın içinde var olması ve tıbbi hizmetlere ulaşımının artması ile bu fikrin yanlış olduğu ortaya çıkmış ve kadın: erkek oranının 3:1 olduğu görülmüştür. Hastalık tipik olarak 20-50 yaş arasında daha sıktır ancak en sık 3.dekatta görülür (8).

2.1. ETİYOLOJİ

Multipl skleroz, etiyojisi henüz net anlaşılamamış, çevresel ve genetik faktörlerin beraber rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. MS için risk faktörü olarak gen lokusları gösterilmesine rağmen MS-göç ilişkisi çalışmaları da çevresel faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir.

Multipl sklerozun coğrafik dağılımına bakıldığında ekvatorlardan uzaklaştıkça prevalansının artması nedeniyle ultraviyole-B (UVB)'ye maruz kalma ve vitamin D akla gelmektedir. İnsanlarda D vitamini, UVB indüksiyonu sonucu deride üretimle ya da vitamin D'den zengin besinlerle beslenme ile veya takviye alımı sonucu elde edilir. Tek başına diyet ile alım yetersizdir ve tüm ihtiyacı karşılamaz. Vitamin D₃ (kolekalsiferol, UVB aracılığıyla deride sentezlenir) ve D₂ (ergokalsiferol, bitkisel kaynaklardan elde edilir), 25(OH)D₃'e ve sonra aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D₃'e metabolize edilir (9).

UV ile MS arasındaki ilişki tam anlamıyla açıklığa kavuşturulmuş değildir ancak UV'nin rat çalışmalarında periferik inflamasyonu azaltması, regülatör T hücreleri (Treg) aktive etmesi ve antijen sunan dendritik hücreleri baskılaması nedeniyle koruyucu etkisinden söz edilmektedir (10). Vitamin D, Th1 ve Th17'i baskılayıp; FoxP₃⁺ ve IL-10⁺ Treg hücreleri stimüle eder ve oligodendrositlerin, matür

oligodendrositlere dönüşümünü tetikleyerek remiyelinizasyonun etkisinin artmasında rol alır (11). Geçmişten günümüze yapılan klinik çalışmaların bazılarında Vitamin D'nin MRG lezyon yükü ve kontrast tutan lezyon sayısı, '*Expanded Disability Status Scale*' (EDSS) ve yıllık relaps oranı gibi parametrelere koruyucu etkili; bazılarında ise etkisiz olduğu görülmüş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (11,12).

Dikkati çeken bir diğer faktör olan genetik, MS'te kompleks kalıtım örneği gösterir. MS aile ve ikiz çalışmalarında genel popülasyona göre MS tanısı almış bireylerin aile üyelerinde hastalık riski yüksektir (13). Genetik mekanizmaların MS patogenezindeki rolü immün sistemin adaptif kolu üzerinden etki göstermesi nedeniyledir ve bu etkisini sitokin reseptörleri, kostimulatörler, Treg hücreler üzerinden gösterir (14). Riski artıran alleller HLADRB1*1501 alleli varlığı ve HLA-A*02 alleli yokluğudur (15).

Prevalans çalışmalarında göze çarpan coğrafik etmenlerin etkisi, göç çalışmaları sonrasında dikkati çekmiştir. Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda bölgesel olarak yüksek risk içeren yerlerdir. Asya ve Afrika ise düşük risk içerir. MS için 'enlem ilişkili' hastalık denilse de Japonya gibi Avrupa ile aynı enlemde bulunan Asya ülkelerinde düşük risk saptanmış olması coğrafik çevresel etmenlerin tek etken olmadığını ve genetik risklerin de etkili olduğunu gösterir niteliktedir. Öyle ki puberteden önce yapılan göçlerde bireyin MS riski göç edilen bölgeyle aynı kabul edilir (16,17).

Birçok hastalığın patogenezinde rol oynayan tütün kullanımı, MS riskini artıran ve değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır. Bazı epidemiyolojik çalışmalara göre sigara içenlerde MS gelişme riski %50 artar ve hastalık seyrini de kötü etkiler. Patogeneze katkısı net olarak ortaya konulamamış olsa da genetik risk faktörü olan allellerle (HLA-DRB1*15 taşıyıcılığı ve HLA-A*02 yokluğu) beraber riskin arttığı görülmüştür. Bu sebeple genetik risk ve sigara maruziyeti arasında etkileşim olduğu düşünülmektedir (18). Aynı zamanda kişinin sigarayı geçmişte içmiş olması dahi hiç içmemiş olanlara göre riski artırır (19). Bazı çalışmalarda ise bu risk nedensel risk olarak saptanmış ve doz bağımlı bir risk olduğu ortaya konulmuştur (19,20). Tütün kullanımının tek etkisi patogeneze üzerinde oynadığı rol değildir aynı zamanda klinik gidişe de olumsuz etkide bulunur. Sigara içen MS hastalarında motor semptomlar daha

fazladır, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aktivitesi yüksektir, beyin atrofisi gelişme ve psikiyatrik komorbidite ortaya çıkma riski daha yüksektir (20).

Geçmişten beri MS etiopatogenezine dair ortaya atılan hipotezler arasında enfektif ajanlar da yer almıştır. Pierre Marie'nin de 1884'teki gözlemlerinde '*sclérose en plaques sıklıkla enfeksiyonu takiben başlıyor*' şeklinde belirttiği şüpheleri günümüz bilim dünyasında devam etmektedir. Çeşitli hipotezler ortaya atılmış olsa da enfektif ajanlar ile MS patogenezi arasındaki bağ tam olarak ortaya konulabilmiş değildir. Çoğunlukla suçlanan ajanlar Epstein-Barr Virus, Herpes simplex virüs, Human herpesvirus 6 gibi viral ajanlar ve Chlamydia pneumoniae gibi bakteriyel ajanlardır. Temel düşünce, moleküler mimikri nedeniyle patojenlerin tetiklediği otoimmün sürecin '*myelin basic protein*' başta olmak üzere ek olarak miyelin kılıfın diğer komponentlerine hasar vermesidir (21,22).

2.2. MS PATOFİZYOLOJİSİ

Multipl sklerozun patogenezi, multifaktöryel sebepler sonucunda gelişen otoimmün reaktif hücrelerin kan beyin bariyerini (KBB) aşarak SSS'ne saldırmasıyla başlayan süreç, beyin ve spinal kordda inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal kayıp ile gelişen 'plak'(sklerozis) oluşumuyla sonuçlanır.

Bu süreçte önemli aşamalardan biri olan lenfositlerin KBB'ni aşması ve SSS'ne girmesiyle lenfositlerin yarattığı hasar, metabolik strese neden olur. Meydana gelen bu kaotik ortam, endotelial adezyon moleküllerinin salınımını aberan şekilde artırır. Bu artışı T lenfositlerin SSS'ne girişini sağlayan "*intracellular adhesion molecules type 1*" (ICAM-1), "*vascular adhesion molecules type 1*" (VCAM-1), E-selectin sentezinin artışı takip eder (23).

Patogeneizde rol alan T hücreler; CD8+T, CD4+Th1 ve Th17'dir. Bu otoreaktif T hücreleri tarafından üretilen interferon gamma, IL-17 ve "*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*" gibi sitokinler de patogeneizde rol alır (24).

İmmün sistemin elemanlarını bu süreçte birbirinden ayırmak güçtür ve patogeneizde T hücreler ile kostimulatörler aracılığıyla haberleşen B hücreler de yerini alır. B hücrelerinin de bu patogeneizde rolünün olduğunu gösteren en önemli kanıt,

BOS'ta immünglobulin artışı olduğunun görülmesidir (24). B lenfositlerden evrilen plazma hücrelerinin sentezlediği antikorlar, spesifik antijenlere bağlanarak kompleman sistemini aktive eder. Bu süreç her ne kadar demiyelinizasyon sürecinde yer alsa da esas etkisini aksonal dejenerasyona neden olarak gösterir. Ancak B lenfositlerin tamamı plazma hücrelerine evrilmez aksine antijen tarafından aktive edilmiş bir kısım B lenfositler, antijen sunan hücreleri de uyarır. Böylece immün sistem, daha çok antijen sunulması ardından daha çok antikor sentezi şeklinde adeta bir paradoksun içine girmiş olur (25). Anlaşılabacağı üzere immün sistemin hemen hemen tüm elemanlarının rol aldığı bu olayda zaman zaman farklı immün sistem elemanları daha baskın hale gelir. Lezyonların erken döneminde makrofajlar dominanttır ve bunları CD8+T hücreleri takip eder; daha düşük sayıda CD4+T hücreler, B hücreler ve plazma hücreleri bulunur. İlerleyen evrelerde T hücre miktarı değişmese de B hücre ve plazma hücre miktarı oransal olarak baskın hale gelir. Bu sebepten dolayı erken evrede akson hasarı ve nöronal hasar yok iken zamanla hem aksonal hasar hem nöron hasarı görülür. Sonuç olarak 'plak'(sklerozis) formasyonunun oluşması miyelin kılıf ve oligodendrosit kaybı nedeniyle olur (26).

İmmün sistemin yanıtı zaten bu denli karmaşık iken MS klinik tiplerine göre baskın olan patogenez de değişmektedir. Ataklarla seyreden tipte etkin olan patofizyolojik mekanizmalar demiyelinizasyon, kısmi aksonal kayıp ve immün reaksiyon sonucu gelişen reaktif gliozistir. Progresif seyirde ise bu belirgin atakların aksine plak çevresinde ve normal görünümlü beyaz cevherde diffüz olarak etkili olan düşük yoğunluklu inflamasyon ve mikrogial aktivasyon rol alır. Bu da sonuç olarak hem beyaz hem gri cevherde atrofiye neden olur (27).

Oligodendrosit hasarının olması remiyelinizasyonun sağlanıp sağlanamayacağı ile ilişkili olduğundan önemlidir. Oligodendrosit yüzeyindeki Fas reseptörüne bağlanan lenfosit yüzeyindeki Fas ligand, apoptoza neden olduğu için miyelin rejenerasyonu da bozulmuş olur (23).

2.3. MS KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Görsel şikayetler (bulanık görme, görme alanı kaybı, çift görme) MS seyrinde veya tanı alma aşamasında sık karşılaşılan şikayetlerdendir. Bunlar optik sinirden

başlayarak oksipital kortekse dek ulaşan görme yollarıyla alakalı olabileceği gibi beyinsapı lezyonu nedeniyle de olabilir. MS'te optik nörit (ON), optik sinirin demiyelinizasyonu ve inflamasyonu nedeniyle olur, unilateral veya bilateral olabilir. ON ile başvuran hastaların %15-20'sinde daha bu aşamada zamanda ve mekanda yayılım kriterleri karşılandığında MS tanısı konurken; MS seyrinde hastaların %40'ında atak olarak ON gelişebilir. Vasküler hadiselerin aksine klinik yavaş gelişir, progresyon gösterip plato çizer ardından iyileşme evresine geçer. Kardinal şikayetler göz hareketleriyle tekiklenen periorbital ve/veya retroorbital ağrı, görme alanı defekti, renkli görmenin bozulmasıdır. Ağrı, vizüel defisit başlamadan önce görülür ve ağrı hafiflemeye başlayınca görsel semptomlar ortaya çıkar. Sentroçekal skotom ile görme kaybı en sık karşılaşılan görme alanı defisiti şeklidir (28). Fundus muayenesinde optik disk ödemi görülebilir, görülmüyorsa retrobulbar nörit olarak değerlendirilir (29). Orbita MRG'de optik sinirler ödemli görünebilir ve kontrast tutulumu gösterebilir. “*Visual evoked potentials*” (VEP), görme yollarını değerlendirmede yardımcı olur, asemptomatik hastaların %65'inde dahi anormal bulgular saptanabilir. Genellikle latans uzamış, amplitüd düşük ve dalga formu bozulmuştur. VEP dışında tanı aşamasında kullanılabilecek bir diğer tetkik olan “*Optical coherence tomography*” (OCT), retinal sinir tabakasını gösterdiği için tanıya gitmede ve takipte yardımcıdır (30).

Motor güçsüzlük ve bununla ilişkili semptomlar MS hastalarının %89'unu etkiler. Kraniyal lezyonlara da bağlı olabilmekle beraber sıklıkla spinal kord lezyonu sonucu kortikospinal traktın etkilenmesi nedeniyledir. Motor defisit, asimetric olmaya meyillidir ve meydana gelen defisit, monoparezi veya yüzü koruyan hemiparezi şeklinde olabilir. Alt ekstremiteler üst ekstremitelere göre daha sık etkilenir. Lezyon nedeniyle sıklıkla parsiyel tutulum gösterdiği için başlarda asimetric güçsüzlük dikkati çeker ancak zamanla her iki ekstremitayı de etkileyebilir. Üst motor nöron etkilendiği için zamanla spastisite gelişir, kramplar sıklaşır ve derin tendon refleksleri canlı hale gelir. Spastisitenin zamanla artması nedeniyle kontraktür meydana gelebilir (31,32).

Spinal kord beyaz cevher lezyonlarında duyuşal semptomlar görülür. Spinotalamik, posterior kolon veya dorsal kök giriş yerinde lokalize lezyonların varlığı çeşitli duyuşal semptomlara neden olabilir. Hastaların çoğu uyuşma, iğne batma,

yanma, karıncalanma gibi şikayetlerden yakınırken vibrasyon ve pozisyon duyuları da daha az sıklıkla da olsa etkilenebilir. Yama tarzında ekstremitelerde ağrı ve dokunma duyusu kaybı ve abdominal bölgede bant şeklinde var olan his (“*the MS hug*”) karakteristiktir. Spinal kordun yarım kesi şeklinde etkilenmesine neden olan lezyonlarda “*Brown-Séquard*” sendromu görülebilir ve böylelikle ağrı-ısı duyu da etkilenebilir. MS hastalarının yaşam kalitesini etkileyen en önemli duysal şikayetlerden birisi ağrıdır ve nevralfiform ağrılardan kramp nedenli ekstremitte ağrılarına çeşitli şekillerde karşımıza çıkabilir (31,33,34).

Serebellar tutulum, nöroloji pratiğinde aşına olduğumuz şekilde karşımıza çıkar. Bunların bazılarında hasta şikayetçi olsa da bazıları muayenede ortaya çıkar. Oküler bulgular nistagmus, refleksiyon sakkadları iken konuşma patlayıcı tarzda olabilir. Ekstremitelerde dismetri, hipotoni ve disdiadokinezi görülebilir. Nadir de olsa titübasyon ve intansiyonel tremor görülebilir ve şiddetli olduğunda hastanın günlük yaşam aktivitesini sürdürmeye engel olabilir. Tanı aşamasına ek olarak bu semptomların ve serebellar lezyonlarının varlığı erken engellilik gelişeceğinin prediktif faktörüdür (35).

Beyinsapı klinik bulguları MS hastalarının ilk başvuru şikâyeti olabileceği gibi hastalık seyrinde de karşımıza çıkabilir ve ataklardaki sıklık payı %16.6’dır (35). Beyinsapı bulguları olan hastalar MRG ile tetkik edilebileceği gibi “*brainstem auditory evoked potentials*” (BAEP) ve “*vestibular evoked myogenic potentials*” (VEMP) gibi elektrofizyolojik yöntemlerle de tetkik edilebilir (36). Klinik olarak çok renkli şekilde karşımıza çıkabilen bölge lezyonlarının klinik yansıması sıklıkla diplopi, nistagmus, “*internuclear ophthalmoplegia*” (INO), motor güçsüzlük, duysal semptomlar, pupil anormallikleri, vertigo, tinnitus, yutma ve konuşma bozukluğu ile diğer kraniyal sinirlerin tutulumu şeklindedir (37).

MS hastalarının %80’inde spinal kord lezyonu görülür. Sessiz ilerleyiş gösterebilen ya da kliniğe yansımayabilen kraniyal lezyonların aksine spinal kord lezyonları sıklıkla semptomatiktir. Duysal ve motor kayıp yanında mesane, barsak ve seksüel fonksiyonları da etkileyebilir (38). Lezyonlar karakteristik olarak 2 segmentten uzun değildir ve genellikle izole, birbirinden ayrı olarak görülür. Ancak burada dikkat edilmesi gereken husus SPMS ve PPMS hastalarında hastalık

progresyonuna bağlı olarak zamanla biriken lezyonların birleşme eğiliminde olabileceği ve spinal MRG'de uzun segment tutulumu gibi görülebileceğidir.

Klinik aşıkâr atakların yanında hastalık seyrinde karşımıza çıkabilecek bir diğer durum ise psikiyatrik komorbidite artışıdır. Hem süregiden inflamatuvar, demiyelinizan, aksonal dejenerasyonun mikrostrüktürel yapılarda meydana getirdiği değişiklikler hem de kür imkânı olmayan ve engellilik riskinin yüksek olduğu bir hastalık tanısı almış olmak gibi nedenlerden dolayısıdır. En sık olarak depresyon görülür ve bunu yaygın anksiyete bozukluğu, apati en nadir olarak da psikoz takip eder (39,40). Ek olarak MS tedavisinde kullanılan bazı hastalık modifiye edici ilaçların da depresyon ya da psikoz oluşturma riski taşıdığı da göz önünde bulundurulmalıdır (41). Hekimlerin MS hastalarının psikiyatrik komorbiditesinin farkında olması ve hastayla empati kurması hasta-hekim iletişimini artıracak böylelikle hastanın tedavi ve takibe olan uyumunu olumlu etkileyecektir.

Atakların dışında, ataklara benzeyen ancak süre olarak daha kısa olan şikayetler görülebilir. Bunlar paroksizmal semptomlardır. Paroksizmal semptomlar MS hastalarında %1,6 ile %17 arasında değişen sıklıkta görülebilir. Tipik olarak süreleri saniyeler veya dakikalardır. 24 saati aşmaları halinde ataktan şüphelenilmeli ve bu mantıkla ele alınmalıdır. Patofizyolojisinde teori olarak parsiyel demiyelinize olmuş bölgeden ektopik jeneratör gibi spontan efaptik transmisyonla da çevre sinir aksonlarına yayılan deşarjlar sonucu oluştuğu öne sürülmektedir. Bu bulgular arasında paroksizmal diskinezi, güçsüzlük, kaşıntı, pelvik ağrı, miyokimi, ortostatik hipotansiyon, diplopi, vertigo, dizartri ve ataksi vardır (42).

MS hastalarında klinik atak ve progresyon dışında karşılaştığımız diğer bir sorun komorbiditedir. Komorbidite tanımı gereği hastalığın doğasından kaynaklanmayan ve hastalığın komplikasyonu olmayan durumdur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda MS hastalarında; depresyon (%23,7), anksiyete (%21,9), hipertansiyon (%18,6), hiperkolesterolemi (%10,9) en sıklıkla karşılaşılan komorbiditelerdir. Diğerleri ise otoimmün hastalıklar (tip 1 diyabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis), üriner sistem maligniteleri, migren, uyku bozuklukları, fibromiyalji gibi hastalıklardır. Bu hastalıkların da eklenmesi MS

hastalarının ve yakınlarının yükünü artırır, sosyal ve iş yaşamlarını olumsuz etkiler (43–45).

Kognitif etkilenme, MS hastalarında sıklıkla görülen önemli komorbiditelerdendir (45). Hastalık aktivitesine dair önceden bilgi verebilir. Tüm subtiplerinde kognitif etkilenme görülmekle beraber en çok sekonder progresif MS ve PPMS subtiplerinde görülür (46). Kognitif etkilenme, ileride daha detaylı tartışılacaktır.

2.4. MS KLİNİK TİPLERİ

MS, seyir itibarıyla üç farklı gruba ayrılabilir; RRMS, SPMS ve PPMS. Bu sınıflamaya ek olarak MS'e dönüşüm riski taşıyan iki durum, klinik izole sendrom (KİS) ve radyolojik izole sendromdur (RİS). Bu gruplama, prognoz tayini ve tedavi seçiminde daha etkin olabilmek için yeni klinik atak ve/veya beyaz cevher lezyonunun seyre eşlik edip etmediğine göre aktif, aktif olmayan, aktif progresif, aktif olmayan progresif şeklinde detaylandırılabilir (47–49). Lublin ve ark. bu durumu progresyonun iki temel klinik şekli olan relaps ilişkili progresyon ve relaps aktivitesinden bağımsız progresyon ("*progression independent of relapse activity*" (PIRA)) (50) üzerinden açıklamıştır.

Revize 2017 McDonald kriterlerine göre KİS, SSS'de fokal ya da multifokal hadiseyi işaret eden, akut veya subakut gelişen monofazik ataktır. İyileşme olsun ya da olmasın, en az 24 saat sürer ve ateş, enfeksiyon olmamalıdır (2). Geçmişte klinik olarak en sık transvers myelit görüldüğü düşünülse de gelişen tetkik imkanları sayesinde asemptomatik optik nörit varlığı daha kolay gösterilebilmektedir. Bu nedenle asemptomatik ve semptomatik optik nörit beraber değerlendirildiğinde transvers myelitten daha sıktır (51,52). Optik nörit genellikle unilateraldir. Hastaların yaklaşık %10'nunda beyinsapı sendromları görülür ve en sık şikâyet diplopidir. Daha az sıklıkla serebellar tutulum görülebilir, tutulum olduğunda en sık şikâyet dengesizliktir. Hastaların çoğu monosemptomatik olsa da polisemptomatik olanlarda genellikle etkilenen yer beyinsapıdır. Ayrıca son zamanlarda KİS hastalarında da MS hastalarında olduğu gibi kognitif etkilenmenin olduğu bilinmektedir (53). Çalışmalarda MS'e dönüşüm risk faktörleri farklı belirtilmiş olsa da BOS'ta

oligoklonal band (OKB) varlığı, kallozal, periventriküler, beyinsapı lokalizasyonlu, kontrast tutan lezyon ve “*black hole*” varlığı bunlardan birkaçıdır (54). MS’e dönüşüm için yüksek riskli olan hastalara DMT başlanması MS’e dönüşüm riskini azaltır (55).

RİS, tipik MS semptomlarını telkin eden şikâyeti olmaksızın muayenesi normal olan hastanın görülen MRG’de rastlantısal olarak demiyelinizan olayı telkin eden lezyonun saptandığı bir durumdur (55). RİS’un da KİS gibi MS’e dönüşüm riski taşıdığından tanınması önemlidir ancak KİS tablosundan da şu haliyle tedavi gerektirmediği için ayırt edilmesi önemlidir (56). Hastaların 5 yıllık takibinde 2/3’ünün MRG bulgularında progresyon görülürken; 1/3’ünde ise nörolojik bulgu ortaya çıkar. Servikal lezyon olması MS’e dönüşüm için önemli bir risk faktörüdür (57).

RRMS, en sık görülen MS tipidir, ilk tanı konulan MS hastalarının %85’i RRMS olarak değerlendirilir ancak bu tipte iken 15-20 yıllık süreçte yaklaşık yarısında progresyon görülür ve artık hastalığın bu evresi SPMS olarak adlandırılır. Karakteristik olarak atak ve remisyona seyreder. Ataklar, tamamen veya kısmi iyileşme ile sonlanır. Remisyonda semptomlar tamamen kaybolabilir veya bazı semptomlar kalıcı hale gelebilir ancak bu dönem boyunca progresyon görülmez. Daha detaylandırılmak istenirse, progresyonla giden aktif, progresyon olmaksızın aktif, aktif olmayan ancak progresyon gösteren, aktif olmayan ve progresyon göstermeyen olarak da gruplanabilir (58).

SPMS, RRMS tanısı konulmuş hastaların hastalık yükünün birikmesi veya nörolojik fonksiyonlarının progresif şekilde kötüleşmesi ile geçtiği evredir. RRMS’te inflamasyon ön planda iken SPMS’te aksonal hasar ve kayıp ön plandadır ancak hastalarda hala atak görülebilir. Üzerinde uzlaşılan net kriterler olmasa da literatürde kabul gören görüş, ataklarla seyreden dönemin ardından en az 6 ay süreyle ataktan bağımsız progresyon varlığının görülmesidir. Progresyon ise, atak olmaksızın “*Expanded Disability Status Scale*” (EDSS) 5.5 ve altında ise 1.0 puan artış veya EDSS en az 6.0 ise 0.5 puanlık artış; EDSS puanının en az 4.0 olması; piramidal fonksiyonel sistem skorunun en az 2 olması ve 3 ay süreyle fonksiyonel sistem skoruyla gösterilen kötüleşme varlığı şeklinde tanımlanabilir (59).

MS hastalarının yaklaşık %15'i PPMS grubuna dahildir. Bu klinik gidişin özelliği, atak ve remisyon olmaksızın başlangıçtan itibaren progresif seyretmesidir. Revize McDonald 2017 kriterlerine göre PPMS'ten bahsedebilmek için retrospektif veya prospektif olarak ataklardan bağımsız bir yıl süren progresyon varlığına ek olarak takip eden üç kriterden ikisi olmalıdır: MRG'de 1 veya daha fazla T2 hiperintens MS karakteristik lezyonun periventriküler, kortikal veya jukstakortikal, infratentoriyel bölgelerinden en az birinde olması; 2 veya daha fazla T2 hiperintens spinal kord lezyonu; OKB pozitifliği olması (2).

2.5. MS TANI KRİTERLERİ, TANI-TAKİPTE KULLANILAN ARAÇLAR

2.5.1. MS Tanı Kriterleri

Günümüzde multipl skleroz tanısı için revize McDonald 2017 tanı kriterleri kullanılmaktadır (**Tablo 1**). Temel prensip olarak zamanda ve mekânda yayılımı gösteren objektif delillerle beraber hastanın şikayetçi olduğu klinik atakların beraber değerlendirilmesi ve tanıya gidilmesi şeklinde tarif edilebilir. 2 veya daha fazla klinik atağı olan hastalarda 2 veya daha fazla objektif lezyon varlığında klinik atak yaşanmışsa ek tetkiklere gerek olmaksızın MS tanısı konulabilir. Ancak MR bulgularının ve klinik atak şekillerinin MS doğasına uygun şekilde tipik olması önem taşır. Başka bir örnekle 1 klinik atağı olan hastanın 1 objektif lezyonu olan klinik atağı varsa ek verilere ihtiyaç olacaktır; 1 tane MR ile gösterilen veya klinik atak olan mekânda yayılım ve 1 tane zamanda yayılım gösteren ek klinik atak ve/veya MR bulgusu veya beyin omurilik sıvısında oligoklonal bant (BOS OKB) pozitifliği tanı için gereklidir (2).

Tablo 1: MS’te tanıda revize McDonald 2017 tanı kriterleri

Klinik Atak Sayısı	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	SSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekânda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekânda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2’si - MS tipik lokalizasyonlu ≥1 lezyon - Spinal kordda ≥2 lezyon - BOS-spesifik OKB varlığı

^a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur.
^b: Öyküdeki atağa ait dökümente edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demiyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir.
^c: MS tipik 4 alanın ≥2’sinde ≥1 lezyon olması
^d: Kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG’de ilk MRG referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması
^e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ancak tanıda onun yerine geçer

(Türk Nöroloji Derneği 2018 MS tanı ve tedavi kılavuzundan alınmıştır)

2.5.2. Tanı Araçları

2.5.2.a. Manyetik rezonans görüntüleme: MRG, MS şüphesi olan her hastada mutlaka çekilmelidir. Hem tanı ve ayırıcı tanı hem de takip ve prognoz açısından önemli bilgiler verir. Revize McDonald 2017 kriterlerine göre tüm hastalara beyin MRG yapılmalıdır. Spinal MRG ise spinal atak düşünülen ve progresif seyreden hastalarda istenmelidir (2). Alan gücü en az 1.5 T olmalıdır, subkallozal çizgi referans alınarak düzenlenmelidir ve kesit kalınlığı 3 mm olmalıdır. Kraniyal 2D/3D sagittal ve aksiyal FLAIR, 2D/3D sagittal, koronal ve aksiyel T2, aksiyel diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, sagittal, aksiyel T1(kontrastsız ve postkontrast) ve spinal aksiyel ve sagittal T1 ve T2, postkontrast T1, STIR veya faz sensitif inversiyon recovery kesitleri

olmalıdır. Kontrastlı inceleme 0.1 mmol/kg gadolinyum 30 saniye içinde verildikten sonra ve en az 5-10 dakika beklendikten sonra postkontrast çekim yapılır (60). Tipik lezyon lokalizasyonları; periventriküler, korpus kallozum, jukstakortikal/kortikal, temporal loblar, beyinsapı, serebellum, spinal kord ve optik sinirdir.

2.5.2.b. Beyin omurilik sıvısı: MS tanısında önemli yer tutar. Rutin BOS tetkikleri tanıda pek yardımcı olmasa da ayırıcı tanı açısından uyarıcı olabilir. Görünümü berrak, basıncı, klor ve glukoz düzeyi normaldir. Protein düzeyi hastaların çoğunda normaldir ancak küçük kısmında hafif yüksek olabilir. $>50/\text{mm}^3$ hücre görüldüğünde ayırıcı tanı seçenekleri değerlendirilmelidir. OKB, intratekal immünoglobulin G (IgG) sentezinin göstergesidir. BOS ve serumda izoelektrik fokuslama yöntemiyle bakılır. Patern 2 ve 3 SSS’de immün reaksiyon olduğunu gösterir. MS’e spesifik olmayan IgG indeksi yine intratekal IgG sentezinin varlığını gösterir. BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilir (61,62).

2.5.2.c. Uyandırılmış potansiyeller: En sık kullanılanı VEP’tir. P100 latansındaki uzama demiyelinizasyon hakkında bilgi verirken amplitüd düşüklüğü ise aksonal hasarın göstergesidir (30). Medyan ve tibial SEP (“*Somatosensory Evoked Potentials*”) incelemeleri, spinal yerleşimli lezyonların tanımlanmasında katkıda bulunur. BAEP ve VEMP ise beyinsapı lezyonlarını göstermekte kullanılabilir (36).

2.5.2.d. Optik koherens tomografi: Düşük koherens interferometreyle fundusa ışın gönderilmesi ve geri gelen ışınların hesaplanması temel prensibidir. ‘Gerçek zamanlı biyopsi’ kadar güvenilir tetkik edilmesini sağlar. Optik nörit geçirmiş hastalarda retina sinir lifi tabakasında incelme gözlenir ve hastalık seyrinde takip için faydalıdır (63).

2.6. TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Geçmişten günümüze MS tedavisinde tedavi stratejileri değişmiş ve seçenekleri genişlemiştir (**Tablo 2**). MS için kür oluşturacak bir tedavi yoktur. Ancak tedavi rejimleri relapsları önlemek ya da azaltmak amacıyla kullanılır. Birinci basamak tedaviler interferonlar, glatiramer asetat, teriflunomid ve dimetil fumarattan oluşurken; ikinci basamak tedavilerde kullanılan ajanlar fingolimod, ozanimod, kladribin; üçüncü basamak tedavi olarak kullanılan ajanlar natalizumab, ocrelizumab ve alemtuzumab’dır.

Tablo 2: MS tedavisinde kullanılan ajanlar, etki mekanizmaları ve uygulama yolları

Tedavi ajanı	Etki Mekanizması	Uygulanma yolu
Interferon (β 1a ve β 1b)	Antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC molekülünün regülasyonu ile T hücre proliferasyonunu inhibe eder	IFN- β 1b subkutan; IFN- β 1a intramusküler ve subkutan
Glatiramerasetat	MBP benzerliği sayesinde antijen sunan hücrelerin bu proteinlere bağlanması ile yarışır. Treg hücrelerini indükler, proinflamatuvar Th1 hücrelerini inhibe eder	Subkutan
Teriflunomid	Dihidroorotatdehidrogenaz enzim inhibisyonu ile primidin sentezini engeller	Per oral
Dimetilfumarat	Nrf2(nuclear factor (erythroid-derived2)-like2)'yi inhibe eder. Bcl-2(Bcell leukomia/lymphoma associated protein 2) ile T ve B lenfosit apoptozunu sağlar	Per oral
Fingolimod	S1P ₁ 'down-regülasyonu'nedeniyle lenfositlerin lenfoid dokudan dolaşıma katılmasını önler	Per oral
Kladribin	Hücreiçinde fosforile halde aktive olur ve DNA sentezini/onarımını, ribonükleotid enzimleri inhibe eder	Per oral
Natalizumab	Hücre adezyon molekülü olan alfa-4 integrini hedef alır ve lenfositlerin SSS'ne girmesini engeller	İntravenöz
Okrelizumab	Lenfosit yüzeyindeki CD20'yi hedef alır	İntravenöz
Alemtuzumab	Lenfoid ve miyeloid hücre yüzeylerindeki CD52'yi hedef alır	İntravenöz

Nöroimmünoterapide hedef moleküllerin monoklonal antikorlarla selektif modülasyonu yeni bir terapötik yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Monoklonal antikorlar immünolojik hedefe yönelik spesifik moleküller olup, hedefe direkt olarak bağlanabildiği gibi başka mekanizmaları da kullanabilir (63).

MS immünoterapide T lenfositlere ek olarak B lenfositler de önemli rol oynar. Patogenezdeki etkileri otoantikor üretimi, antijen sunulması ve patojenik sitokin üretilmesi üzerindendir (63). Bu nedenle pek doğal olarak CD20 eksprese eden B lenfositleri hedef alan tedavi seçenekleri araştırılmaya başlanmıştır. Humanize anti-

CD20 monoklonal antikor bileşikleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bu noktada geliştirilen ilk ajan okrelizumab olmuştur.

2.6.1. Okrelizumab

Okrelizumab, humanize anti-CD20 monoklonal antikordur ve 2017’de hem FDA (Food and Drug Administration)’dan hem de EMA (European Medicines Agency)’dan RRMS ve PPMS hastalarında kullanılmak üzere ruhsat almıştır. CD20, glikolize hücre yüzey antijenidir ve çoğunlukla B lenfosit yüzeyinde eksprese edilir (64). CD20’yi hedef alan okrelizumabın kompleman aracılı sitotoksiste, antikor bağımlı sitotoksiste ve apoptozis gibi çeşitli mekanizmalarla B lenfosit deplesyonu yaptığı düşünülmektedir (64). Her ne kadar B lenfosit spesifik ajan olarak düşünülse de CD20⁺ T lenfosit deplesyonu da yaptığı bilinmektedir (65,66). Özellikle CD20⁺T lenfositlerin alt grubu olan CD3⁺CD20⁺ T lenfositler, proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak MS patogenezinde rol alır ve MS hastalarının serumunda varlığı gösterilmiştir. Okrelizumabın 300 mg ilk dozunun uygulanmasından iki hafta sonra bile hem CD3⁺CD20⁺ T lenfositlerin hem de CD19⁺CD20⁺ B lenfositlerin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (66,67). Bu durum okrelizumabın B lenfositlere özgü olduğuna dair görüşleri sorgulatar sonuçlar doğurmaktadır.

Okrelizumab’ın, RRMS tanılı hastalarda interferonβ-1a ile karşılaştırıldığı OPERA I ve OPERA II çalışmalarında yıllık atak sayısını belirgin azalttığı gösterilmiştir (68). ORATORIO çalışmasında PPMS tanılı hastalar plasebo ile karşılaştırıldıklarında engellilik progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (69). ORATORIO çalışmasının 5 yıllık takip verilerinin sonuçlarına göre de okrelizumabın erken başlanması ve tedavi uyumuyla etkin kullanımı ile okrelizumaba geç başlanmış hastalar arasında beyin atrofisini önlemesi açısından erken başlanan ve düzenli kullanan hasta grubu lehine olduğu saptanmıştır (70). MRG lezyon yükünü ve yeni lezyon oluşumunu engeller (71). MS’e spesifik olmasa da progresyonun önemli biyobelirteçlerinden olan serum NfL düzeyinin azalmasını sağlar (65). Solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonu riski artar. En sık görülen yan etki infüzyon ilişkili reaksiyonlardır ve ilk dozda daha sık iken tekrarlayan uygulamalarda bu risk azalır (67). Herpes virüs enfeksiyonlarının sıklığında da artış görülür (67,72).

2.7. KOGNİSYON

Hem psikiyatri hem nöroloji eğitimi alan Jean Martin Charcot, MS hastalarında kognitif etkilenmeye dikkat çeken ilk nörologlardandı (73). 1800lerde başlayan bu farkındalık daha çok gözlemsel idi. 1920lerde psikiyatristler bu alan üzerinde çalışmalar yürüttüler de sonuçları büyük tutarsızlıklar içeriyordu. 1950lerde “*intelligence quotient*” (IQ) testleri kullanılsa da sonrasında nöropsikologların bu alanı doldurmasıyla ihtiyaç duyulan eksiklik giderilmeye başlandı (74).

Güncel literatürde MS hastalarında kognisyon, yaklaşık 150 yıl önce Charcot tarafından tarif edildiği gibi tekrar önemini kazanmış olup, çekirdek semptomlardan biri olmaya aday görülmektedir. Yapılan çalışmalarda MS hastalarında kognitif etkilenmenin prevalansı değişiklik gösterse de oranlar %43-73 şeklindedir (3). Bilgi işleme ve bellek en çok etkilenen kognitif alandır. Etkilenen diğer alanlar sıklıkla kompleks dikkat, yürütücü işlevler, verbal akıcılık ve görsel-mekansal algıdır (4).

Kognitif etkilenmenin ortaya çıkması birden fazla mekanizma nedeniyle olur. Beyin hacim kaybı, mikrostrüktürel değişiklikler, fonksiyonel beyin ağlarında meydana gelen değişimler (“*neuronal disconnection*”), fokal ve diffüz beyaz ve gri cevher etkilenmesi gibi sebepler başlıca etmenlerdir (75). Bu mekanizmalar göz önünde bulundurulduğunda kognitif etkilenmenin bir yansıması olarak makro anatomik yapısal değişiklikler MRG ile ortaya konulabilir (75,76). De Meo ve ark. yaptıkları çalışmada kognitif etkilenmeyi sınıflamış ve MRG bulgularını sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak tiplendirmeye çalışmışlardır. Korunmuş kognitif rezervi olan hastalarda azalmış talamik volüm; orta dereceli verbal/semantik akıcılığı bozulmuş, orta dereceli multidomain kusuru gösteren hastalar ile ciddi yürütücü işlev/dikkat kusuru gösteren hastalarda total beyin, gri madde, kortikal, talamik ve putamen volümlerinin azaldığı görülmüştür. Orta dereceli verbal/semantik akıcılığı bozulmuş ve ciddi yürütücü işlev/dikkat kusuru görülen hastalarda hippocampal volümün de azaldığı görülmüştür (76). Ancak MRG bulguları hem klinik hem de kognitif progresyonu öngörmede kesin kanıtlar sunamamaktadır (77).

Kognitif etkilenme, MS tanısı ile takip edilen bir hastada klinik seyir boyunca ortaya çıkabileceği gibi henüz tanı almamış hastalarda ilk şikâyet dahi olabilir. MRG’de aktivite ve klinik atak olmaksızın seyir gösteren hastalarda da kognitif

etkilenmenin olabilmesi kognisyonu değerlendiren testlerin düzenli ve yeterli yapılmasının önemini artırır.

Hastalık modifiye edici tedaviler, kognitif etkilenmeyi engellemede kullanılabilir ve kognitif testlerde iyileşme meydana getirdiği de gösterilmiştir (78). Bu nedenle MRG’de değişiklik (79) ve klinik atak olmaksızın kognitif etkilenmenin saptanabilmesi ve tedavi değişikliğine erken gidilmesi hastanın yaşamını etkileyecek önemli bir faktörden korunmasını sağlayabilir.

Günlük pratikte hastanın kognitif fonksiyonlarını değerlendirmeye yarayacak, ancak uzun zaman almayan testlerin kullanılması kognitif etkilenmeyi erken zamanda yakalamak için önemli olacaktır. Nöroloji pratiğinde tarama testi olarak sıkça kullanılan mini-mental test ve 3 kelime hatırlama gibi testler bu etkilenmeyi ortaya koymak için yeterli değildir (80).

MS tanılı hastalarda kognitif etkilenmenin değerlendirilmesi için kullanılan ve en bilinen testler BRB-N (*“Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests”*) ve MACFIMS (*“Minimal Assessment of Cognitive Function on MS”*)’tir. Oldukça spesifik olmalarına rağmen günlük pratikte kullanımlarının zor olması (BRB-N minimum 45 dakika sürerken; MACFIMS yaklaşık 90 dakika sürmektedir) ve eğitilmiş nöropsikolog gerektirmesi sebebiyle uygulaması zordur. BICAMS (*“The Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis”*) ise 2012’den beri MS tanılı hastalarda kognitif etkilenmenin gösterilmesini sağlayan, 3 testten oluşan, Özakbaşı ve arkadaşları tarafından 2017’de Türkçeye de uyarlanmış ve validasyonu sağlanmış olan bir bataryadır (81). Bu bataryanın komponentlerinden biri olan SDMT (*“Symbol Digit Modality Test”*) kısa süreli belleği ve bilgi işleme hızını test eder. CVLT (*“California Verbal Learning Test”*) ise 4 semantik gruptan oluşan, 16 kelime içeren ve 5 tekrar sonrasında total skor üzerinden hesaplanan, verbal belleği gösteren bir testtir. BVMT-R (*“Brief Visuospatial Memory Test Revised”*) ise 6 sembol içeren ve hastaya gösterildikten sonra hatırlaması isteneceği de belirtilerek 3 deneme şeklinde hangi sembollerini hatırladığı bir kâğıda not edilerek uygulanan bir testtir.

Nöropsikolojik değerlendirme, beyinde çeşitli nedenlerle meydana gelen hasar sonucu kognitif fonksiyonların ve davranışların nasıl etkilendiğini ortaya koyar. MS

hastalarında da mevcut lezyonların bulunduğu beyin bölgeleri hangi kognitif işlevin ağ şebekesi içinde yer alıyorsa hastaların bu kognitif işlevi ölçen testlerinde seçici bozukluk göstermesi beklenir. Dikkat işlevlerini değerlendirmek için sözel dikkati ölçen “*Digit Span Test*”; görsel dikkat değerlendirilmesi için “*Corsi Block Test*” değerlidir. Dil işlevlerinin değerlendirilmesi için “*Boston Naming Test*”; konuşma, anlama, tekrarlama, okuma ve yazma değerlendirilmesi içinse “*Boston Diagnostic Aphasia Test*” kullanılır. Görsel-mekansal işlevlerin daha detaylı değerlendirilebilmesi için Benton yüz tanıma testi, çizgi yönü belirleme testi ve küp çizim testi kullanılır. Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi için ise, verbal akıcılık testi; Stroop Test; saat çizim testleri yararlıdır (82,83).

MS hastalarında kognitif etkilenmenin gösterilmesine ek olarak klinik, aşikâr ataklardan bağımsız süregelen üst ekstremit motor sistem etkilenmesinin varlığı da gösterilmiştir. “*9-Hole Peg Test*” (9-HPT), üst ekstremit engelliliğini göstermede etkin bulunmuş olup günlük pratikte de MS tanılı hastaların takibinde kullanılmaktadır. Bir platform üzerinde 9 delik hastanın dominant olmayan el tarafına gelirken; buraya yerleştireceği çubuklar dominant eli tarafında yer alır. Hasta platforma ilk temas ettiği anda süre başlatılır ve son çubuk deliğe yerleştirildiğinde süre durdurulur (84).

Klinik atakların yarattığı sekel bulgulara ek olarak kognitif etkilenmenin de olması hastaların yaşamında kısıtlılıklara ve iş kayıplarına da neden olabilmektedir. Hastaların iş kaybı yaşaması, kognisyon kusuru ve psikiyatrik komorbiditeleri de eklendiğinde tedaviye uyumu bozulmakta aynı zamanda bakımverenlerin de yükünü artırmaktadır (42).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif kontrollü olarak planlanan çalışmamıza 2022-2023 yılları arasında, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği MS polikliniğinde izlenen, düzenli poliklinik takipleri olan, 2017 McDonald kriterlerine uygun olarak MS tanısı almış ve okrelizumab tedavisi başlanmış olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 30 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, şikayet başlangıç yaşı, ilk atak özellikleri, hastalık süresi, MS alttipi, “*Expanded Disability Status Scale*” (EDSS) skor ölçümleri (hastalığın şiddetini gösteren skor), serum ve BOS OKB, IgG indeksi, okrelizumab öncesi MRG lezyon sayısı ve dağılımı, okrelizumab sonrası yeni T2 lezyon, atak sayısı kaydedildi.

Bu çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nden 21.06.2021 tarihinde 2021/345 protokol no ile Etik Kurul ve Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nden 01.10.2021 tarihinde 544 protokol no ile Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu onayı alınmıştır.

MR görüntülemesi Siemens Area (Erlangen, Almanya) 1.5 T cihazı ile yapıldı. Tüm MRG tetkikleri hastanemizde MS için düzenlenmiş protokole uygun olarak şu sekansları içerecek şekilde yapıldı: aksiyel T1 ağırlıklı spin-echo (TR/TE, 500/20 ms), aksiyel ve koronal T2A fast spin-echo (TR/TE, 5000/100ms), aksiyel FLAIR (TR/TE/TI, 8150/130/2200ms) ve aksiyel DAG (maksimum b faktörü, 0-1000s/mm²). Tüm görüntüler 5 mm kalınlıktaydı. Hastaların rutin çekilen ilk MR görüntülemesine ek olarak 1.yılda takip görüntülemeleri aynı protokol ile yapıldı.

Hastalara tedavi takibi amacıyla rutinde bakılmakta olan CD19+ ve CD20+ B lenfosit düzeyi ölçümü “*flow cytometry*” immunfenotipleme metoduyla Beckman Coulter Navios 10C (Kaliforniya, ABD) cihazı ile CD45 kapılama yöntemi kullanılarak yapıldı. Ölçümde preparatların hazırlanış protokolünde 100 µL EDTA’lı tüpte taze alınmış kan, antikorların hazırlandığı numaralandırılmış tüplere pipetlendi ve vortekslendi. 15 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Tüplere 500 µL Optilyse C eklendi ve vortekslendi. 10 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübe

edildi. Tüplere 500 µL “*isoflow sheath fluid*” eklenip tekrar vortekslendi. Tekrar 10 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildi. 300 xg’de 5 dakika santrifüj edildi. Tüpler yavaşça dökülerek süzüldü. Üzerlerine 2 mL “*isoflow*” eklendi ve tekrar vortekslendi. 300 xg’de tekrar santrifüj edildi. Süpernatant kısmı atıldı ve tüplere 500 µL “*isoflow sheath fluid*” konarak okunmasına kadar saklandı.

Hastaların yapılan MRG ve serum çalışmalarına ek olarak ilk ve 1.yıl kontrol şeklinde planlanmış kognitif testleri uygulandı. Hastalara ve kontrol grubuna, yöntemle ilgili bilgi verildikten sonra yazılı onamları alındı. Ardından dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerden olan karmaşık dikkat fonksiyonlarının değerlendirme amacı ile bir dizi nöropsikolojik testten oluşan bir batarya uygulandı (**Tablo 3**).

Tablo 3: Çalışmamızda kullandığımız nöropsikolojik batarya

Uygulanan Test	İşlevi
Edinburgh el tercih testi	El baskınlığı
“9-Hole Peg Test” (9-HPT)	Üst ekstremité ince motor becerileri
“California Verbal Learning Test-II” (CVLT-II)	Sözel bellek ve öğrenme
“Brief Visuospatial Memory Test-Revised” (BVM-T-R)	Görsel-mekansal öğrenme ve bellek
“Digit Span Test”	İleri doğru rakam aralığı sözel basit dikkat; geriye doğru rakam aralığı karmaşık dikkat, çalışma belleği ve dikkatini sürdürme yeteneği
Boston Adlandırma Testi	Dil işlevlerinden isimlendirme yeteneği
Benton Yüz Tanıma Testi	Yüz tanıma becerisi, görsel-mekansal algılama
Çizgi Yönü Belirleme Testi	Görsel-mekansal algılama
Küp Çizim Testi	Görsel-mekansal algılama, yapılandırma becerisi
Saat Çizim Testi	Yürütücü işlevler, görsel-mekansal algılama ve konstrüksiyon becerisi
Sözel Akıcılık Testi	Kategorik akıcılık, leksikal akıcılık, yürütücü ve yönetici işlevler
Stroop Test	Yürütücü ve yönetici işlevler (dikkat, dikkatini sürdürme, kategoriye devam ettirebilme, uygunsuz cevap inhibisyonu yapabilme)
“Symbol Digit Modalities Test” (SDMT)	Bilgi işleme hızı, görsel kısa süreli bellek
Beck Depresyon Ölçeği	Depresyon varlığını, var ise şiddetini ölçmek
“Montréal Cognitive Assessment” (MoCA)	Dikkat, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce

3.1. EDINBURG EL TERCİH TESTİ

El dominansını belirlemek için Edinburg el tercih testi kullanılır. 20 itemden ve 10 itemden oluşan iki farklı formu kullanılmaktadır. İki form da nöropsikoloji araştırmalarında kullanılabilmeyle beraber 10 itemden oluşan form daha kısa sürmesi ve pratik uygulanma şekli sebebiyle daha sık kullanılmaktadır. Bu test, hemisfer dominansı hakkında yeterli değildir ancak el dominansını belirlemek için güvenilirdir. Test içinde günlük yaşama dair bazı aktivitelerde (bıçak, makas, diş fırçası kullanmak, yazı yazmak gibi) hasta hangi elini kullanmayı tercih ediyorsa onu işaretler (85). Hasta işaretlemeyi bitirdiğinde sağ ve sol elin değerleri ayrı ayrı hesaplanır. Sağ el için hesaplanan puandan sol el puanı çıkarılarak sağ el ve sol el puanlarının toplamına bölünür ve bir yüzdelik değer elde edilmiş olur. Çalışmamızda daha kısa ve uygulanması daha pratik olduğu için 10 itemden oluşan formu kullanıldı. Bu testi uygulamamızdaki amaç sonraki testlerimizden olan 9-HPT için de el dominansını belirlemektir.

3.2. 9-HOLE PEG TEST (9-HPT)

Üst ekstremité motor becerilerini test etmek için yaygın olarak kullanılan 9-HPT, sadece MS'e özgü olmayıp Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif diğer hastalıklarda da kullanılmaktadır (86) ve engelliliği takip etmede EDSS skoruna göre daha üstün bulunmuştur (87). Bu testte kullanılan platformun bir tarafında 9 adet delik bulunurken diğer tarafında bu deliklere yerleştirilmesi istenilen 9 adet çubuk bulunur. İlk olarak çubukların olduğu kısım hastanın dominant el tarafına gelecek şekilde konumlandırılır. Hasta, platforma temas ettiği an süre başlatılır. Her bir çubuk her bir deliğe tek tek yerleştirilmelidir ve yerleştirme bittikten sonra, sırası fark etmeksizin, hiç beklenilmeden tek tek çıkarılmalıdır. Son çubuğu da çubukların olduğu kısma koyduğunda süre durdurulur. Hem yerleştirme hem de boşaltma süreleri ayrı ayrı hesaplanır. Aynı işlem hastanın dominant olmayan eli için de uygulanır (84).

3.3. CALIFORNIA VERBAL LEARNING TEST- II (CVLT- II)

Sözel epizodik belleği değerlendirmek için CVLT-II yaygın olarak kullanılır. Bu testte 16 kelimeden oluşan liste, herhangi bir kelimedede vurgu yapılmaksızın ve her bir kelime eşit süreyle hastaya okunur. Ardından hastanın öğrendiği kelimeleri testi

uygulayana sırası fark etmeksizin söylemesi istenir. Hasta kelimeleri söylerken doğru söylediği kelimelere ek olarak yine doğru söylediği ancak tekrar ettiği kelimeler ve listede olmamasına rağmen söylediği kelimeler not edilir. Aynı prosedür toplamda 5 kelime olacak şekilde tekrarlanır. Bu her bir tekrar, kısa süreli verbal belleği değerlendirmemize olanak sağlar. En sonda tüm denemelerden elde edilen puanlar toplanır ve test için toplam değer oluşturulur (88). Çalışmamızda yanlış öğrenmeyi de belirlemek istediğimizden “yeni kelime/hata” kategorisini de oluşturduk.

3.4. BRIEF VISUOSPATIAL MEMORY TEST-REVISED (BVMT-R)

Görsel-mekansal belleğin değerlendirilmesi için BVMT-R testi nöropsikoloji çalışmalarında ve MS kognisyon literatüründe sıkça karşımıza çıkmaktadır. Bu testte A formu ve B formu olmak üzere iki form vardır. Her iki formda da 6 adet birbirinden farklı geometrik şekil hastaya 10 saniye boyunca gösterilir ve ardından boş bir kağıda gösterildiği düzende ve doğru bir şekilde çizilmesi istenir. Aynı prosedür 3 kez tekrarlanır ve en sonunda her denemede elde edilen puan toplanarak toplam puan belirlenir (88). Elde edilen toplam puan ile kısa süreli görsel-mekansal bellek değerlendirilmiş olunur. Çalışmamızda hastalara 1.yıl kontrolde de uyguladığımız için pratik etkisini ortadan kaldırmak için ilk test yapıldığında A formu; 1.yıl kontrolde ise B formu kullanılmıştır.

3.5. DIGIT SPAN TEST

Dikkat becerisini değerlendirmek için çalışmamızda “*digit span test*” kullanılmıştır. Bu test ileriye doğru rakam aralığı (Düz) ve geriye doğru rakam aralığı (Ters) şeklinde iki kısımdan oluşur. Düz “*digit span*”, 3 farklı rakamdan oluşan sayı dizisiyle başlar ve her basamakta birer rakam artacak şekilde en sonda 9 farklı rakamdan oluşan sayı dizisine kadar ulaşır. Burada hastaya rakamları okunan sırada uygulayana tekrar söylemesi gerektiği belirtilir. Ters “*digit span*”, 2 farklı rakamdan oluşan sayı dizisiyle başlar ve en sonda 8 farklı rakamdan oluşan sayı dizisine kadar ulaşır. Bu kısımda ise hasta, okunan sıranın tam tersi sırada sayı dizisini tekrar etmelidir. Her basamakta iki farklı sayı dizisi bulunur. Eğer hasta bir basamaktaki ilk sayı dizisinde hata yaparsa yine aynı basamaktaki diğer sayı dizisi okunur. İlgili basamaktaki iki farklı sayı dizisinde de başarısız olması halinde bir önceki basamak başarılı kabul edilerek puan verilir (89). Dikkati ilgilendiren bu testte, uygulayan sayı

dizisini mutlaka monoton, eşit aralıklarla okumalıdır. Melodik okuma, okurken vücut uzuvlarının sallanması veya kalem vb. materyallerin sallanarak ritim tutulması gibi faktörler hastanın sayı dizisini kodlamasını kolaylaştıracağı için bunlardan kaçınılır. İleriye doğru rakam aralığı basit dikkati değerlendirirken; geriye doğru rakam aralığı ise işler belleğe daha özgü olduğundan yürütücü işlevler hakkında bilgi verir (90).

3.6. BOSTON ADLANDIRMA TESTİ

Dil işlevlerinden birisi olan adlandırma becerisi, çalışmamızda Boston adlandırma testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaya 31 adet çizim en basitten en zora doğru gösterilir ve bu çizimin hangi nesneye ait olduğunu adlandırması istenir. Her bir çizimde adlandırma için 20 saniye süre verilir. Hasta, çizimi yanlış adlandırırsa işlevine dair bir ipucu verilir ve tekrar 20 saniye beklenir. Tekrar hatalı yanıt alınırsa fonemik ipucu verilir. Fonemik ipucu, işlevine dair ipucundan sonra verilmelidir. Hastanın verdiği tüm yanıtlar test formuna kaydedilir (91). Bu yanıtlar; kendiliğinden doğru söylenen, hiç adlandırılmayan, semantik ipucuyla adlandırılan, fonemik ipucuyla adlandırılan, sadece işlevi söylendi, semantik parafazi, literal parafazi ve neolojistik parafazi şeklinde sınıflandırılır. Çalışmalarda Boston adlandırma testi item sayısında sosyokültürel farklılıklar nedeniyle değişiklik yapılabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda “iletke” ve “pergel” itemleri kullanılmayarak toplam item sayısı 29 olarak belirlenmiştir.

3.7. BENTON YÜZ TANIMA TESTİ

Yüzün doğru algılanması görsel mekansal beceri ile ilişkili olup görsel algılama olarak da tanımlanabilir ve sağ hemisfer parietal, oksipitoparietal bölgelerle ilişkilidir (92). Bu becerinin değerlendirilmesi için çalışmamızda Benton yüz tanıma testini kullandık. Bu testte kısa form ve uzun form olmak üzere iki kısım vardır. Hastaya bir sayfada bulunan siyah-beyaz basılmış insan yüzü fotoğrafı gösterilir ve diğer sayfada bulunan numaralandırılmış 6 insan yüzü fotoğrafı arasından hangisiyle eşleştiği söylemesi istenir (93). Uzun form, kısa formun devamı niteliğindedir ve zaman kısıtlı ise kısa form kullanılabilir. Çalışmamızda hem kısa hem de uzun form kullanıldı ve ikisinin de toplam puanı hesaplanarak değerlendirildi.

3.8. ÇİZGİ YÖNÜ BELİRLEME TESTİ

Benton ve ark. tarafından geliştirilmiş olan çizgi yönü belirleme testi, görsel-mekansal algılama becerisini değerlendirmek için kullanılır. 15 itemlik ve 30 itemlik olmak üzere iki formu vardır. 15 itemlik kısa formu görsel-mekansal algılama becerisini tespit etmede yeterli bulunmuşken; tanısal anlamda mevcut olabilecek bozukluğu detaylandırmada yetersiz bulunmuştur (94). Bu nedenle çalışmamızda 30 itemlik uzun formunu kullandık. Bu teste önce 5 kez olacak şekilde alıştırma maddeleri ile başlanır. Hasta, testi anladıktan sonra test maddelerine geçilir. Bataryanın bir sayfasında birbirlerine göre konumlandırılmış doğrusal iki çizgi yer alırken diğer sayfasında 1’den 11’e kadar numaralandırılmış doğrusal çizgiler yer alır ve hastadan ilk sayfada gördüğü çizgilerin diğer sayfadaki hangi iki numaradaki çizgiyle eşleştiği söylemesi istenir. Her iki numarayı da doğru söylediği takdirde yanıt doğru kabul edilir. En sonunda doğruları toplanarak test puanı belirlenir.

3.9. KÜP ÇİZİM TESTİ

Görsel-mekansal algılama ve yapılandırma becerisini değerlendirmek için (95) kullandığımız bir diğer test küp çizim testidir. Bu testte formda var olan küpün hasta tarafından yorumlanmadan aynen kopyalanması istenir. Kopyalama bitince maksimum 5 puan olacak şekilde puanlanır. Puanlamada dikkate alınan kriterler arasında perspektif kaybının olup olmadığı, parçaların tam ya da fazla oluşu, ileri deformasyon varlığı ya da hiç çizilememesi yer alır.

3.10. SAAT ÇİZİM TESTİ

Hastaların görsel-mekansal algılama becerilerini değerlendirmek için kullandığımız saat çizim testi, soyut düşünme ve planlama becerisini kullanmayı da gerektirir. Bu testte hastadan boş bir kağıda daire çizmesi ve ardından analog duvar saatinde olduğu gibi bir saat haline dönüştürerek saat “11.10” göstermesi beklenir (96). Puanlama olarak iki farklı yöntem kullanılmaktadır. Puanlama yöntemlerinden ilki ülkemizde de kullanılan ve 4 puan üzerinden hesaplanan yöntem iken; diğeri Freedman tarafından geliştirilmiş 13 puan üzerinden hesaplanan yöntemdir. Her iki puanlama ölçeğinde de dikkat edilen kriterler; kapalı bir daire çizilmiş olması, rakamların daire içinde yer alması ve sıralarının doğru olması, akrep ve yelkovanın

birbirlerine göre uzunluklarının doğru ayarlanmış olması, saatin merkezinin doğru belirlenmiş olması, saatin doğru gösterilmesi ve gereksiz ek çizimlerden kaçınılmasıdır.

3.11. VERBAL AKICILIK TESTİ

Semantik ve fonemik akıcılığın değerlendirilebildiği bu testte yürütücü-yönetici işlevlere ek olarak semantik akıcılıkta sözel belleği de değerlendirme imkanı vardır. Semantik akıcılıkta hastanın söylemesi istenilen kelimeler bir kategoriye ait olan ve birbirleriyle anlamsal olarak ilişkili şekilde depolanmış kelimelerdir. Fonemik akıcılıkta ise söylenilmesi istenen kelimeler spesifik olarak belirtilmiş olan baş harfe göre seçilmelidir. Bu nedenle fonemik akıcılıkta anlam bütünlüğü aranmadığından baş harfe uygun kelimelerin farklı kategorilerdeki bellek birimlerinden bulunmasını gerektirir. Bu farklılıkta önemli olan bir diğer nokta ise kurallara uygun olmayan kelimelerin inhibe edilmesi gereğidir. Bu sebepten fonemik akıcılıkta hastanın bir stratejiye uygun hareket etmesi, doğru cevapları bulması, uygunsuz olanları inhibe etmesi gerektiğinden yönetici-yürütücü işlevlerle daha çok ilişkilidir. Testte öncelikle spesifik bir kategoriye ait (hayvan, bitki vb.) kelimelerin 1 dakika içinde olabildiğince çok sayıda söylenmesi istenir. Kayıt için kullanılan formda 15'er saniyelik sürelerle 4 kayıt aşaması bulunur ve uygulayıcı hastanın hangi kelimeleri hangi 15 saniyelik dilimde söylediğini de kaydeder. Hastanın ağzından çıkan her kelime yazılır ve bunlar var ise perseverasyon, kategori dışı, özel isim şeklinde not edilerek değerlendirilir. Aynı prosedür fonemik akıcılığı test etmek için belirli harflerle başlayan kelimelerin söylenmesi istenerek uygulanır. Bu harfler dilden dile farklılık gösterir (örneğin İngilizcede “F”, “A” ve “S” harfleriyken Türkçemizde “K”, “A” ve “S” harfleri) (97,98).

3.12. STROOP TEST

Yürütücü-yönetici işlevlerden dikkat, dikkatini sürdürme, kategoriye devam ettirebilme ve uygunsuz cevap inhibisyonu yapabilme becerilerini test eder. Bu testte 5 kart bulunmaktadır. Bu kartlar 1'den 5'e doğru sırasıyla siyah basılmış renk ismi okuma, renkli basılmış renk ismi okuma, şekil rengi söyleme, renk ismi olmayan kelime rengi söyleme ve renk ismi olan kelime rengi söyleme komutlarını içerir. Hastadan olabildiğince hızlı ve doğru bir şekilde gösterilen sıraya uygun bir şekilde

okuması istenir ve bu sırada uygulayıcı süre tutar. Yapılan hatalar ve düzeltmeler her kart için süre ile birlikte ayrı ayrı kaydedilir. Temelde bu testte kullanılan metot, otomatize ve daha az otomatize görevlerin yapılabilme becerisidir. Örneğin; kelimenin rengini söylemek daha az dikkat ve inhibisyon gerektirirken farklı renkte yazılmış renk ismini okumak daha fazla dikkat ve uygunsuz cevabın inhibisyonunu gerektirir. Bu iki komut arasındaki zorluk “Stroop etkisi” olarak adlandırılır. Kartlarda farklı komutlar yer aldığından ölçülen kognitif birimler de farklılık gösterir. 1.kartta daha az otomatize bir komut yer aldığından süre, basit dikkati test ederken 5.kartta daha fazla dikkat ve inhibisyon gerektiğinden karmaşık dikkat hakkında bilgi verir. Yapılan hatalar, uygunsuz cevap eğilimini bastırma ve kategori değiştirme güçlüğü hakkında bilgi verir. Bu komutları yerine getirmesi de beklendiğinden bilişsel esneklik ve bilgi işleme hızı hakkında da bilgi edinilebilir (99).

3.13. SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST (SDMT)

Bilgi işleme hızının değerlendirilmesi için SDMT testi kullanıldı. Bu test, popülasyona göre farklılık gösterdiği için ülkemizde Özakbaş ve ark. tarafından valide edilmiş olan form kullanılmaktadır (81). Bu testte her sembole karşılık gelen 1’den 9’a kadar sıralanmış rakamlar bulunmaktadır. Hastadan öncelikle bunları öğrenmesi ve kayıt formunda ayrılan ilgili kısımda alıştırma yapması istenir. Hasta hazır olduğunu belirttiğinde 90 saniye içinde gösterilen sıraya uygun olarak yapabildiği kadar çok doğru yapmalıdır. Test sonunda toplam yanıt, doğru ve yanlış sayıları ayrı ayrı kaydedilir. Bazı merkezlerde başta gösterilen kılavuz kısmı kapatılarak belleğin de değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Ancak çalışmamızda belleğe dair testler zaten yer aldığından kılavuz kısmı kapatılmadan sadece bilgi işleme hızının ölçülmesi amaçlanarak uygulanmıştır.

3.14. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Beck ve ark. tarafından 1961 yılında geliştirilen 21 itemlik bu ölçek, depresyon varlığını ve var ise şiddetini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçek temel olarak affekt, somatik ve vejetatif semptomları sorgular. Hastalar, her itemde 0’dan 3’e kadar artan şiddette olacak şekilde kendilerine uygun olan seçeneği işaretler. Bu puanlar toplanarak en sonunda toplam puan elde edilir. 0-9 puan minimal

depresyon, 10-16 puan hafif depresyon, 17-29 puan orta depresyon ve 30-63 puan şiddetli depresyon olacak şekilde değerlendirilmektedir (100).

3.15. MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT TEST (MoCA)

Birçok kognitif birimi değerlendirme imkanı sunan MoCA, uygulanaşının uzun sürmemesi nedeniyle de klinik kullanımda fayda sağlar. Test formunda bulunan alt birimler sayesinde görsel-mekansal beceri, yönetici-yürütücü işlevler, adlandırma, kısa ve uzun süreli verbal bellek, dikkat, dil becerilerinden tekrarlama yeteneği, soyut düşünme ve oryantasyon değerlendirilmesine imkan sağlar. Toplam puan maksimum 30'dur (101). Çalışmamızda MoCA'nın tamamı uygulanmakla beraber özellikle uzun süreli verbal bellek alt biriminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.16. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

1. MS tanısı nedeniyle okrelizumab tedavisi başlanıp, MS polikliniğimizde rutin takipli olan hastalar,
2. 18-65 yaş arası olan,
3. En az ortaokul mezunu olan hastalar çalışmaya alındı.

3.17. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. 18 yaş altında ve 65 yaş üstünde olan,
2. Yazılı onam vermeyi engelleyecek düzeyde kognitif etkilenme veya aktif psikotik bozukluk olan,
3. MS'e ek başka nörolojik hastalığı olan,
4. Son 1 ay içinde atak nedeniyle plazmaferez veya "*pulse steroid*" almış olan,
5. Kognisyonunu etkileyecek herhangi bir tıbbi komorbiditesi olan,
6. Öğrenme yetisi zayıf olan,
7. Duyma-görme engeli olan,
8. Mental retarde olan,
9. Geçmişte ve/veya aktif olarak alkol ve/veya ilaç kötüye kullanım öyküsü olan,
10. Kognitif durumda etkilenmeye yol açabilecek başka bir sistemik hastalık, ilaç veya madde kullanımı olan,
11. Son 3 ay içinde MRG'de kontrast tutan lezyonu olan hastalar çalışmadan dışlandı.

3.18. KONTROL GRUBUNA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. Hasta grubu ile benzer yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna sahip olan,
2. Nörolojik muayenesi normal olan,
3. Kognitif durumda etkilenmeye yol açabilecek sistemik hastalık, ilaç veya madde kullanımı olmayan sağlıklı ve gönüllü kişiler kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

3.19. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Araştırma verisi IBM SPSS 22 (IBM Statistical Package for Social Sciences) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenip değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolardan yararlanılıp “Yates Süreklilik Düzeltmesi” uygulanmıştır. Nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılan değişkenler için ortalama ($\pm$) standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ise ortanca (min-maks) şeklinde sunulmuştur. Nümerik değişkenlerin normallik dağılımı “Kolmogorov-Smirnov” veya “Shapiro-Wilk” testleri ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız gruplu nümerik değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılan değişkenler için “Bağımsız Örneklemeler için T”, normal dağılmayan değişkenler için “Mann-Whitney U” testlerinden yararlanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyleri ise $p < 0.05$ kabul edilip, $p < 0.05$, $p < 0.01$ veya $p < 0.001$ olacak şekilde de yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Prospektif kontrollü olarak planlanan çalışmamıza 2022-2023 yılları arasında, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği MS polikliniğinde izlenen 19 kadın (%63,3), 11 erkek (%36,7) toplam 30 hasta alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların yaşları 22 ile 58 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $36,6 \pm 9,2$ yıl olarak saptanmıştır. Hastaların 6'sının (%20) eğitim durumu ortaokul, 13'ünün (%43,3) lise, 11'inin (%36,7) üniversite olarak saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubu ile MS grubunun demografik karşılaştırılması Tablo 1'de sunulmuştur. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4: Sağlıklı kontrol grubu ile MS grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	MS Hasta Grubu (n=30)	p
Yaş (Ort.±SD)	37,1±8,5	36,6±9,2	0,828 ^a
Cinsiyet, K/E (%=E)	19/11 (%36,7)	19/11 (%36,7)	1,0 ^b
Eğitim Durumu			
Ortaokul (%)	6 (%20)	6 (%20)	1,0 ^b
Lise (%)	13 (%43,3)	13 (%43,3)	
Üniversite (%)	11 (%36,7)	11 (%36,7)	

^aIndependent sample-t test ^bChi-square test

Tablo 5'te gösterildiği üzere hastaların 21'i (%70) RRMS, 9'u (%30) progresif MS olarak çalışmaya dahil edilmiştir. RRMS grubu tanı yaşı 18 ile 39 arasında değişmekte olup, medyan yaş 22; progresif MS grubu tanı yaşı 23 ile 56 arasında değişmekte olup, medyan yaş 33 olarak saptanmıştır. Progresif MS grubunda yaş ve tanı yaşı daha ileri bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,003$). Hastalık süresi RRMS grubunda 3 ile 20 yıl arasında değişmekte olup, medyan 9 yıl; progresif MS grubunda ise 2 ile 22 yıl arasında değişmekte olup, medyan 9 yıl olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,965$). RRMS grubunda eğitim durumuna göre bakıldığında 3'ünün (%14,3) eğitim durumu ortaokul; 9'unun (%42,9) lise; 9'unun (%42,9) üniversite mezunu olduğu, progresif MS grubunda ise 3'ünün (%33,3) eğitim durumu ortaokul;

4'ünün (%44,4) lise; 2'sinin (%22,2) üniversite olarak saptanmıştır. Eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,391$). IgG indeksi progresif MS grubunda daha yüksek bulunmuştur ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,019$). Hastalığın klinik prezentasyonunun monosemptomatik veya polisemptomatik olması açısından RRMS grubu ile progresif MS grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,331$). MRG lezyonlarının lokalizasyonları incelendiğinde periventriküler ve kortikal/jukstakortikal lezyon sayıları RRMS grubunda daha fazla saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,036$; $p=0,040$). Spinal lezyon sayısı progresif MS grubunda daha fazla saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 5: RRMS grubu ile Progresif MS grubunun demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Yaş (Ort.±SD)	33±7,4	45±7,6	<0,001 ^a
Cinsiyet, K/E (%=K)	15/6 (%71,4)	4/5 (%55,6)	0,161 ^b
Eğitim Durumu			
Ortaokul (%)	3 (%14,3)	3 (%33,3)	0,391 ^c
Lise (%)	9 (%42,9)	4 (%44,4)	
Üniversite (%)	9 (%42,9)	2 (%22,2)	
MS Tanı Yaşı (Medyan (Min-Max))	22 (18-39)	33 (23-56)	0,003 ^d
Hastalık Süresi, Yıl (Medyan (Min-Max))	9 (3-20)	9 (2-22)	0,965 ^d
IgG İndeksi (Medyan (Min-Max))	0,7 (0,3-4,7)	0,91 (0,6-1,3)	0,019 ^d
Poli-/Monosemptomatik, Poli../Mono (%=Poli.)	15/6 (%71,4)	5/4 (%55,6)	0,331 ^b
MRG Lezyon Lokalizasyonları			
Periventriküler Lezyon Sayısı (Medyan (Min-Max))	14 (2-66)	4 (2-30)	0,036 ^d
Kortikal/Jukstakortikal Lezyon Sayısı (Medyan (Min-Max))	3 (0-27)	1 (0-12)	0,040 ^d
Beyinsapı Lezyon Sayısı (Medyan (Min-Max))	2 (0-8)	2 (1-6)	0,397 ^d
Talamik Lezyon Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0	0,070 ^d
Subkortikal Lezyon Sayısı (Medyan (Min-Max))	7 (2-26)	6 (0-19)	0,689 ^d
Spinal Lezyon Sayısı (Medyan (Min-Max))	2 (0-9)	5 (3-41)	<0,001 ^d
Kontrast+ Lezyon Sayısı (Medyan (Min-Max))	0	0	1,0 ^d
Total Lezyon Sayısı (Medyan (Min-Max))	28 (12-115)	15 (4-55)	0,104 ^d

^aIndependent sample-t test ^bFisher's Exact test ^cPearson Chi Square test ^dMann Whitney-U test

4.1. YÖNETİCİ-YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlıklı kontrol grubu ve RRMS grubu yönetici-yürütücü işlevler açısından karşılaştırıldığında *verbal akıcılık testi*nde hayvan item sayısı sağlıklı kontrol grubunda daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,272$). Hayvan item sayısı perseverasyon RRMS grubunda daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,570$). Hayvan item sayısı kategori dışı puanı her iki grupta da eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,403$). “K” harfi puan, perseverasyon, kategori dışı ve özel isim puanları iki grupta da eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,544$; $p=0,893$; $p=0,261$; $p=1,0$). “A” harfi puan sağlıklı kontrol grubunda daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,151$). “A” harfi perseverasyon, kategori dışı ve özel isim puanları iki grupta da eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,138$; $p=0,373$, $p=0,403$). “S” harfi puan sağlıklı kontrol grubunda daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). “S” harfi perseverasyon, kategori dışı ve özel isim puanları iki grupta da eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=1,0$; $p=0,703$; $p=0,232$). “KAS” toplam ve perseverasyon ortalama puanları sağlıklı kontrol grubunda daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,251$; $p=0,654$). “KAS” kategori dışı ve özel isim ortalama puanları her iki grupta da eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,809$; $p=0,139$; $p=0,139$). *Stroop 1* test süresi RRMS grubunda daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,048$) ancak *Stroop 1* hata ve düzeltme sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=1,0$; $p=0,088$). *Stroop 2* test süresi RRMS grubunda daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$) ancak *Stroop 2* hata ve düzeltme sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,232$; $p=0,798$). *Stroop 3* test süresi RRMS grubunda daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,373$). *Stroop 3* hata ve düzeltme sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,316$; $p=0,193$). *Stroop 4* test süresi RRMS grubunda daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,450$). *Stroop 4* hata ve düzeltme sayıları her iki grupta da eşit bulundu (sırasıyla $p=0,181$; $p=0,063$). *Stroop 5* test süresi sağlıklı kontrol grubunda daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,916$). *Stroop 5* hata ve düzeltme sayıları RRMS grubunda daha fazla bulundu hata sayıları istatistiksel olarak anlamlı iken düzeltme sayıları

değildi (sırasıyla $p=0,049$; $p=0,212$). *Saat çizim testi* puanı Türkiye ölçeğine göre puan her iki grupta eşit iken Freedman ölçeğinde puan sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,030$; $p=0,071$). *SDMT* toplam ve doğru yanıt sayıları sağlıklı grupta daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,104$; $p=0,132$); yanlış sayısı her iki grupta da eşit bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,442$) (**Tablo 6**).

Tablo 6: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubunun yönetici-yürütücü işlevler açısından değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	RRMS Grubu (n=21)	p
Verbal Akıcılık			
Hayvan İtem Sayısı Puan (Ort.±SD)	22,93±6,02	21,1±5,1	0,272 ^a
Hayvan İtem Sayısı Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	1 (0-5)	0,570 ^b
Hayvan İtem Sayısı Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0	0,403 ^b
K Harfi Puan (Medyan (Min-Max))	12 (6-25)	12 (4-21)	0,544 ^b
K Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-3)	0,893 ^b
K Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	0 (0-1)	0,261 ^b
K Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0	0	1,0 ^b
A Harfi Puan (Ort.±SD)	8±2,9	6,8±2,9	0,151 ^a
A harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-3)	0,138 ^b
A Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-5)	0 (0-3)	0,373 ^b
A Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0	0,403 ^b
S Harfi Puan (Medyan (Min-Max))	8 (4-17)	6 (3-12)	0,001^b
S Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	1,0 ^b
S Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	0 (0-8)	0,703 ^b
S Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0	0,232 ^a
“KAS” Toplam Puan (Ort.±SD)	28,6±7,8	25,6±7,8	0,251 ^a
“KAS” Ortalama Puan (Ort.±SD)	9,5±2,6	8,5±3,7	0,249 ^a
“KAS” Ortalama Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0,3 (0-1,3)	0 (0-3,6)	0,654 ^b
“KAS” Ortalama Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2,6)	0	0,139 ^b
“KAS” Ortalama Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-0,3)	0	0,139 ^b
Stroop Test			
Stroop 1 Süre (Medyan (Min-Max))	8,8 (6,3-16,1)	9,7 (5,4-19)	0,048^b
Stroop 1 Hata (Medyan (Min-Max))	0	0	1,0 ^b
Stroop 1 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0	0 (0-1)	0,088 ^b
Stroop 2 Süre (Medyan (Min-Max))	9 (6,7-18,6)	13,9 (6,7-24,2)	0,033^b
Stroop 2 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,232 ^b
Stroop 2 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,798 ^b
Stroop 3 Süre (Medyan (Min-Max))	11,2 (8,6-22,1)	12,4 (7-33)	0,373 ^b
Stroop 3 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,316 ^b
Stroop 3 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,193 ^b
Stroop 4 Süre (Medyan (Min-Max))	14,3 (9,1-32,5)	15,5 (10,6-41)	0,450 ^b
Stroop 4 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,181 ^b
Stroop 4 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,063^b
Stroop 5 Süre (Medyan (Min-Max))	20,2 (12-51,1)	20,1 (12,9-44,1)	0,916 ^b
Stroop 5 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	1 (0-3)	0,049^b
Stroop 5 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	1 (0-3)	0,212 ^b
Saat Çizim Türkiye Puanlama Ölçeği (Medyan (Min-Max))	4 (2-4)	4 (1-4)	0,030^b
Saat Çizim Freedman Puanlama Ölçeği (Medyan (Min-Max))	12,5 (7-13)	11 (6-13)	0,071 ^b
SDMT			
SDMT Toplam (Ort.±SD)	49,2±15,7	41±19,6	0,104 ^a
SDMT Doğru Sayısı (Ort.±SD)	47,6±16,3	40±19,5	0,132 ^a
SDMT Yanlış Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-6)	1 (0-5)	0,442 ^b

^aMann Whitney-U test ^bIndependent Sample-t test

Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubu yönetici-yürütücü işlevler açısından karşılaştırıldığında *verbal akıcılık testi*nde hayvan item sayısı sağlıklı kontrol grubunda daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,024$). Hayvan item sayısı perseverasyon progresif MS grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,731$). Hayvan item sayısı kategori dışı her iki grupta eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,883$). “K” harfi sayısı sağlıklı kontrol grubunda daha fazla bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,348$). “K” harfi perseverasyon sayısı, kategori dışı ve özel isim sayısı her iki grupta da eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,544$; $p=0,588$; $p=1,0$). “A” harfi kelime sayısı sağlıklı grupta daha fazla bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,072$). “A” harfi perseverasyon, kategori dışı ve özel isim sayıları her iki grupta eşit olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,635$; $p=0,857$; $p=0,731$). “S” harfi kelime sayısı sağlıklı kontrol grubunda daha fazla bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$). “S” harfi perseverasyon, kategori dışı ve özel isim sayıları her iki grupta eşit olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,566$; $p=0,522$; $p=0,781$). “KAS” toplam kelime sayısı sağlıklı kontrol grubunda daha fazla bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,032$). “KAS” perseverasyon, kategori dışı ve özel isim ortalama kelime sayıları her iki grupta da eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,961$; $p=0,935$; $p=0,935$). *Stroop 1* süresi progresif MS grubunda daha uzun; hata ve düzeltme sayıları iki grupta da eşitti ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,131$; $p=1,0$; $p=1,0$). *Stroop 2* süresi progresif MS grubunda daha uzun; hata ve düzeltme sayıları iki grupta da eşitti ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,059$; $p=1,0$; $p=0,883$). *Stroop 3* süresi progresif MS grubunda daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,007$). *Stroop 3* hata ve düzeltme sayıları iki grupta da eşitti ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,706$; $p=0,883$). *Stroop 4* süresi progresif MS grubunda daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,042$). *Stroop 4* hata ve düzeltme sayıları iki grupta da eşitti ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,480$; $p=0,180$). *Stroop 5* süresi ve hata sayısı progresif MS grubunda daha uzun bulundu ancak bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,074$; $p=0,064$). *Stroop 5* düzeltme sayısı her iki grupta da eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=1,0$). *Saat çizim testi* puanı hem

Türkiye ölçeğine göre hem de Freedman ölçeğine göre puanlandığında sağlıklı kontrollerde daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,027$; $p=0,004$). *SDMT* toplam ve doğru yanıt sayısı sağlıklı kontrol grubunda daha fazla bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Yanlış yanıt sayısı progresif MS grubunda daha fazla bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,215$) (**Tablo 7**).

Tablo 7: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubunun yönetici-yürütücü işlevler açısından değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Verbal Akıcılık			
Hayvan İtem Sayısı Puan (Ort.±SD)	22,93±6,02	17,3±7	0,024^a
Hayvan İtem Sayısı Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	1 (0-3)	0,731 ^b
Hayvan İtem Sayısı Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0	0,883 ^b
K Harfi Puan (Medyan (Min-Max))	12 (6-25)	10 (5-15)	0,348 ^b
K Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-4)	0,544 ^b
K Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	0 (0-11)	0,588 ^b
K Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0	0	1,0 ^b
A Harfi Puan (Ort.±SD)	8±2,9	6±2,7	0,072 ^a
A harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,635 ^b
A Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-5)	0 (0-9)	0,857 ^b
A Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-5)	0,731 ^b
S Harfi Puan (Medyan (Min-Max))	8 (4-17)	6 (3-10)	0,033^b
S Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,566 ^b
S Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	0 (0-7)	0,522 ^b
S Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0	0,781 ^a
“KAS” Toplam Puan (Ort.±SD)	28,6±7,8	22,2±6,7	0,032^a
“KAS” Ortalama Puan (Ort.±SD)	9,5±2,6	7,4±2,2	0,032^a
“KAS” Ortalama Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0,3 (0-1,3)	0,3 (0-9)	0,961 ^b
“KAS” Ortalama Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2,6)	0 (0-1,6)	0,935 ^b
“KAS” Ortalama Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-0,3)	0 (0-1,6)	0,935 ^b
Stroop Test			
Stroop 1 Süre (Medyan (Min-Max))	8,8 (6,3-16,1)	11,2 (6-18,5)	0,131 ^b
Stroop 1 Hata	0	0	1,0 ^b
Stroop 1 Düzeltme	0	0	1,0 ^b
Stroop 2 Süre (Medyan (Min-Max))	9 (6,7-18,6)	11,6 (6,7-27)	0,059 ^b
Stroop 2 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	1,0 ^b
Stroop 2 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0	0,883 ^b
Stroop 3 Süre (Medyan (Min-Max))	11,2 (8,6-22,1)	14 (11,9-26)	0,007^b
Stroop 3 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,706 ^b
Stroop 3 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-3)	0,883 ^b
Stroop 4 Süre (Medyan (Min-Max))	14,3 (9,1-32,5)	20 (13-50)	0,042^b
Stroop 4 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-3)	0,480 ^b
Stroop 4 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-6)	0,180 ^b
Stroop 5 Süre (Medyan (Min-Max))	20,2 (12-51,1)	125 (17,2-72)	0,074 ^b
Stroop 5 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	1 (0-5)	0,064 ^b
Stroop 5 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-6)	1,0 ^b
Saat Çizim Türkiye Puanlama Ölçeği (Medyan (Min-Max))	4 (2-4)	3 (2-4)	0,027^b
Saat Çizim Freedman Puanlama Ölçeği (Medyan (Min-Max))	12,5 (7-13)	11 (6-13)	0,004^b
SDMT			
SDMT Toplam (Ort.±SD)	49,2±15,7	23±8,1	<0,001^a
SDMT Doğru Sayısı (Ort.±SD)	47,6±16,3	19,8±7,1	<0,001^a
SDMT Yanlış Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-6)	3 (0-10)	0,215 ^b

^aMann Whitney-U test ^bIndependent Sample-t test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları yönetici-yürütücü işlevler açısından karşılaştırıldığında *verbal akıcılık testi*nde hayvan item sayısı 1.yıl kontrolde daha azdı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). Hayvan item perseverasyon ve kategori dışı kelime sayıları eşit olmakla beraber istatistiksel olarak da anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,685$; $p=1,0$). “K” harfi kelime sayısı 1.yıl kontrolde daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,743$). “K” harfi perseverasyon, kategori dışı ve özel isim kelime sayıları eşit olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,357$; $p=0,083$; $p=1,0$). “A” harfi kelime sayısı, perseverasyon, kategori dışı ve özel isim kelime sayıları eşit olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,778$; $p=0,492$; $p=0,180$; $p=0,157$). “S” harfi kelime sayısı 1.yıl kontrolde daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,546$). “S” harfi perseverasyon, kategori dışı ve özel isim kelime sayıları eşit olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,357$; $p=0,083$; $p=1,0$). “KAS” toplam ve ortalama kelime sayısı 1.yıl kontrolde daha düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,643$; $p=0,655$). “KAS” perseverasyon ortalama kelime sayısı 1.yıl kontrolde daha fazla bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,575$). “KAS” kategori dışı ve özel isim ortalama sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,059$; $p=0,180$). *Stroop 1* test süresi 1.yıl kontrolde daha kısa bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,099$). *Stroop 1* test hata ve düzeltme sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=1,0$; $p=1,0$). *Stroop 2* test süresi 1.yıl kontrolde daha uzun bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,453$). *Stroop 2* hata ve düzeltme sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,317$; $p=0,157$). *Stroop 3* test süresi, hata ve düzeltme sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,816$; $p=0,157$; $p=0,317$). *Stroop 4* test süresi 1.yıl kontrolde daha uzun bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,650$). *Stroop 4* hata ve düzeltme sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=1,0$; $p=1,0$). *Stroop 5* test süresi 1.yıl kontrolde daha uzun bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,0$). *Stroop 5* hata sayısı eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,180$). *Stroop 5* düzeltme sayısı 1.yıl kontrolde daha az bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,317$).

Saat çizim testi puanı hem Türkiye ölçeğine göre hem de Freedman ölçeğine göre puanlandığında 1.yıl kontrolde daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,059$; $p=0,155$). *SDMT* toplam yanıt, doğru ve yanlış sayısı 1.yıl kontrolde daha fazla bulundu ve hepsi istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,034$) (**Tablo 8**).

Tablo 8: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının yönetici-yürütücü işlevler açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu İlk Test (n=16)	RRMS Grubu 1.Yıl Kontrol (n=16)	p
Verbal Akıcılık			
Hayvan İtem Sayısı Puan (Ort.±SD)	21,1±4,4	21±3,9	0,004^b
Hayvan İtem Sayısı Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	1 (0-5)	1 (0-5)	0,685 ^a
Hayvan İtem Sayısı Kategori Dışı Puan	0	0	1,0 ^a
K Harfi Puan (Medyan (Min-Max))	12,5 (4-17)	12 (5-16)	0,743 ^a
K Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-2)	0,357 ^a
K Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0	0,083 ^a
K Harfi Özel İsim Puan	0	0	1,0 ^a
A Harfi Puan (Medyan (Min-Max))	7 (1-12)	7 (3-13)	0,778 ^a
A harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-3)	0,492 ^a
A Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-1)	0,180 ^a
A Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0	0 (0-1)	0,157 ^a
S Harfi Puan (Medyan (Min-Max))	5,5 (3-11)	5 (3-11)	0,546 ^a
S Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,257 ^a
S Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-8)	0 (0-1)	0,059 ^a
S Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0	0 (0-2)	0,317 ^a
“KAS” Toplam Puan (Ort.±SD)	26±11,3	25,4±7,7	0,643 ^b
“KAS” Ortalama Puan (Ort.±SD)	8,6±3,8	8,4±2,6	0,655 ^b
“KAS” Ortalama Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-3,6)	0,3 (0-0,6)	0,575 ^a
“KAS” Ortalama Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0	0 (0-5,3)	0,059 ^a
“KAS” Ortalama Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0	0 (0-1)	0,180 ^a
Stroop Test			
Stroop 1 Süre (Medyan (Min-Max))	9,8 (5,4-19)	9,5 (5-18,2)	0,099 ^a
Stroop 1 Hata	0	0	1,0 ^a
Stroop 1 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	1,0 ^a
Stroop 2 Süre (Medyan (Min-Max))	10,9 (6,7-24,2)	11,6 (5-23,6)	0,453 ^a
Stroop 2 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,317 ^a
Stroop 2 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0	0 (0-1)	0,157 ^a
Stroop 3 Süre (Medyan (Min-Max))	12,4 (7-33)	12,4 (8,3-32,8)	0,816 ^a
Stroop 3 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,157 ^a
Stroop 3 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,317 ^a
Stroop 4 Süre (Medyan (Min-Max))	15,5 (10,6-41)	16,8 (9,5-39,1)	0,650 ^a
Stroop 4 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	1,0 ^a
Stroop 4 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	1,0 ^a
Stroop 5 Süre (Medyan (Min-Max))	20,3 (12,9-44,1)	20,6 (11,9-43,6)	1,0 ^a
Stroop 5 Hata (Medyan (Min-Max))	1 (0-3)	1 (0-2)	0,180 ^a
Stroop 5 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	1 (0-1)	0,5 (0-1)	0,317 ^a
Saat Çizim Türkiye Puanlama Ölçeği (Medyan (Min-Max))	3 (1-4)	4 (2-4)	0,059 ^a
Saat Çizim Freedman Puanlama Ölçeği (Medyan (Min-Max))	11 (6-13)	12 (7-13)	0,155 ^a
SDMT			
SDMT Toplam (Ort.±SD)	40±21,6	41,1±22,7	<0,001^b
SDMT Doğru Sayısı (Ort.±SD)	38,8±21,2	39,3±22,7	<0,001^b
SDMT Yanlış Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-5)	2 (0-7)	0,034^a

^aWilcoxon test ^bPaired Sample-t test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları yönetici-yürütücü işlevler açısından karşılaştırıldığında *verbal akıcılık testi*nde hayvan item sayısı 1.yıl kontrolde daha azdı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,038$). Hayvan item perseverasyon ve kategori dışı kelime sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,102$; $p=1,0$). “K” harfi kelime sayısı 1.yıl kontrolde daha az bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,061$). “K” harfi perseverasyon, kategori dışı ve özel isim kelime sayıları eşit olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,102$; $p=0,317$; $p=0,317$). “A” harfi kelime sayısı 1.yıl kontrolde daha az bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,020$). “A” harfi perseverasyon ve özel isim sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,157$; $p=0,317$). “A” harfi kategori dışı kelime sayısı 1.yıl kontrolde daha fazla bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,0$). “S” harfi kelime sayısı 1.yıl kontrolde daha az bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,024$). “S” harfi perseverasyon, kategori dışı ve özel isim kelime sayıları eşit olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,317$; $p=0,102$; $p=1,0$). “KAS” toplam ve ortalama kelime sayısı 1.yıl kontrolde daha az bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,015$; $p=0,015$). “KAS” perseverasyon ve kategori dışı ortalama kelime sayıları 1.yıl kontrolde yüksek; özel isim ortalama kelime sayısı eşit bulundu ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,588$; $p=0,068$; $p=1,0$). *Stroop 1* test süresi 1.yıl kontrolde daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). *Stroop 1* test hata ve düzeltme sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=1,0$; $p=0,317$). *Stroop 2* test süresi 1.yıl kontrolde daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). *Stroop 2* test hata ve düzeltme sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=1,0$; $p=1,0$). *Stroop 3* test süresi 1.yıl kontrolde daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,027$). *Stroop 3* test hata ve düzeltme sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,317$; $p=0,317$). *Stroop 4* test süresi 1.yıl kontrolde daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$). *Stroop 4* test hata ve düzeltme sayıları eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,414$; $p=0,157$). *Stroop 5* test süresi 1.yıl kontrolde daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,027$). *Stroop 5* hata sayısı arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,317$). *Stroop* 5 hata düzeltme sayısı 1.yıl kontrolde daha fazla bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,046$) *Saat çizim testi* puanı hem Türkiye ölçeğine göre hem de Freedman ölçeğine göre puanlandığında 1.yıl kontrolde daha düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,103$; $p=0,063$). *SDMT* toplam yanıt ve doğru sayısı daha fazla, yanlış sayısı 1.yıl kontrolde daha az bulundu ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (sırasıyla; $p=0,419$, $p=0,371$, $p=0,292$) (**Tablo 9**).

Tablo 9: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış progresif MS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının yönetici-yürütücü işlevler açısından değerlendirilmesi

Test	Progresif MS Grubu İlk Test (n=7)	Progresif MS Grubu 1.Yıl Kontrol (n=7)	p
Verbal Akıcılık			
Hayvan İtem Sayısı Puan (Ort.±SD)	17,6±7,6	15,6±6,9	0,038^b
Hayvan İtem Sayısı Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	1 (0-3)	1 (0-4)	0,102 ^a
Hayvan İtem Sayısı Kategori Dışı Puan	0	0	1,0 ^a
K Harfi Puan (Ort.±SD)	9±3	7,3±3	0,061 ^b
K Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,102 ^a
K Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-11)	0 (0-7)	0,317 ^a
K Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0	0,317 ^a
A Harfi Puan (Medyan (Min-Max))	6 (4-11)	5 (3-10)	0,020^a
A harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-3)	0,157 ^a
A Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-9)	1 (0-5)	1,0 ^a
A Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-5)	0 (0-3)	0,317 ^a
S Harfi Puan (Medyan (Min-Max))	6 (3-10)	4 (2-8)	0,024^a
S Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,317 ^a
S Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-7)	0 (0-4)	0,102 ^a
S Harfi Özel İsim Puan	0	0	1,0 ^a
“KAS” Toplam Puan (Medyan (Min-Max))	19 (15-34)	16 (11-28)	0,015^a
“KAS” Ortalama Puan (Medyan (Min-Max))	6,3 (5-11,3)	5,3 (3,6-9,3)	0,015^a
“KAS” Ortalama Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-9)	0,6 (0-1,6)	0,588 ^a
“KAS” Ortalama Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1,6)	0,3 (0-5,3)	0,068 ^a
“KAS” Ortalama Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1,6)	0 (0-1)	1,0 ^a
Stroop Test			
Stroop 1 Süre (Ort.±SD)	12,9± 4,6	13,9±4,7	0,004^b
Stroop 1 Hata	0	0	1,0 ^a
Stroop 1 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0	0,317 ^a
Stroop 2 Süre (Ort.±SD)	14,3± 6,3	15,6±6,6	0,001^b
Stroop 2 Hata	0	0	1,0 ^a
Stroop 2 Düzeltme	0	0	1,0 ^a
Stroop 3 Süre (Ort.±SD)	17,5±5,3	18,8±6,1	0,027^b
Stroop 3 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,317 ^a
Stroop 3 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-1)	0,317 ^a
Stroop 4 Süre (Ort.±SD)	25±13	25,9±12,7	0,044^b
Stroop 4 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-2)	0,414 ^a
Stroop 4 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-1)	0,157 ^a
Stroop 5 Süre (Medyan (Min-Max))	31,1 (17,2-72)	33,2 (18,1-81,3)	0,027^a
Stroop 5 Hata (Medyan (Min-Max))	1 (0-5)	2 (0-4)	0,317 ^a
Stroop 5 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-6)	1 (0-7)	0,046^a
Saat Çizim Türkiye Puanlama Ölçeği (Ort.±SD)	3,1±0,9	2,6±1	0,103 ^b
Saat Çizim Freedman Puanlama Ölçeği (Ort.±SD)	9,4±2,8	8,1±2,9	0,063 ^b
SDMT			
SDMT Toplam (Ort.±SD)	20,4±7,7	23,7±15,1	0,419 ^b
SDMT Doğru Sayısı (Ort.±SD)	17,3±5,8	22,1±15,3	0,371 ^b
SDMT Yanlış Sayısı (Ort.±SD)	3,1±3,4	1,6±1,7	0,292 ^b

^aWilcoxon test ^bPaired Sample-t test

RRMS ve progresif MS hastalarının yönetici-yürütücü işlevler açısından ilk test yapıldığında elde edilen sonuçları karşılaştırıldığında *verbal akıcılık* testinin hiçbir kategorisinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). *Stroop 3* test süresi RRMS grubunda daha kısaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,019$). *Saat çizim* testinde her iki puanlama yöntemine göre de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). *SDMT* toplam cevap sayısı ve doğru sayısı RRMS grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p=0,001$; $p<0,001$) (**Tablo 10**).

Tablo 10: RRMS grubu ve progresif MS grubunun ilk testlerinin yönetici-yürütücü işlevler test sonuçlarının karşılaştırılması

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progressif MS Grubu (n=9)	p
Verbal Akıcılık			
Hayvan İtem Sayısı Puan (Ort.±SD)	21,1±5,1	17,3±7	0,105 ^a
Hayvan İtem Sayısı Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	1 (0-5)	1 (0-3)	0,965 ^d
Hayvan İtem Sayısı Kategori Dışı Puan	0	0	1,0 ^d
K Harfi Puan (Ort.±SD)	11,4±4,6	10±3,5	0,416 ^a
K Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-4)	0,722 ^d
K Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-11)	0,965 ^d
K Harfi Özel İsim Puan	0	0	1,0 ^d
A Harfi Puan (Ort.±SD)	6,8±2,9	6±2,7	0,480 ^a
A Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-2)	0,790 ^d
A Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-9)	0,533 ^d
A Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0	0 (0-5)	0,657 ^d
S Harfi Puan (Medyan (Min-Max))	6 (3-12)	6 (3-10)	0,894 ^d
S Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,594 ^d
S Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-8)	0 (0-7)	0,756 ^d
S Harfi Özel İsim Puan	0	0	1,0 ^d
“KAS” Toplam Puan (Ort.±SD)	25,6±11,1	22,2±6,7	0,408 ^a
“KAS” Ortalama Puan (Ort.±SD)	8,5±3,7	7,4±2,2	0,412 ^a
“KAS” Ortalama Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-3,6)	0,3 (0-9)	1,0 ^d
“KAS” Ortalama Kategori Dışı (Medyan (Min-Max))	0	0 (0-1,6)	0,657 ^d
“KAS” Ortalama Özel İsim (Medyan (Min-Max))	9,7 (5,4-19)	11,2 (6-18,5)	0,625 ^d
Stroop Test			
Stroop 1 Süre (Medyan (Min-Max))	9,7 (5,4-19)	11,2 (6-18,5)	0,625 ^d
Stroop 1 Hata	0	0	1,0 ^d
Stroop 1 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0	0,689 ^d
Stroop 2 Süre (Medyan (Min-Max))	13,9 (6,7-24,2)	11,6 (6,7-27)	0,326 ^d
Stroop 2 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,859 ^d
Stroop 2 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0	0,859 ^d
Stroop 3 Süre (Medyan (Min-Max))	12,4 (7-33)	14 (11,9-26)	0,019^d
Stroop 3 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,476 ^d
Stroop 3 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-3)	0,790 ^d
Stroop 4 Süre (Medyan (Min-Max))	15,5 (10,6-41)	20 (13-50)	0,164 ^d
Stroop 4 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-3)	0,824 ^d
Stroop 4 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-6)	0,533 ^d
Stroop 5 Süre (Medyan (Min-Max))	20,1 (12,9-44,1)	125 (17,2-72)	0,094 ^d
Stroop 5 Hata (Medyan (Min-Max))	1 (0-3)	1 (0-5)	0,349 ^d
Stroop 5 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	1 (0-3)	0 (0-6)	0,449 ^d
Saat Çizim Türkiye Puanlama Ölçeği (Medyan (Min-Max))	4 (1-4)	3 (2-4)	0,476 ^d
Saat Çizim Freedman Puanlama Ölçeği (Medyan (Min-Max))	11 (6-13)	11 (6-13)	0,397 ^d
SDMT			
SDMT Toplam (Ort.±SD)	41±19,6	23±8,1	0,001^a
SDMT Doğru Sayısı (Ort.±SD)	40±19,5	19,8±7,1	<0,001^a
SDMT Yanlış Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-5)	3 (0-10)	0,070 ^d

^aIndependent sample-t test ^bFisher's Exact test ^dMann Whitney-U test

RRMS ve progresif MS hastalarının yönetici-yürütücü işlevler açısından 1.yıl kontrol testleri yapıldığında elde edilen sonuçları karşılaştırıldığında *verbal akıcılık testi*nde söylenen hayvan item sayısı RRMS grubunda daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$). “K” harfi toplam puanı RRMS hastalarında daha azdı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$). Ancak “K” harfi kategori dışı puanının progresif MS hastalarında daha yüksek olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,040$). *Stroop Test* 3’te ve 5’te RRMS hastalarının süreleri progresif MS hastalarınınkine göre daha kısaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,003$; $p=0,028$). *Saat çizim testi* Türkiye ve Freedman Puanlama Ölçeklerinin her ikisinde de RRMS hastaları progresif MS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek puan elde etmişti (sırasıyla $p=0,014$; $p=0,012$). *SDMT* toplam puanı ve doğru sayısı RRMS grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p=0,040$; $p=0,40$) (**Tablo 11**).

Tablo 11: RRMS grubu ve progresif MS grubunun 1.yıl kontrol yönetici-yürütücü işlevler test sonuçlarının karşılaştırılması

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
<i>Verbal Akıcılık</i>			
Hayvan İtem Sayısı Puan (Ort.±SD)	20,7±4,5	15,2±1,3	0,012^b
Hayvan İtem Sayısı Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	1 (0-5)	1 (0-4)	0,504 ^a
Hayvan İtem Sayısı Kategori Dışı Puan	0	0	1,0 ^a
K Harfi Puan (Ort.±SD)	11,3±3,9	7,9±2,9	0,025^b
K Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	1 (0-3)	0,226 ^a
K Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0	0 (0-7)	0,657 ^a
K Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0	0 (0-2)	0,657 ^a
A Harfi Puan (Ort.±SD)	7,1±2,7	5,3±2,6	0,114 ^b
A harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-3)	0,756 ^a
A Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	1 (0-5)	0,040^a
A Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-3)	0,929 ^a
S Harfi Puan (Medyan (Min-Max))	5 (3-11)	6 (2-8)	0,625 ^a
S Harfi Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,594 ^a
S Harfi Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-4)	0,397 ^a
S Harfi Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0	0,859 ^a
“KAS” Toplam Puan (Ort.±SD)	20,8±8	18,6±6,4	0,061 ^b
“KAS” Ortalama Puan (Ort.±SD)	8,1±2,7	6,1±2,1	0,060 ^b
“KAS” Ortalama Perseverasyon Puan (Medyan (Min-Max))	0,3 (0-2)	0,6 (0-1,6)	0,326 ^a
“KAS” Ortalama Kategori Dışı Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-6)	0,3 (0-5,3)	0,114 ^a
“KAS” Ortalama Özel İsim Puan (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,594 ^a
<i>Stroop Test</i>			
Stroop 1 Süre (Medyan (Min-Max))	9,6 (5-18,2)	12,4 (7,2-19,5)	0,263 ^a
Stroop 1 Hata	0	0	1,0 ^a
Stroop 1 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,594 ^a
Stroop 2 Süre (Medyan (Min-Max))	11,7 (5-23,6)	15,1 (12,2-29,5)	0,226 ^a
Stroop 2 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,689 ^a
Stroop 2 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0	0,689 ^a

Stroop 3 Süre (Medyan (Min-Max))	12,5 (8,3-32,8)	14 (11,9-26)	0,003^a
Stroop 3 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,824 ^a
Stroop 3 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-3)	0,756 ^a
Stroop 4 Süre (Medyan (Min-Max))	16,7 (9,5-39,1)	21 (13,8-50)	0,063 ^a
Stroop 4 Hata (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,283 ^a
Stroop 4 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-5)	0,824 ^a
Stroop 5 Süre (Medyan (Min-Max))	21,2 (11,9-43,6)	26 (18,1-81,3)	0,028^a
Stroop 5 Hata (Medyan (Min-Max))	1 (0-2)	2 (0-4)	0,019 ^a
Stroop 5 Düzeltme (Medyan (Min-Max))	1 (0-2)	0 (0-7)	0,476 ^a
Saat Çizim Türkiye Puanlama Ölçeği (Medyan (Min-Max))	4 (2-4)	3 (1-4)	0,014^a
Saat Çizim Freedman Puanlama Ölçeği (Medyan (Min-Max))	12 (6-13)	9 (4-12)	0,012^a
SDMT			
SDMT Toplam (Ort.±SD)	41,5±40	25,6±27	0,040^b
SDMT Doğru Sayısı (Medyan (Min-Max))	40 (12-103)	27 (9-52)	0,040^a
SDMT Yanlış Sayısı (Medyan (Min-Max))	2 (0-7)	1 (0-4)	0,859 ^a

^aMann Whitney-U test ^bIndependent sample-t test

4.2. DİKKAT TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubu kıyaslandığında *digit span testinde* düz dikkat, ters dikkat ve toplam puanları sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek olsa da istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0,066$, $p=0,087$, $p=0,065$) (Tablo 12).

Tablo 12: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubunun dikkat test sonuçlarının değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	RRMS Grubu (n=21)	p
Digit Span			
Düz Dikkat Puanı (Medyan (Min-Max))	7 (4-9)	6 (4-9)	0,066 ^b
Ters Dikkat Puanı (Medyan (Min-Max))	5 (3-8)	4 (3-8)	0,087 ^b
Toplam Puan (Medyan (Min-Max))	12,5 (7-17)	10 (7-17)	0,065 ^b

^bIndependent Sample-t test

Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS hastaları kıyaslandığında ise düz dikkat, ters dikkat ve toplam puan progresif MS grubunda daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,020$; $p=0,030$; $p=0,014$) (**Tablo 13**).

Tablo 13: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubunun dikkat test sonuçlarının değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Digit Span			
Düz Dikkat Puanı (Medyan (Min-Max))	7 (4-9)	5 (4-7)	0,020^b
Ters Dikkat Puanı (Medyan (Min-Max))	5 (3-8)	4 (3-7)	0,030^b
Toplam Puan (Medyan (Min-Max))	12,5 (7-17)	9 (7-14)	0,014^b

^bIndependent Sample-t test

RRMS grubu ile progresif MS grubunun test ilk yapıldığında elde edilen sonuçları karşılaştırıldığında RRMS grubunun düz dikkat ve toplam puanı daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,304$; $p=0,244$). Her iki grubun ters dikkat puanı eşittir ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=0,226$) (**Tablo 14**).

Tablo 14: RRMS grubu ve progresif MS grubunun yapılan ilk testlerinin dikkat açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Digit Span			
Düz Dikkat Puanı (Medyan (Min-Max))	6 (4-9)	5 (4-7)	0,304 ^d
Ters Dikkat Puanı (Medyan (Min-Max))	4 (3-8)	4 (3-7)	0,226 ^d
Toplam Puan (Medyan (Min-Max))	10 (7-17)	9 (7-14)	0,244 ^d

^dMann Whitney-U test

1.yıl kontrolde test sonuçları karşılaştırıldığında RRMS hastalarının düz dikkat ve toplam puanı progresif MS hastalarına göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,030$). RRMS grubunun progresif MS grubuna göre ters dikkat puanı yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,086$) (**Tablo 15**).

Tablo 15: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol testlerinin dikkat açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Digit Span			
Düz Dikkat Puanı (Medyan (Min-Max))	6 (4-9)	5 (4-6)	0,005^a
Ters Dikkat Puanı (Medyan (Min-Max))	5 (3-8)	3 (3-8)	0,086 ^a
Toplam Puan (Ort.±SD)	11,3±2,6	9,1±1,9	0,030^b

^aMann Whitney-U test ^bIndependent sample-t test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları karşılaştırıldığında *digit span testinde* düz dikkat puanı 1.yıl kontrol testinde daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,021$). Bu grubun ters dikkat ve toplam puanı 1.yıl kontrol testlerinde daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,327$; $p=0,090$) (**Tablo 16**).

Tablo 16: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış RRMS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol testlerinin dikkat açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu İlk Test (n=16)	RRMS Grubu 1.Yıl Kontrol (n=16)	p
Digit Span			
Düz Dikkat Puanı (Medyan (Min-Max))	5 (4-9)	6 (4-9)	0,021^a
Ters Dikkat Puanı (Medyan (Min-Max))	4 (3-8)	5 (3-8)	0,327 ^a
Toplam Puan (Medyan (Min-Max))	9 (7-17)	11 (8-17)	0,090 ^a

^aWilcoxon test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları karşılaştırıldığında düz dikkat puanı her iki test zamanında eşitti ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=0,317$). Bu grubun ters dikkat ve toplam puanı 1.yıl kontrol testlerinde daha düşük olmasına karşı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=1,0$; $p=0,317$) (**Tablo 17**).

Tablo 17: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış progresif MS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test dikkat açısından değerlendirilmesi

Test	Progresif MS Grubu İlk Test (n=7)	Progresif MS Grubu 1.Yıl Kontrol (n=7)	p
Digit Span			
Düz Dikkat Puanı (Medyan (Min-Max))	5 (4-7)	5 (4-5)	0,317 ^a
Ters Dikkat Puanı (Medyan (Min-Max))	4 (3-7)	3 (3-8)	1,0 ^a
Toplam Puan (Medyan (Min-Max))	9 (7-14)	8 (7-13)	0,317 ^a

^aWilcoxon test

4.3. SÖZEL BELLEK TEST SONUÇLARININ DEğerLENDİRİLMESİ

Sağlıklı kontrol grubu ve RRMS hastaları sözel bellek açısından karşılaştırıldığında *CVLT- II* testinde 1.deneme doğru kelime sayısı sağlıklı gruba göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,041$). Testin diğer komponentleri olan 1.deneme tekrar sayısı ($p=0,051$), 1.deneme yeni kelime/hata ($p=0,971$), 2.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,851$), 2.deneme tekrar sayısı ($p=0,595$), 2.deneme yeni kelime/hata ($p=0,269$), 3.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,572$), 3.deneme tekrar sayısı ($p=0,902$), 3.deneme yeni kelime/hata ($p=0,796$), 4.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,542$), 4.deneme tekrar sayısı ($p=0,992$), 4.deneme yeni kelime/hata ($p=0,731$), 5.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,320$), 5.deneme tekrar sayısı ($p=0,541$), 5.deneme yeni kelime/hata ($p=0,153$), toplam doğru ($p=0,876$), toplam tekrar sayısı ($p=0,537$) ve toplam yanlış öğrenme ($p=0,441$) sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Uzun süreli sözel bellek açısından karşılaştırıldığında *MoCA* testinde ipucu olmadan hatırlama ve kategorik ipucu ile hatırlama puanı her iki grupta da eşit; çoklu seçmeli ipucu ile hatırlama puanı ise sağlıklı kontrol grubunda daha yüksekti ancak bunların hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,623$; $p=0,497$; $p=0,243$) (**Tablo 18**).

Tablo 18: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubunun sözel öğrenme test sonuçlarının değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	RRMS Grubu (n=21)	p
<i>CVLT- II</i>			
1. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))/(Ort.±SD)	6 (3-11)	8,1±3	0,041^b
1. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-4)	0,051 ^b
1. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,971 ^b
2. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	10,1±2,6	10±3	0,851 ^a
2. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-3)	0,595 ^b
2. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-3)	0,269 ^b
3. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	12,2±2,4	11,8±3,1	0,572 ^b
3. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	1 (0-4)	0,902 ^b
3. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,796 ^b
4. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	13 (8-16)	12 (6-16)	0,542 ^b
4. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-2)	1 (0-4)	0,992 ^b
4. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,731 ^b
5. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	14 (8-16)	13 (8-16)	0,320 ^b
5. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	1 (0-3)	0,541 ^b
5. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,153 ^b
Toplam Doğru Sayısı (Ort.±SD)	55,8±9,9	55,3±12,8	0,876 ^a
Toplam Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	3 (0-7)	3 (0-11)	0,537 ^b
Toplam Yanlış Öğrenme Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-8)	1 (0-8)	0,441 ^b
<i>MoCA</i>			
İpucu Olmadan Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	3 (2-5)	3 (2-5)	0,623 ^b
Kategorik İpucu ile Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	1 (0-2)	1 (0-2)	0,497 ^b
Çoklu Seçmeli İpucu ile Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	1 (0-2)	0 (0-2)	0,243 ^b

^aMann Whitney-U test ^bIndependent Sample-t test

Sağlıklı kontrol grubu ve progresif MS grubu sözel bellek açısından karşılaştırıldığında *CVLT- II* testinde 1.deneme doğru kelime sayısı (p=0,541), 1.deneme tekrar sayısı (p=0,050), 1.deneme yeni kelime/hata (p=0,961), 2.deneme doğru kelime sayısı (p=0,193), 2.deneme tekrar sayısı (p=0,909), 2.deneme yeni kelime/hata (p=0,857), 3.deneme doğru kelime sayısı (p=0,054), 3.deneme tekrar sayısı (p=1,0), 3.deneme yeni kelime/hata (p=0,706), 4.deneme doğru kelime sayısı (p=0,180), 4.deneme tekrar sayısı (p=0,909), 4.deneme yeni kelime/hata (p=0,191) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak 5.deneme doğru kelime sayısı sağlıklı grupta progresif MS grubuna göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,030), 5.deneme tekrar sayısı (p=0,831) ve 5.deneme yeni kelime/hata sayısında (p=0,682) sağlıklı grup ile progresif MS grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. *CVLT- II* toplam doğru sayısı sağlıklı grupta progresif MS grubuna

göre daha fazla bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,029$). *CVLT- II* toplam tekrar sayısı ($p=0,096$) ve toplam yanlış öğrenme ($p=0,384$) sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Uzun süreli sözel bellek açısından karşılaştırıldığında ipucu olmadan hatırlama puanı her iki grupta da eşit bulundu ancak sağlıklı grup lehine istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$). Kategorik ipucu ile hatırlama puanı ve çoklu seçmeli ipucu ile hatırlama puanı her iki grupta da eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,255$; $p=0,169$) (**Tablo 19**).

Tablo 19: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubunun sözel öğrenme test sonuçlarının değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
<i>CVLT- II</i>			
1. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	6,6±1,9	6,1±3,1	0,541 ^b
1. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-4)	0,050 ^b
1. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,961 ^b
2. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	10,1±2,6	8,7±3,7	0,193 ^a
2. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-2)	0,909 ^b
2. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,857 ^b
3. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	12,2±1,4	10,2±3,3	0,054 ^b
3. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	1 (0-4)	1,0 ^b
3. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,706 ^b
4. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	13 (8-16)	11 (6-16)	0,180 ^b
4. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-2)	0 (0-6)	0,909 ^b
4. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,191 ^b
5. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	14 (8-16)	11 (8-15)	0,030^b
5. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-4)	0,831 ^b
5. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,682 ^b
Toplam Doğru Sayısı (Ort.±SD)	55,8±9,9	46±14,3	0,029^a
Toplam Tekrar Sayısı (Ort.±SD)	2,9±1,9	4,9±5,2	0,096 ^b
Toplam Yanlış Öğrenme Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-8)	2 (0-6)	0,384 ^b
<i>MoCA</i>			
İpucu Olmadan Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	3 (2-5)	3 (2-4)	0,033^b
Kategorik İpucu ile Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	1 (0-2)	1 (1-2)	0,255 ^b
Çoklu Seçmeli İpucu ile Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	1 (0-2)	1 (0-2)	0,169 ^b

^aMann Whitney-U test ^bIndependent Sample-t test

RRMS ve progresif MS hastalarına test ilk yapıldığında elde edilen sözel öğrenme testlerinin sonuçları karşılaştırıldığında *CVLT- II* testinde 1.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,114$), 1.deneme tekrar sayısı ($p=0,372$), 1.deneme yeni kelime/hata ($p=0,965$), 2.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,327$), 2.deneme tekrar sayısı ($p=0,689$), 2.deneme yeni kelime/hata ($p=0,449$), 3.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,236$),

3.deneme tekrar sayısı (p=0,965), 3.deneme yeni kelime/hata (p=0,824), 4.deneme doğru kelime sayısı (p=0,325), 4.deneme tekrar sayısı (p=0,965), 4.deneme yeni kelime/hata (p=0,304), 5.deneme doğru kelime sayısı (p=0,114), 5.deneme tekrar sayısı (p=0,965), 5.deneme yeni kelime/hata sayısı (p=0,859), toplam doğru sayısı (p=0,100), toplam tekrar sayısı (p=0,444), toplam yanlış öğrenme (p=0,756) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Uzun süreli sözel bellek açısından değerlendirildiğinde ipucu olmadan hatırlama puanı her iki grupta da eşitti ancak RRMS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,025). Kategorik ipucu ile hatırlama puanı her iki grupta da eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,476). Çoklu seçmeli ipucu ile hatırlama puanı progresif MS grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,056) (**Tablo 20**).

Tablo 20: RRMS grubu ile progresif MS grubunun ilk testlerinin sözel öğrenme test sonuçlarının değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	P
CVLT- II			
1. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	8,1±3	6,1±3,1	0,114 ^a
1. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	0 (0-4)	0,372 ^d
1. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,965 ^d
2. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	10±3	8,7±3,7	0,327 ^a
2. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-2)	0,689 ^d
2. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-2)	0,449 ^d
3. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	11,8±3,1	10,2±3,3	0,236 ^a
3. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-4)	1 (0-4)	0,965 ^d
3. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,824 ^d
4. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	12,3±3,2	11±3,7	0,325 ^a
4. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-4)	0 (0-6)	0,965 ^d
4. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,304 ^d
5. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	13 (8-16)	11 (8-15)	0,114 ^d
5. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-3)	0 (0-4)	0,965 ^d
5. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,859 ^d
Toplam Doğru Sayısı (Ort.±SD)	55,3±12,8	46±14,3	0,100 ^a
Toplam Tekrar Sayısı (Ort.±SD)	3,7±3,1	4,9±5,2	0,444 ^a
Toplam Yanlış Öğrenme Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-8)	2 (0-6)	0,756 ^d
MoCA			
İpucu Olmadan Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	3 (2-5)	3 (2-4)	0,025^d
Kategorik İpucu ile Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	1 (0-2)	1 (1-2)	0,476 ^d
Çoklu Seçmeli İpucu ile Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	1 (0-2)	0,056 ^d

^aIndependent sample-t test ^dMann Whitney-U test

RRMS ve progresif MS hastalarına 1.yıl kontrol testinde elde edilen sözel öğrenme testlerinin sonuçları karşılaştırıldığında *CVLT- II* testinde 1.deneme doğru kelime sayısı (p=0,209), 1.deneme tekrar sayısı (p=0,929), 1.deneme yeni kelime/hata (p=0,476), 2.deneme doğru kelime sayısı (p=0,075), 2.deneme tekrar sayısı (p=0,965), 2.deneme yeni kelime/hata (p=0,150), 3.deneme doğru kelime sayısı (p=0,061),

3.deneme tekrar sayısı ($p=0,283$), 3.deneme yeni kelime/hata ($p=0,824$), 4.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,086$), 4.deneme tekrar sayısı ($p=0,790$), 4.deneme yeni kelime/hata ($p=0,209$), 5.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,125$), 5.deneme tekrar sayısı ($p=0,824$), 5.deneme yeni kelime/hata sayısı ($p=0,504$), toplam doğru sayısı ($p=0,062$), toplam tekrar sayısı ($p=0,657$), toplam yanlış öğrenme ($p=0,164$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Uzun süreli sözel bellek açısından değerlendirildiğinde RRMS grubunun ipucu olmadan hatırlama puanı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,014$). Kategorik ipucu ile hatırlama puanı her iki grupta da eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,397$). Çoklu seçmeli ipucu ile hatırlama puanı progresif MS grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,077$) (**Tablo 21**).

Tablo 21: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol sözel öğrenme test sonuçlarının değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	P
CVLT- II			
1. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	9 (4-12)	6 (4-12)	0,209 ^a
1. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-2)	0,929 ^a
1. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,476 ^a
2. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	10,5±2,5	8,4±3,5	0,075 ^b
2. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0 (0-2)	0,965 ^a
2. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-3)	0,150 ^a
3. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	11,8±3,1	10,2±3,3	0,061 ^b
3. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-4)	1 (0-4)	0,283 ^a
3. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,824 ^a
4. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	13 (8-16)	11 (2-15)	0,086 ^a
4. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-6)	0,790 ^a
4. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,209 ^a
5. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	14 (8-16)	11 (4-15)	0,125 ^a
5. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-3)	0,824 ^a
5. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,504 ^a
Toplam Doğru Sayısı (Ort.±SD)	55,6±11,5	45,3±16,9	0,062 ^b
Toplam Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	2 (0-10)	2 (0-14)	0,657 ^a
Toplam Yanlış Öğrenme Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-5)	2 (0-10)	0,164 ^a
MoCA			
İpucu Olmadan Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	4 (2-5)	3 (2-4)	0,014^a
Kategorik İpucu ile Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	1 (0-2)	1 (1-2)	0,397 ^a
Çoklu Seçmeli İpucu ile Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	1 (0-2)	0,077 ^a

^aMann Whitney-U test ^bIndependent sample-t test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleasyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları karşılaştırıldığında *CVLT- II* testinde 1.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,778$), 1.deneme tekrar sayısı ($p=0,655$), 1.deneme yeni kelime/hata ($p=0,763$) sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 2.deneme doğru kelime sayısı 1. yılda daha fazla ($p=0,004$), 2.deneme yeni kelime/hata sayısı 1.

yılda daha az idi ($p=0,010$) ve bunlar istatistiksel olarak anlamlıydı. 2.deneme tekrar sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1.0$). 3.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,641$), 3.deneme tekrar sayısı ($p=0,564$), 3.deneme yeni kelime/hata ($p=0,102$), 4.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,797$), 4.deneme tekrar sayısı ($p=0,603$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ancak 4.deneme yeni kelime/hata sayısı 1.yıl kontrol testinde daha azdı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$). 5.deneme doğru kelime sayısı ($p=0,642$), 5.deneme tekrar sayısı ($p=0,058$), 5.deneme yeni kelime/hata sayısı ($p=0,180$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Toplam doğru sayısı ($p=0,001$) 1.yıl kontrolde daha fazla; toplam tekrar sayısı ($p=0,001$) ve toplam yanlış öğrenme ($p=0,012$) ise 1.yıl kontrolde daha azdı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Uzun süreli sözel bellek açısından değerlendirildiğinde ipucu olmadan hatırlama puanı 1.yıl kontrolde daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,317$). Kategorik ipucu ile hatırlama ve çoklu seçmeli ipucu ile hatırlama puanları eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,480$; $p=0,655$) (**Tablo 22**).

Tablo 22: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleasyonu sağlanmış RRMS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının sözel öğrenme açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu İlk Test (n=16)	RRMS Grubu 1.yıl Kontrol (n=16)	p
<i>CVLT-II</i>			
1. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	8,5 (3-14)	9 (4-12)	0,778 ^a
1. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	0,5 (0-3)	0,655 ^a
1. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,763 ^a
2. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	9,8±0,6	10,8±2,8	0,004^b
2. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	1,0 ^a
2. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0,5 (0-3)	0 (0-2)	0,010^a
3. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	11,5 (7-16)	11,5 (8-16)	0,641 ^a
3. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-4)	0 (0-3)	0,564 ^a
3. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,102 ^a
4. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	12 (6-16)	12,5 (8-16)	0,797 ^a
4. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-4)	1 (0-2)	0,603 ^a
4. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,025^a
5. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	13 (8-16)	13,5 (8-16)	0,642 ^a
5. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-3)	0 (0-2)	0,058 ^a
5. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,180 ^a
Toplam Doğru Sayısı (Ort.±SD)	55,2±12,8	56,1±12,4	<0,001^b
Toplam Tekrar Sayısı (Ort.±SD)	4,1±3,2	3,3±3,2	<0,001^b
Toplam Yanlış Öğrenme Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-8)	0 (0-5)	0,012^a
<i>MoCA</i>			
İpucu Olmadan Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	3 (2-5)	4 (2-5)	0,317 ^a
Kategorik İpucu ile Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	1 (0-2)	1 (0-2)	0,480 ^a
Çoklu Seçmeli İpucu ile Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,655 ^a

^aWilcoxon test ^bPaired Sample-t test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleasyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları karşılaştırıldığında *CVLT- II* testinde 1.deneme doğru kelime sayısı (p=0,172), 1.deneme tekrar sayısı (p=1,0), 1.deneme yeni kelime/hata (p=0,655), 2.deneme doğru kelime sayısı (p=0,783), 2.deneme tekrar sayısı (p=0,157), 2.deneme yeni kelime/hata (p=1,0), 3.deneme doğru kelime sayısı (p=0,134), 3.deneme tekrar sayısı (p=0,180), 3.deneme yeni kelime/hata (p=0,414), 4.deneme doğru kelime sayısı (p=0,797), 4.deneme tekrar sayısı (p=0,317), 4.deneme yeni kelime/hata (p=0,257), 5.deneme doğru kelime sayısı (p=0,785), 5.deneme tekrar sayısı (p=0,180), 5.deneme yeni kelime/hata sayısı (p=1,0), toplam doğru sayısı (p=0,918), toplam tekrar sayısı (p=0,480), toplam yanlış öğrenme (p=0,916) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Uzun süreli sözel bellek açısından değerlendirildiğinde ipucu olmadan hatırlama, kategorik ipucu ile hatırlama ve çoklu seçmeli ipucu ile hatırlama puanları eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=1,0; p=1,0; p=1,0) (**Tablo 23**).

Tablo 23: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleasyonu sağlanmış progresif MS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının sözel öğrenme açısından değerlendirilmesi

Test	Progresif MS Grubu İlk Test (n=7)	Progresif MS Grubu 1.yıl Kontrol (n=7)	p
CVLT- II			
1. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	6,7±3	7±3,1	0,172 ^b
1. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-1)	0 (0-2)	1,0 ^a
1. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,655 ^a
2. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	6 (3-13)	8 (3-13)	0,783 ^a
2. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,157 ^a
2. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-3)	1,0 ^a
3. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	10±3,7	9±4,3	0,134 ^b
3. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	1 (0-3)	0,180 ^a
3. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,414 ^a
4. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Ort.±SD)	10,4±3,9	9,6±4,3	0,797 ^b
4. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-6)	0 (0-6)	0,317 ^a
4. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,257 ^a
5. Deneme Doğru Kelime Sayısı (Medyan (Min-Max))	9 (8-15)	10 (4-15)	0,785 ^a
5. Deneme Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	0 (0-1)	0,180 ^a
5. Deneme Yeni Kelime/Hata Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	1,0 ^a
Toplam Doğru Sayısı (Ort.±SD)	45,6±15,8	45,3±19,4	0,918 ^b
Toplam Tekrar Sayısı (Medyan (Min-Max))	2 (0-15)	2 (0-14)	0,480 ^a
Toplam Yanlış Öğrenme Sayısı (Medyan (Min-Max))	2 (0-6)	2 (0-10)	0,916 ^a
MoCA			
İpucu Olmadan Hatırlama Puanı (Ort.±SD)	2,7±0,8	2,7±0,8	1,0 ^b
Kategorik İpucu ile Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	1 (1-2)	1 (1-2)	1,0 ^a
Çoklu Seçmeli İpucu ile Hatırlama Puanı (Medyan (Min-Max))	1 (0-2)	1 (0-2)	1,0 ^a

^aWilcoxon test ^bPaired Sample-t test

4.4. GÖRSEL BELLEK TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlıklı kontrol grubu ve RRMS hastaları görsel bellek açısından karşılaştırıldığında *BVMT-R* testi 1. denemede aynı puanı almalarına rağmen 2. ve 3. denemelere ek olarak testin toplam puanında sağlıklı kontroller RRMS grubuna göre daha fazla puan almışlardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,06$; $p=0,002$; $p=0,007$) (**Tablo 24**).

Tablo 24: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubunun görsel bellek açısından değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	RRMS Grubu (n=21)	p
BVMT-R			
1. Deneme Puanı (Medyan (Min-Max))	6 (2-10)	6 (2-10)	0,032^b
2. Deneme Puanı (Medyan (Min-Max))	10 (3-12)	7 (3-11)	0,006^b
3. Deneme Puanı (Medyan (Min-Max))	11 (3-12)	10 (1-12)	0,002^b
Toplam Puan (Ort.±SD)	26,5±6,4	21,2±6,9	0,007^a

^aMann Whitney-U test ^bIndependent Sample-t test

Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubu görsel bellek açısından karşılaştırıldığında *BVMT-R* testi 1. ve 2. denemede sağlıklı kontroller daha yüksek puan alsalar da bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,191$; $p=0,093$). Ancak testin 3. denemesinde ve total puanında sağlıklı kontrol grubu progresif MS grubuna göre daha yüksek puan aldı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,020$; $p=0,040$) (**Tablo 25**).

Tablo 25: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS görsel bellek açısından değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
BVMT-R			
1. Deneme Puanı (Medyan (Min-Max))	6 (2-10)	4 (1-12)	0,191 ^b
2. Deneme Puanı (Medyan (Min-Max))	10 (3-12)	7 (2-12)	0,093 ^b
3. Deneme Puanı (Medyan (Min-Max))	11 (3-12)	9 (3-12)	0,020^b
Toplam Puan (Ort.±SD)	26,5±6,4	20,8±9,4	0,040^a

^aMann Whitney-U test ^bIndependent Sample-t test

RRMS ile progresif MS grubu ilk testleri görsel bellek test sonuçları açısından kıyaslandığında *BVMT-R* testi 1. deneme puanı RRMS grubunda daha düşük, 2. deneme puanları eşit, 3. deneme puanı ve toplam puan RRMS grubunda daha yüksek olmasına karşın bu sonuçlardan hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla $p=0,896$; $p=0,962$; $p=0,594$; $p=0,882$) (**Tablo 26**).

Tablo 26: RRMS grubu ile progresif MS grubunun ilk testlerinin görsel bellek açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
BVMT-R			
1. Deneme Puanı (Ort.±SD)	4,9±2,7	5,1±3,7	0,896 ^a
2. Deneme Puanı (Ort.±SD)	7,3±2,2	7,3±3,1	0,962 ^a
3. Deneme Puanı (Medyan (Min-Max))	10 (1-12)	9 (3-12)	0,594 ^d
Toplam Puan (Ort.±SD)	21,2±6,9	20,8±9,4	0,882 ^a

^aIndependent sample-t test ^bFisher's Exact test ^cPearson Chi Square test ^dMann Whitney-U test

RRMS ile progresif MS grubu 1.yıl kontrol testleri görsel bellek test sonuçları açısından kıyaslandığında *BVMT-R* testi 1., 2. deneme puanları ve toplam puan RRMS grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,722$; $p=0,484$; $p=0,247$). Ancak 3. deneme puanı RRMS grubunda daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,030$) (**Tablo 27**).

Tablo 27: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol testlerinin görsel bellek açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
BVMT-R			
1. Deneme Puanı (Medyan (Min-Max))	4 (0-11)	3 (2-10)	0,722 ^a
2. Deneme Puanı (Ort.±SD)	6,3±2,3	5,6±3,1	0,484 ^b
3. Deneme Puanı (Ort.±SD)	8,3±2,2	5,8±3,5	0,022^b
Toplam Puan (Ort.±SD)	18,6±6,2	15,2±9,0	0,247 ^b

^aMann Whitney-U test ^bIndependent sample-t test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları karşılaştırıldığında *BVMT-R* testi 1. deneme puanı her iki zamanda da eşitti ($p=0,107$). 2. deneme puanı test ilk

yapıldığında daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,026$). 3. deneme puanı test ilk yapıldığında daha fazla olsa da sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,197$). Testin toplam puanı 1.yıl kontrol testinde daha düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$) (**Tablo 28**).

Tablo 28: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleasyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının görsel bellek açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu İlk Test (n=16)	RRMS Grubu 1.yıl Kontrol (n=16)	p
BVMT-R			
1. Deneme Puanı (Medyan (Min-Max))	4 (0-11)	4 (0-11)	0,107 ^a
2. Deneme Puanı (Ort.±SD)	7,1±2,3	6±2,4	0,026^b
3. Deneme Puanı (Medyan (Min-Max))	9,5 (1-12)	8 (3-12)	0,197 ^a
Toplam Puan (Ort.±SD)	20,1±7,6	17,9±6,8	0,025^b

^aWilcoxon test ^bPaired Sample-t test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleasyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları karşılaştırıldığında *BVMT-R* testi 1. deneme puanı 1.yıl kontrol testinde daha düşüktü ancak istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,197$). 2. deneme puanı 1.yıl kontrol testinde daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,007$). 3. deneme puanı 1.yıl kontrolde daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,027$). Testin toplam puanı 1.yıl kontrol testinde daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$) (**Tablo 29**).

Tablo 29: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleasyonu sağlanmış progresif MS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının görsel bellek açısından değerlendirilmesi

Test	Progresif MS Grubu İlk Test (n=7)	Progresif MS Grubu 1.yıl Kontrol (n=7)	p
BVMT-R			
1. Deneme Puanı (Medyan (Min-Max))	3 (1-12)	2 (2-10)	0,197 ^a
2. Deneme Puanı (Ort.±SD)	6,9±3,2	5,1±3,2	0,007^b
3. Deneme Puanı (Medyan (Min-Max))	7 (3-12)	5 (2-12)	0,027^a
Toplam Puan (Ort.±SD)	18,9±9,5	14±9,3	0,005^b

^aWilcoxon test ^bPaired Sample-t test

4.5. DİL İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS hastaları dil işlevleri açısından karşılaştırıldığında *Boston adlandırma testi*nde toplam spontan doğru adlandırma sağlıklı kontrollerde daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,554$). Hiç adlandırılmayan çizimler aynı sayıdaydı ve istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0,392$). Semantik ipucu ile adlandırma sayıları her iki grup arasında eşitti ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=0,115$). Fonemik ipucu ile adlandırma sayıları her iki grup arasında eşitti ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=0,780$). Her iki grubun da sadece işlevini söylediği çizimlerin, yaptıkları semantik, literal ve neolojistik parafazilerin sayıları eşitti ve istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi (sırasıyla $p=0,568$; $p=0,776$, $p=0,232$; $p=1,0$) (**Tablo 30**).

Tablo 30: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubunun dil işlevleri açısından değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	RRMS Grubu (n=21)	p
Boston Adlandırma Testi			
Spontan Toplam Doğru Sayısı (Medyan (Min-Max))	27 (22 -29)	26 (21-29)	0,554 ^b
Hiç Adlandırılmayan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,392 ^b
Semantik ipucu ile Adlandırılan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,115 ^b
Fonemik ipucu ile Adlandırılan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-4)	1 (0-4)	0,780 ^b
Sadece İşlevinin Söylendiği Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	0 (0-6)	0,568 ^b
Semantik Parafazi Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,776 ^b
Literal Parafazi Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-3)	0,232 ^b
Neolojistik Parafazi Sayısı (Medyan (Min-Max))	0	0	1,0 ^b

^bIndependent Sample-t test

Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS hastaları dil işlevleri açısından karşılaştırıldığında *Boston adlandırma testi*nde toplam spontan doğru adlandırma sağlıklı kontrollerde daha fazla olsa da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,093$). Hiç adlandırılmayan çizimler aynı sayıdaydı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=0,203$). Semantik ipucu ile adlandırma sayıları her iki grup arasında eşitti ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=0,566$). Fonemik ipucu ile adlandırma sayısı sağlıklı kontrol grubunda daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0,228$). Progresif MS grubunun sadece işlevini söylediği çizim sayısı sağlıklı kontrol grubuna göre fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,269$). Her iki grubun da yaptığı semantik, literal ve neolojistik parafazi sayıları eşitti ve istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi (sırasıyla $p=0,731$; $p=0,460$; $p=1,0$) (**Tablo 31**).

Tablo 31: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubunun dil işlevleri açısından değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Boston Adlandırma Testi			
Spontan Toplam Doğru Sayısı (Medyan (Min-Max))	27 (22 -29)	25 (20-28)	0,093 ^b
Hiç Adlandırılmayan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-6)	0,203 ^b
Semantik ipucu ile Adlandırılan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-1)	0,566 ^b
Fonemik ipucu ile Adlandırılan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-4)	0 (0-2)	0,228 ^b
Sadece İşlevinin Söylendiği Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-4)	1 (0-5)	0,269 ^b
Semantik Parafazi Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,731 ^b
Literal Parafazi Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0	0,460 ^b
Neolojistik Parafazi Sayısı	0	0	1,0 ^b

^bIndependent Sample-t test

RRMS grubu ile progresif MS grubunun ilk testleri dil işlevleri açısından karşılaştırıldığında *Boston adlandırma testi*nde toplam spontan doğru adlandırma RRMS grubunda daha fazla olsa da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,129$). Hiç adlandırılmayan çizim sayısı her iki grupta da aynı sayıdaydı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,422$). Semantik ipucu ile adlandırma sayıları her iki grup arasında eşitti ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=0,137$). Fonemik ipucu ile adlandırma sayısı RRMS grubunda daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0,178$). Progresif MS grubunun sadece işlevini söylediği çizim sayısı RRMS grubuna göre fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,533$). Her iki grubun da yaptığı semantik, literal ve neolojistik parafazi sayıları eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,790$; $p=0,349$; $p=1,0$) (**Tablo 32**).

Tablo 32: RRMS grubu ile progresif MS grubunun ilk testlerinin dil işlevleri açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Boston Adlandırma Testi			
Spontan Toplam Doğru Sayısı (Ort.±SD)	26±2,3	24,4±3,2	0,129 ^a
Hiç Adlandırılmayan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-6)	0,422 ^d
Semantik ipucu ile Adlandırılan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-1)	0,137 ^d
Fonemik ipucu ile Adlandırılan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-4)	0 (0-2)	0,178 ^d
Sadece İşlevinin Söylendiği Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-6)	1 (0-5)	0,533 ^d
Semantik Parafazi Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,790 ^d
Literal Parafazi Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0	0,349 ^d
Neolojistik Parafazi Sayısı	0	0	1,0 ^d

^aIndependent sample-t test ^dMann Whitney-U test

RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol testleri dil işlevleri açısından karşılaştırıldığında *Boston adlandırma testi*nde toplam spontan doğru adlandırma RRMS grubunda daha fazla olsa da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,125$). Hiç adlandırılmayan çizim sayısı her iki grupta da aynı sayıdaydı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,164$). Semantik ipucu ile adlandırma sayıları her iki grup arasında eşitti ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=0,226$). Fonemik ipucu ile adlandırma sayısı RRMS grubunda daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0,894$). Progresif MS grubunun sadece işlevini söylediği çizim sayısı RRMS grubuna göre fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,755$). Her iki grubun da yaptığı semantik, literal ve neolojistik parafazi sayıları eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,859$; $p=1,0$; $p=1,0$) (**Tablo 33**).

Tablo 33: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol testlerinin dil işlevleri açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Boston Adlandırma Testi			
Spontan Toplam Doğru Sayısı (Medyan (Min-Max))	27 (22-29)	26 (20-29)	0,125 ^a
Hiç Adlandırılmayan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-6)	0,164 ^a
Semantik ipucu ile Adlandırılan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-2)	0,226 ^a
Fonemik ipucu ile Adlandırılan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-4)	0 (0-4)	0,894 ^a
Sadece İşlevinin Söylendiği Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-5)	1 (0-3)	0,755 ^a
Semantik Parafazi Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0	0,859 ^a
Literal Parafazi Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0	1,0 ^a
Neolojistik Parafazi Sayısı	0	0	1,0 ^a

^aMann Whitney-U test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları karşılaştırıldığında *Boston adlandırma testinde* toplam spontan doğru adlandırma sayısı 1.yıl kontrol testinde daha fazla olsa da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0,748$). Hiç adlandırılmayan çizim sayısı her iki test zamanında da aynı sayıdaydı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,257$). Semantik ipucu ile adlandırma sayıları eşitti ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=1,0$). Fonemik ipucu ile adlandırma sayısı 1.yıl kontrol testinde daha azdı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,048$). RRMS grubunun her iki test zamanında da sadece işlevini söylediği çizim sayısı eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,739$). Her iki test zamanında da yapılan semantik, literal ve neolojistik parafazi sayıları eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=1,0$; $p=1,0$; $p=1,0$) (**Tablo 34**).

Tablo 34: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının dil işlevleri açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu İlk Test (n=16)	RRMS Grubu 1.yıl Kontrol (n=16)	p
Boston Adlandırma Testi			
Spontan Toplam Doğru Sayısı (Ort.±SD)	25,8±2,4	26,6±2,1	0,748 ^b
Hiç Adlandırılmayan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 (0-2)	0,257 ^a
Semantik ipucu ile Adlandırılan Çizim Sayısı	0	0	1,0 ^a
Fonemik ipucu ile Adlandırılan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	1,5 (0-4)	0,5 (0-2)	0,048^a
Sadece İşlevinin Söylendiği Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0,5 (0-6)	0,5 (0-5)	0,739 ^a
Semantik Parafazi Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0 80-2)	1,0 ^a
Literal Parafazi Sayısı	0	0	1,0 ^a
Neolojistik Parafazi Sayısı	0	0	1,0 ^a

^aWilcoxon test ^bPaired Sample-t test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları karşılaştırıldığında *Boston adlandırma testinde* toplam spontan doğru adlandırma sayısı 1.yıl kontrol testinde daha fazlaydı ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,005$). Hiç adlandırılmayan çizim sayısı 1.yıl kontrol testinde daha azdı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,336$). Semantik ipucu ile adlandırma sayıları eşitti ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=0,655$). Fonemik ipucu ile adlandırma sayıları eşitti ve istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0,414$). 1.yıl kontrol testinde sadece işlevini söylediği çizim sayısı daha azdı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,109$). Her iki test zamanında da semantik, literal ve neolojistik parafazi sayıları eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,317$; $p=0,317$; $p=1,0$) (**Tablo 35**).

Tablo 35: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının dil işlevleri açısından değerlendirilmesi

Test	Progresif MS Grubu İlk Test (n=7)	Progresif MS Grubu 1.yıl Kontrol (n=7)	P
Boston Adlandırma Testi			
Spontan Toplam Doğru Sayısı (Ort.±SD)	24,4±3,6	25±3,5	0,005^b
Hiç Adlandırılmayan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-6)	0 (0-1)	0,336 ^a
Semantik ipucu ile Adlandırılan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0	0,655 ^a
Fonemik ipucu ile Adlandırılan Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-1)	0 (0-4)	0,414 ^a
Sadece İşlevinin Söylendiği Çizim Sayısı (Medyan (Min-Max))	1 (0-5)	0 (0-1)	0,109 ^a
Semantik Parafazi Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-2)	0	0,317 ^a
Literal Parafazi Sayısı (Medyan (Min-Max))	0 (0-3)	0	0,317 ^a
Neolojistik Parafazi Sayısı	0	0	1,0 ^a

^aWilcoxon test ^bPaired Sample-t test

4.6. GÖRSEL MEKANSAL ALGILAMA VE KONSTRÜKSİYON BECERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS hastaları görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından karşılaştırıldığında *Benton yüz tanıma testi*nde Kısa Form ve Uzun Form puanları ile toplam puan sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,384$; $p=0,264$; $p=0,296$). *Çizgi yönü belirleme testi*nde sağlıklı kontrol grubunda puan daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,176$). *Küp çizim testi*nde de sağlıklı kontrol grubunda puan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,074$) (Tablo 36).

Tablo 36: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubunun görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	RRMS Grubu (n=21)	p
Benton Yüz Tanıma Testi			
Kısa Form Puanı (Medyan (Min-Max))	21 (15-23)	19 (15-25)	0,348 ^b
Uzun Form Puanı (Ort.±SD)	41,8±3,9	40,6±4,6	0,264 ^a
Toplam Puan (Ort.±SD)	62,3±5,9	60,4±7,2	0,296 ^a
Çizgi Yönü Belirleme Testi Puanı (Ort.±SD)	23±4	21,2±5	0,176 ^b
Küp Çizim Testi Puanı (Medyan (Min-Max))	5 (2-5)	4 (1-5)	0,074 ^b

^aMann Whitney-U test ^bIndependent Sample-t test

Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS hastaları görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından karşılaştırıldığında *Benton yüz tanıma testi*nde Kısa Form puanı her iki grupta da eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0,756$). Uzun Form puanları ile toplam puan sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,477$; $p=0,590$). *Çizgi yönü belirleme testi*nde sağlıklı kontrol grubunda puan daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,068$). *Küp çizim testi*nde de sağlıklı kontrol grubunda puan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,131$) (**Tablo 37**).

Tablo 37: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS hastalarının görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Benton Yüz Tanıma Testi			
Kısa Form Puanı (Medyan (Min-Max))	21 (15-23)	21 (15-23)	0,756 ^b
Uzun Form Puanı (Ort.±SD)	41,8±3,9	40,8±3,6	0,477 ^a
Toplam Puan (Ort.±SD)	62,3±5,9	61,1±5,2	0,590 ^a
Çizgi Yönü Belirleme Testi Puanı (Ort.±SD)	23±4,1	19,7±6,1	0,068 ^b
Küp Çizim Testi Puanı (Medyan (Min-Max))	5 (2-5)	4 (1-5)	0,131 ^b

^aMann Whitney-U test ^bIndependent Sample-t test

RRMS grubu ile progresif MS hastaları testler ilk yapıldığında elde edilen sonuçlarda görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından karşılaştırıldığında *Benton yüz tanıma testi*nde Kısa Form ve Uzun Form puanları ile toplam puan progresif MS grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,615$; $p=0,906$; $p=0,786$). *Çizgi yönü belirleme testi*nde RRMS grubunda puan daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,479$). *Küp çizim testi*nde ise her iki grup da eşit puan almıştı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,756$) (**Tablo 38**).

Tablo 38: RRMS grubu ile progresif MS grubunun ilk testlerinin görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Benton Yüz Tanıma Testi			
Kısa Form Puanı (Ort.±SD)	19,8±2,8	20,3±2,1	0,615 ^a
Uzun Form Puanı (Ort.±SD)	40,6±4,6	40,8±3,6	0,906 ^a
Toplam Puan (Ort.±SD)	60,4±7,2	61,1±5,2	0,786 ^a
Çizgi Yönü Belirleme Testi Puanı (Ort.±SD)	21,2±5	19,7±6,1	0,479 ^a
Küp Çizim Testi Puanı (Medyan (Min-Max))	4 (1-5)	4 (1-5)	0,756 ^d

^aIndependent sample-t test ^dMann Whitney-U test

RRMS grubu ile progresif MS grubu 1.yıl kontrol testlerinde elde edilen sonuçlarda görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından karşılaştırıldığında *Benton yüz tanıma testi*nde Kısa Form ve Uzun Form puanları ile toplam puan progresif MS grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,640$; $p=0,861$; $p=0,767$). *Çizgi yönü belirleme testi*nde RRMS grubunda puan daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,928$). *Küp çizim testi*nde de RRMS grubu daha yüksek puan almıştı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,063$) (**Tablo 39**).

Tablo 39: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol testlerinin görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Benton Yüz Tanıma Testi			
Kısa Form Puanı (Ort.±SD)	2±2,7	20,6±2,6	0,640 ^b
Uzun Form Puanı (Ort.±SD)	40,2±4,9	40,6±4,9	0,861 ^b
Toplam Puan (Ort.±SD)	60,3±6,8	61,1±7,1	0,767 ^b
Çizgi Yönü Belirleme Testi Puanı (Ort.±SD)	20,4±5,2	20,2±6,8	0,928 ^b
Küp Çizim Testi Puanı (Medyan (Min-Max))	4 (1-5)	3 (2-5)	0,063 ^a

^aMann Whitney-U test ^bIndependent sample-t test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından karşılaştırıldığında *Benton yüz tanıma testinde* Kısa Form puanı 1.yıl kontrolde daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Uzun Form puanları ile toplam puan 1.yıl kontrolde daha yüksek bulunmuştu ve bu istatistiksel olarak anlamlıdı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). *izgi yönü belirleme testinde* 1.yıl kontrolde puan daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). *Kp izim testinde* her iki test zamanında da elde edilen puanlar eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,157$) (**Tablo 40**).

Tablo 40: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu İlk Test (n=16)	RRMS Grubu 1.yıl Kontrol (n=16)	p
Benton Yüz Tanıma Testi			
Kısa Form Puanı (Ort.±SD)	19,6±2,9	19,9±4,8	<0,001 ^b
Uzun Form Puanı (Ort.±SD)	40,1±4,9	39,6±4,8	<0,001 ^b
Toplam Puan (Ort.±SD)	59,8±7,6	59,5±7,6	<0,001 ^b
izgi Yönü Belirleme Testi Puanı (Ort.±SD)	20,3±5,2	19,6±5,5	<0,001 ^b
Kp izim Testi Puanı (Medyan (Min-Max))	4 (1-5)	4 (1-5)	0,157 ^a

^aWilcoxon test ^bPaired Sample-t test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından karşılaştırıldığında *Benton yüz tanıma testinde* Kısa Form puanı 1.yıl kontrolde daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0,493$). Uzun Form puanları ile toplam puan 1.yıl kontrolde daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,461$; $p=0,846$). *Çizgi yönü belirleme testinde* 1.yıl kontrolde puan daha düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,906$). *Küp çizim testinde* de 1.yıl kontrolde puan daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,522$) (**Tablo 41**).

Tablo 41: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış progresif MS grubunun ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları görsel mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri açısından değerlendirilmesi

Test	Progresif MS Grubu İlk Test (n=7)	Progresif MS Grubu 1.yıl Kontrol (n=7)	p
Benton Yüz Tanıma Testi			
Kısa Form Puanı (Ort.±SD)	20,2±2,4	20,4±3	0,493 ^b
Uzun Form Puanı (Medyan (Min-Max))	40 (37-48)	39 (34-48)	0,461 ^a
Toplam Puan (Ort.±SD)	60,4±5,7	60±7,8	0,846 ^b
Çizgi Yönü Belirleme Testi Puanı (Ort.±SD)	19±6,7	18,9±7,2	0,906 ^b
Küp Çizim Testi Puanı (Ort.±SD)	3,7±1,5	3,4±1	0,522 ^b

^aWilcoxon test ^bPaired Sample-t test

4.7. ÜST EKSTREMİTE İNCE MOTOR BECERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubu üst ekstremitte motor becerileri açısından karşılaştırıldığında *9-Hole Peg testinde* dominant el doldurma, boşaltma, doldurma ve boşaltma toplam süresi, doldurma ve boşaltma arasındaki fark RRMS grubunda daha uzun bulundu ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,065$; $p=0,479$, $p=0,148$; $p=0,146$). Dominant olmayan elde doldurma süresi RRMS grubunda daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,046$). Dominant olmayan elde boşaltma ve doldurma ile boşaltma toplam süreleri RRMS grubunda daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,585$; $p=0,098$). Dominant olmayan el doldurma ve boşaltma farkı sağlıklı kontrol grubunda daha uzun bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,058$) (Tablo 42).

Tablo 42: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubu üst ekstremitte motor becerileri açısından değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	RRMS Grubu (n=21)	p
9-Hole Peg Test			
Dominant El Doldurma Süresi (Medyan (Min-Max))	14,5 (10,5-21,9)	16 (10,7-31)	0,065 ^b
Dominant El Boşaltma Süresi (Medyan (Min-Max))	6,95 (4,3-11,2)	7,5 (4,5-11,1)	0,479 ^b
Dominant El Doldurma ve Boşaltma Toplam Süre (Medyan (Min-Max))	21,8 (16,1-32,9)	22,7 (15,2-42)	0,148 ^b
Dominant El Doldurma ve Boşaltma Farkı Süre (Medyan (Min-Max))	7,55 (2,9-12,6)	8,1 (5,7-20)	0,146 ^b
Dominant Olmayan El Doldurma Süresi (Medyan (Min-Max))	15,8 (11,9-22,3)	18,3 (13,6-47)	0,046^b
Dominant Olmayan El Boşaltma Süresi (Medyan (Min-Max))	7,2 (5,4-12,4)	7,4 (5,1-25)	0,585 ^b
Dominant Olmayan El Toplam Süre (Medyan (Min-Max))	23,1 (18,8-34,5)	25,5 (18,7-72)	0,098 ^b
Dominant Olmayan El Doldurma-Boşaltma Farkı Süre (Medyan (Min-Max))	8,55 (3,5-14,1)	8,5 (3,5-14,1)	0,058 ^b

^bIndependent Sample-t test

Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubu üst ekstremit motor becerileri açısından karşılaştırıldığında *9-Hole Peg testinde* dominant el doldurma, boşaltma, doldurma ve boşaltma toplam süresi, doldurma ve boşaltma arasındaki fark progresif MS grubunda daha uzun bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,008$; $p<0,001$; $p=0,002$). Dominant olmayan elde doldurma, boşaltma, doldurma ile boşaltma toplam, doldurma ve boşaltma farkı süreleri progresif MS grubunda daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,023$; $p<0,001$; $p<0,001$) (**Tablo 43**).

Tablo 43: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubu üst ekstremit motor becerileri açısından değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
9-Hole Peg Test			
Dominant El Doldurma Süresi (Medyan (Min-Max))	14,5 (10,5-21,9)	20,9 (15,4-42)	<0,001^b
Dominant El Boşaltma Süresi (Medyan (Min-Max))	6,95 (4,3-11,2)	9,4 (5,7-18)	0,008^b
Dominant El Doldurma ve Boşaltma Toplam Süre (Medyan (Min-Max))	21,8 (16,1-32,9)	29,3 (21,9-58)	<0,001^b
Dominant El Doldurma ve Boşaltma Farkı Süre (Medyan (Min-Max))	7,55 (2,9-12,6)	10,9 (7-26)	0,002^b
Dominant Olmayan El Doldurma Süresi (Medyan (Min-Max))	15,8 (11,9-22,3)	20 (17,1-52,6)	<0,001^b
Dominant Olmayan El Boşaltma Süresi (Medyan (Min-Max))	7,2 (5,4-12,4)	8,8 (6,9-20)	0,023^b
Dominant Olmayan El Toplam Süre (Medyan (Min-Max))	23,1 (18,8-34,5)	28,3 (24,3-67)	<0,001^b
Dominant Olmayan El Doldurma-Boşaltma Farkı Süre (Medyan (Min-Max))	8,55 (3,5-14,1)	10,2 (7,3-38,2)	<0,001^b

^bIndependent Sample-t test

RRMS grubu ile progresif MS grubu üst ekstremit motor becerileri açısından karşılaştırıldığında *9-Hole Peg testi* ilk yapıldığında elde edilen sonuçlarda dominant el doldurma süresi progresif MS grubunda daha uzundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$). Dominant el boşaltma, doldurma ve boşaltma toplam süresi, doldurma ve boşaltma arasındaki fark progresif MS grubunda daha uzun bulundu ve bu sonuçlara göre boşaltma süresi istatistiksel olarak anlamlı değilken toplam sürenin daha uzun olması istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,065$; $p=0,014$). Dominant olmayan elde doldurma, boşaltma, doldurma ile boşaltma toplam, doldurma ve boşaltma farkı süreleri progresif MS grubunda daha uzun bulundu ve bunlardan sadece boşaltma süresi istatistiksel olarak anlamlı değilken diğer parametreler istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,028$; $p=0,104$; $p=0,036$; $p=0,014$) (**Tablo 44**).

Tablo 44: RRMS grubu ile progresif MS grubu ilk testlerinin üst ekstremit motor becerileri açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
9-Hole Peg Test			
Dominant El Doldurma Süresi (Medyan (Min-Max))	20,9 (15,4-42)	20,9 (15,4-42)	0,006^d
Dominant El Boşaltma Süresi (Ort.±SD)	10,4±4,1	9,4 (5,7-18)	0,065 ^a
Dominant El Doldurma ve Boşaltma Toplam Süre (Medyan (Min-Max))	29,3 (21,9-58)	29,3 (21,9-58)	0,014^d
Dominant El Doldurma ve Boşaltma Farkı Süre (Medyan (Min-Max))	10,9 (7-26)	10,9 (7-26)	0,063 ^a
Dominant Olmayan El Doldurma Süresi (Medyan (Min-Max))	20 (17,1-52,6)	20 (17,1-52,6)	0,028^a
Dominant Olmayan El Boşaltma Süresi (Medyan (Min-Max))	8,8 (6,9-20)	8,8 (6,9-20)	0,104 ^a
Dominant Olmayan El Toplam Süre (Medyan (Min-Max))	28,3 (24,3-67)	28,3 (24,3-67)	0,036^a
Dominant Olmayan El Doldurma-Boşaltma Farkı Süre (Medyan (Min-Max))	10,2 (7,3-38,2)	10,2 (7,3-38,2)	0,014^a

^aIndependent sample-t test ^dMann Whitney-U test

RRMS grubu ile progresif MS grubu üst ekstremit motor becerileri açısından karşılaştırıldığında *9-Hole Peg testi* 1.yıl kontrol testlerinde elde edilen sonuçlarda dominant el doldurma, boşaltma, doldurma ve boşaltma toplam süresi, doldurma ve boşaltma arasındaki fark progresif MS grubunda daha uzun bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,002$; $p=0,011$; $p=0,003$; $p=0,009$). Dominant olmayan elde doldurma, boşaltma, doldurma ile boşaltma toplam, doldurma ve boşaltma farkı süreleri progresif MS grubunda daha uzun bulundu ve bunlardan sadece boşaltma süresi istatistiksel olarak anlamlı değilken diğer parametreler istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,009$; $p=0,114$; $p=0,017$; $p=0,028$) (**Tablo 45**).

Tablo 45: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol testlerinin üst ekstremit motor becerileri açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
9-Hole Peg Test			
Dominant El Doldurma Süresi (Medyan (Min-Max))	16,3 (12,1-31,7)	21,1 (15,8-61)	0,002^a
Dominant El Boşaltma Süresi (Medyan (Min-Max))	7,1 (4,3-11)	8,8 (7-45)	0,011^a
Dominant El Doldurma ve Boşaltma Toplam Süre (Medyan (Min-Max))	22,5 (16,6-42,7)	30,6 (22,8-106)	0,003^a
Dominant El Doldurma ve Boşaltma Farkı Süre (Medyan (Min-Max))	8 (4,8-20,7)	12,2 (8,8-16)	0,009^a
Dominant Olmayan El Doldurma Süresi (Medyan (Min-Max))	17,5 (12,3-46)	21,5 (16,1-120)	0,009^a
Dominant Olmayan El Boşaltma Süresi (Medyan (Min-Max))	7,3 (5,4-26)	8,4 (6,5-110)	0,114 ^a
Dominant Olmayan El Toplam Süre (Medyan (Min-Max))	24,7 (18,2-72)	29,8 (23-230)	0,017^a
Dominant Olmayan El Doldurma-Boşaltma Farkı Süre (Medyan (Min-Max))	9,9 (6,4-20)	12,6 (8,9-23,6)	0,028^a

^aMann Whitney-U test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları üst ekstremitte ince motor becerileri açısından değerlendirildiğinde dominant el doldurma süresi eşit bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değerildi ($p=0,393$). Dominant el boşaltma süresi ile doldurma ve boşaltma toplam süresi 1.yıl kontrol testinde daha kısaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Dominant el doldurma ve boşaltma arasındaki fark 1.yıl kontrol testinde daha kısa olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değerildi ($p=0,224$). Dominant olmayan el doldurma süresi 1.yıl kontrol testinde daha kısaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değerildi ($p=0,280$) (**Tablo 46**).

Tablo 46: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının üst ekstremitte ince motor becerileri açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu İlk Test (n=16)	RRMS Grubu 1.yıl Kontrol (n=16)	p
9-Hole Peg Test			
Dominant El Doldurma Süresi (Medyan (Min-Max))	16,7 (10,7-31)	16,7 (12,3-31,7)	0,393 ^a
Dominant El Boşaltma Süresi (Ort.±SD)	7,8±1,8	7,5±1,9	<0,001 ^b
Dominant El Doldurma ve Boşaltma Toplam Süre (Ort.±SD)	25,5±6,9	25,2±6,8	<0,001 ^b
Dominant El Doldurma ve Boşaltma Farkı Süre (Medyan (Min-Max))	8,5 (5,7-20)	8,2 (6,4-20,7)	0,224 ^a
Dominant Olmayan El Doldurma Süresi (Medyan (Min-Max))	18,5 (13,6-47)	17,7 (14,2-46)	0,280 ^a
Dominant Olmayan El Boşaltma Süresi (Medyan (Min-Max))	7,4 (5,1-25)	7,5 (5,4-26)	0,798 ^a
Dominant Olmayan El Toplam Süre (Medyan (Min-Max))	26,3 (18,7-72)	25 (20,7-72)	0,649 ^a
Dominant Olmayan El Doldurma-Boşaltma Farkı Süre (Medyan (Min-Max))	10,2 (7,9-18)	10,2 (6,5-20)	0,722 ^a

^aWilcoxon test ^bPaired Sample-t test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları üst ekstremitte ince motor becerileri açısından değerlendirildiğinde dominant el doldurma süresi 1.yıl kontrol testinde daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,0$). Dominant el boşaltma süresi 1.yıl kontrol testinde daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Dominant el doldurma ve boşaltma toplam süresi 1.yıl kontrol testinde uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,237$). Dominant el doldurma ve boşaltma arasındaki fark 1.yıl kontrol testinde daha kısa olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,866$). Dominant olmayan el doldurma süresi, doldurma ve boşaltma toplam süresi ile doldurma ve boşaltma arasındaki fark 1.yıl kontrol testinde daha uzun bulundu ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,310$; $p=0,310$; $p=0,499$). Dominant olmayan el boşaltma süresi 1.yıl kontrol testinde daha kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,553$) (**Tablo 47**).

Tablo 47: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit deplesyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının üst ekstremitte ince motor becerileri açısından değerlendirilmesi

Test	Progresif MS Grubu İlk Test (n=7)	Progresif MS Grubu 1.yıl Kontrol (n=7)	p
9-Hole Peg Test			
Dominant El Doldurma Süresi (Medyan (Min-Max))	20,9 (15,4-42)	21 (15,8-61)	1,0 ^a
Dominant El Boşaltma Süresi (Medyan (Min-Max))	8,2 (5,7-18)	8,8 (7-45)	<0,001 ^a
Dominant El Doldurma ve Boşaltma Toplam Süre (Medyan (Min-Max))	29,3 (21,9-58)	29,6 (22,8-106)	0,237 ^a
Dominant El Doldurma ve Boşaltma Farkı Süre (Ort.±SD)	13±6,3	11,4±2,4	0,866 ^b
Dominant Olmayan El Doldurma Süresi (Medyan (Min-Max))	20,4 (17,1-52,6)	23,7 (16,1-120)	0,310 ^a
Dominant Olmayan El Boşaltma Süresi (Medyan (Min-Max))	11,1 (6,9-20)	9,1 (6,5-110)	0,553 ^a
Dominant Olmayan El Toplam Süre (Medyan (Min-Max))	31,5 (24,3-67)	33,8 (23-230)	0,310 ^a
Dominant Olmayan El Doldurma-Boşaltma Farkı Süre (Medyan (Min-Max))	11,8 (9,2-38,2)	12,6 (9,2-23,6)	0,499 ^a

^aWilcoxon test ^bPaired Sample-t test

4.8. DEPRESİF DUYGU DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubu depresif duygu durum açısından karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubunda *Beck Depresyon Ölçeği* puanının daha yüksek olduğu görüldü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,766$) (**Tablo 48**).

Tablo 48: Sağlıklı kontrol grubu ile RRMS grubu depresif duygu durumun değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	RRMS Grubu (n=21)	p
Beck Depresyon Ölçeği Puanı (Medyan (Min-Max))	11 (2-28)	10 (1-38)	0,766 ^a

^aMann Whitney-U test

Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubu depresif duygu durum değerlendirilmesi amacıyla karşılaştırıldığında progresif MS grubunun *Beck Depresyon Ölçeği* puanının daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.054$, $p<0.05$) (**Tablo 49**).

Tablo 49: Sağlıklı kontrol grubu ile progresif MS grubunun depresif duygu durumun değerlendirilmesi

Test	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Beck Depresyon Ölçeği Puanı (Medyan (Min-Max))	11 (2-28)	16 (9-30)	0,054 ^a

^aMann Whitney-U test

RRMS grubu ile progresif MS grubu ilk test yapıldığı zamanki sonuçlarla depresif duygu durumun değerlendirilmesi amacıyla karşılaştırıldığında progresif MS grubunun *Beck Depresyon Ölçeği* puanının daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,050$) (**Tablo 50**).

Tablo 50: RRMS grubu ile progresif MS grubunun ilk test yapıldığında elde edilen sonuçlarının depresif duygu durum açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Beck Depresyon Ölçeği Puanı (Medyan (Min-Max))	10 (1-38)	16 (9-30)	0,054 ^a

^aIndependent sample-t test

RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol test yapıldığı zamanki sonuçlarla depresif duygu durumun değerlendirilmesi amacıyla karşılaştırıldığında progresif MS grubunun *Beck Depresyon Ölçeği* puanının daha yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,045$) (**Tablo 51**).

Tablo 51: RRMS grubu ile progresif MS grubunun 1.yıl kontrol sonuçlarının depresif duygu durum açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu (n=21)	Progresif MS Grubu (n=9)	p
Beck Depresyon Ölçeği Puanı (Medyan (Min-Max))	12 (1-38)	17 (11-30)	0,045^a

^aMann Whitney-U test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları depresif duygu durum açısından değerlendirildiğinde 1.yıl kontrolde hastaların *Beck Depresyon Ölçeği* skoru daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,041$) (**Tablo 52**).

Tablo 52: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış RRMS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının depresif duygu durum açısından değerlendirilmesi

Test	RRMS Grubu İlk Test (n=16)	RRMS Grubu 1.yıl Kontrol (n=16)	p
Beck Depresyon Ölçeği Puanı (Medyan (Min-Max))	9 (1-38)	10 (1-38)	0,041^a

^aWilcoxon test

CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçları depresif duygu durum açısından değerlendirildiğinde 1.yıl kontrol puanı daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,231$) (**Tablo 53**).

Tablo 53: CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfosit depleksyonu sağlanmış progresif MS hastalarının ilk test ve 1.yıl kontrol test sonuçlarının depresif duygu durum açısından değerlendirilmesi

Test	Progresif MS Grubu İlk Test (n=7)	Progresif MS Grubu 1.yıl Kontrol (n=7)	p
Beck Depresyon Ölçeği Puanı (Ort.±SD)	17,6±6,5	18,1±5,9	0,231 ^b

^bPaired Sample-t test

5. TARTIŞMA

Multipl skleroz hastalarında kognitif etkilenme Jean Martin Charcot döneminden beri bilinen ve son zamanlarda da tekrar ilgi odağı haline gelmiş bir sorundur. Genç erişkin hastaların günlük iş ve eğitim hayatlarını da olumsuz etkileyen bu durum, nöropsikometrik testler yapılmaksızın hastalar tarafından fark edilebilecek derecede aşikar olabileceği gibi MS tanısı konulmadan önce başlayan sinsi bir klinik tablo halinde de olabilir.

Çeşitli çalışmalarda farklı hasta gruplarında farklı nöropsikometrik bataryalar kullanılarak MS hastalarında kognisyon araştırılmış olsa da literatürde en sık belirtilen bozulmuş kognitif birimler dikkat, bilgi işleme hızı, epizodik bellek, yönetici-yürütücü işlevler olarak sıralanabilir ve MS'in tüm tiplerinde görülebilir (75).

Literatürde belirtildiği üzere kognitif bozulmanın fizyopatolojisinde iki temel mekanizma rol oynamaktadır. Bunlardan ilki toleransını kaybetmiş immun sistemin santral sinir sisteminde nöronal plastisite ve nöronal transmisyonu olumsuz etkisi iken diğeri aksonal kaybın da görüldüğü nörodejenerasyon nedeniyle ortaya çıkan “*neural disconnection syndrome*” şeklinde ayrılabilir (102).

Multipl skleroz hastalarında kognitif bozulma, sınıflandırılıp standardize edilmeye çalışılsa da klinik seyir süresince farklı MS tiplerinde farklı fizyopatolojik mekanizmaların baskın olması, hastaların tedavilere verdikleri yanıt gibi çeşitli faktörler ve kognisyon kavramının geniş kapsamı düşünüldüğünde sınıflandırmak oldukça zordur. Diğer taraftan, MS hastaları için kısıtlı, sayıca az nöropsikometrik bataryalar yerine tüm kognitif birimleri muayene edecek bir strateji ile ilerlemek daha doğru olacaktır. İtalya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada De Meo ve ark. bu sınıflamayı oluşturmayı amaçlamış ve etkilenen kognitif birime ek olarak derecesini de değerlendirerek MS hastaları için 5 farklı kognitif fenotip tanımlamışlardır (76). Daha önceki kısımlarda detaylıca değindiğimiz bu sınıflama, kimi otörlerce kabul görürken hala tartışma konusu olması nedeniyle çalışmamızda kullanılmadı.

Çalışmamızın sonuçlarıyla da ortaya konulduğu üzere, farklı MS gruplarında farklı sonuçlar elde olunmuştur. Sonuçlarımızla edindiğimiz fikir, her ne kadar zahmetli ve günlük hasta yoğunluğunda uygulanması zor olsa da her hastanın MS tipi,

eğitimi, yaşı, tedaviye verdiği yanıt gibi faktörleri de gözetilerek bireysel değerlendirilmelidir. Biz de bu noktadan yola çıkarak tasarladığımız çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile MS grubu arasındaki eğitim, yaş ve cinsiyet gibi değişkenleri iki grup arasında eşitleyerek daha güvenilir bir sonuca ulaşmayı amaçladık. Progresif MS grubunun RRMS grubuna göre yaş ortalamasının yüksek olması, tanı kriterlerinden de kaynaklı olduğu düşünülerek progresif MS tanısını koymadan önce takip süresinin gerekliliği nedeniyle olabilir. Nitekim literatürde belirtildiği üzere progresif MS hastalarının tanı alma yaşları daha yüksektir (103).

Progresif MS ile RRMS gruplarının klinik verilerinin karşılaştırılmasından elde ettiğimiz sonuçlarda IgG indeksinin progresif MS grubunda daha yüksek olduğunu saptadık. Sellebjerg ve ark. progresif MS hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırmış ve MS hastalarının progresyona etki eden BOS belirteçlerini araştırmışlardır. Bu çalışmada aktif progresif MS hastalarının IgG indeks, “*myelin basic protein*”, nörofilaman ve “*chitinase-3-like-1*” belirteçlerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada inaktif progresif MS hastalarının da IgG indeksi yüksek bulunmuş ve aktif progresyon lehine yorumlanabilmesi için tek başına yeterli olmadığı belirtilmiştir (104). Tumanı ve ark. progresif MS hastalarında, BOS biyobelirteçleri ile yıllık progresyon oranının ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında ise IgG indeksi yıllık progresyonla ilişkili bulunmamıştır (105). Bu nedenle literatür ile çalışma sonucumuzu birlikte değerlendirdiğimizde ek biyobelirteçlere bakmaksızın progresif MS grubunun RRMS grubuyla kıyaslandığında aktif progresyon gösterdiğini söylemek yanıltıcı olacaktır. Belki de önümüzdeki yıllarda yeni çıkacak biyobelirteçle birlikte değerlendirilmesi daha anlamlı sonuçlar elde etmek için uygun olacaktır.

Periventriküler ve kortikal/jukstakortikal lezyon sayısı, RRMS grubunda progresif MS grubuna göre daha fazla bulunsada lezyon yükünün değerlendirilmesi daha objektif sonuç verecektir. Aynı zamanda normal görünümlü beyaz cevherde aksonal kayıp, demiyelinizasyon veya inflamasyon nedeniyle mikro yapıda diffüz değişiklikler olabileceği de bilinmektedir. Bununla alakalı olarak Whittall ve ark. yaptıkları çalışmada MRG’de T₂ relaksasyon zamanının, beyaz cevher mikro yapısında gelişen diffüz hasarın gösterilmesinde hassas bir belirteç olabileceğini göstermişlerdir (106). Ancak sadece beyaz cevher anormalliklerinin kognitif

etkilenmeyi açıklamaya yetmeyeceği, kortikal atrofi ve gri madde değişikliklerinin de buna katkıda bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çünkü beyaz cevher ile korteksi fonksiyonel olarak birbirinden ayırmak mümkün değildir. Bu iki birimin birbirinden ayrı gösterdikleri performansa ek olarak aralarındaki iletişim de önemlidir. Patti ve ark. yaptıkları MRG lezyon yükü ve MS hastalarında kognitif etkilenme çalışmalarında, farklı beyin bölgelerinin farklı kognitif birimleri etkilediği ancak nöronal ağı düşündüğümüzde her birimde var olan etkilenmenin diğerini de olumsuz etkileyeceği gösterilmiş. Aynı çalışmada gri cevher atrofisinin sözel bellek üzerine, beyaz cevher etkilenmesinin ise bilgi işleme hızına olumsuz etki yaptığı gösterilmiş. Ancak bilgi işleme hızı, sözel bellekte özellikle öğrenme ve geri çağırma komponentlerini etkilediği için sözel belleği de olumsuz etkilemektedir. Bunun sebebi ise beyaz cevher traktuslarının etkilenmesi nedeniyle gri cevher ve beyaz cevher arasındaki bütünlüğün bozulması ve bilgi aktarımının daha kötü hale gelmesi yatmaktadır. Yine aynı çalışmada anormal beyaz cevher; lezyon yükü ve gri cevher hacminin belirteci olarak bulunmuş ve kognitif etkilenmenin tespiti için MRG belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (107). Kortikal lezyon yükünün ise fiziksel ve kognitif etkilenmeyle ilişkisi birçok çalışmanın sonucunda literatürde yerini almıştır. Calabrese ve ark. yaptıkları çalışmada tüm MS tiplerini içeren hasta grubu 5 yıl süreyle takip edilmiş, MRG kortikal lezyon yükü ile fiziksel engellilik ve kognitif etkilenme araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre tüm MS tiplerinde kortikal lezyon yükü ile fiziksel engellilik ve kognitif etkilenme arasında ilişki vurgulanmıştır. Tüm MS tiplerinde başlangıçta kortikal lezyon yükünün fazla olmasının hem fiziksel engelliliğin hem de kötü kognitif fonksiyonların ön gördürücü belirteci olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada beyaz cevher lezyon hacminin de fiziksel engellilik ve kötü kognitif durumla ilişkili olduğu saptanmışsa da bu ilişki kortikal lezyon yükü ile olan ilişkiden daha zayıf olduğu ortaya konulmuştur (108). Kısmen benzerlikler içerseler de farklı noktalara vurgu yapan bu çalışmalar düşünüldüğünde, görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ile birlikte gelecekte daha objektif ve kesin sonuçlara ulaşılması mümkün olacaktır.

RRMS grubunda kortikal ve jukstakortikal lezyon sayısı daha fazla iken progresif MS grubunda ise spinal lezyon sayısı daha fazlaydı. Bu literatür bilgileri ile çalışmamızdaki sonuçları karşılaştırdığımızda şaşırtıcı olarak RRMS grubunda

kortikal ve jukstakortikal lezyon sayısı progresif MS grubuna göre daha fazla olmasına rağmen progresif MS hastalarının kognitif kötüleşmesinin daha belirgin olduğunu saptadık. Bu durumu daha iyi açıklayabilmek için literatür araştırmamızı detaylandırdığımızda; Bischof ve ark.'nın RRMS ve SPMS hastalarını 12 yıl süreyle takip ettikleri ve görüntüleme belirteçleri ile klinik progresyon ilişkisinin araştırıldığı çalışmada SPMS'e dönüşen RRMS hastalarının bu geçişten 4 yıl önce spinal kord atrofisinin belirgin hale geldiği ve atrofiye her %1'lik artışın klinik progresyonun daha hızlı olmasına neden olduğu ortaya konulmuştur. Klinik olarak aşikar olmayan ancak sessiz progresyon şeklinde belirttikleri bu dönemin direkt olarak spinal kord atrofiyle ilişkili olduğu ve hastaların takibinde kullanılabileceği vurgulanmıştır (109). Dekker ve ark. yaptıkları çalışmada ise spinal kord hacmindeki değişikliklerin hem fiziksel engellilik hem de kognitif kötüleşmede daha erken saptanabilir olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca aynı çalışmada beyaz cevher yollarının daha geç etkilendiği ve bu yolların işler bellek, dikkat, yürütücü-yönetici işlevlerle ilgili kognitif birimlerle daha çok ilişkili olduğu saptanmıştır (110). Bu bilgiler ışığında sonuçlarımızı tekrar değerlendirdiğimizde 1 yıllık takip sonrasında progresif MS hastalarının spinal lezyon yükünün daha fazla olduğu ve bu süreçte RRMS hastalarına göre karmaşık dikkat, yönetici-yürütücü işlevler ve bilgi işleme hızında belirgin olarak daha kötü olduğunu ortaya koyduk ve bu durum güncel literatür verileriyle de uyumludur. Spinal lezyon sayısının ise progresif MS tanı kriterlerinin de bir parçası olarak progresif MS grubunda fazla saptanması literatür ile uyumludur.

5.1. YÖNETİCİ-YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmalarda MS hastalarında yönetici-yürütücü işlevlerin bozulduğuna dair veriler mevcuttur (111). Araştırmaların planlanmasından kaynaklı olarak farklı MS grupları farklı nöropsikometrik bataryalarla yönetici-yürütücü işlevler açısından değerlendirilmiş olmakla beraber en sık tercih edilen testler *verbal akıcılık testi*, *SDMT*, *Stroop test* şeklindedir. Bu testlere ek olarak konstrüksiyon becerisi ve planlamayı da ölçmek istediğimizden çalışmamızda *saat çizim testini* de kullandık.

İmmünolojik tedavi başarısına rağmen progresif MS grubunun RRMS ve sağlıklı kontrol grubuna göre semantik ve fonemik akıcılık, uygunsuz cevabın inhibisyonu gibi yönetici-yürütücü işlevlerde daha kötü bulunması ve kontrol

testlerinde bunun progresyon göstermesi, literatürde de bahsedildiği gibi nörodejenerasyonun progresif MS grubunda daha baskın olması ile açıklanabilir (103). Çalışmalarda da belirtildiği üzere semantik akıcılık kısmında katılımcıların fonemik akıcılığa göre daha yüksek sayı elde ettiği görülmektedir (112) ve çalışmamızda da tüm gruplarda semantik akıcılığın fonemik akıcılıktan daha iyi olduğunu göstermiş olduk. Semantik ve fonemik akıcılık arasındaki bu fark, verilen görevin yerine getirilmesi süresince kullanılan birimlerden ve kullanılış şekillerinden doğmaktadır. Yani bir kategoriye ait olan ve birbirleriyle anlamsal olarak ilişkili şekilde depolanmış kelimeler, farklı kategorilerdeki bellek birimlerinden bulunması gereken kelimelerden daha akıcı söylenmektedir. Literatüre baktığımızda fonemik akıcılık, yönetici-yürütücü işlevlerle daha güçlü ilişkilendirilmiş olup semantik akıcılıktan önce etkilendiği belirtilmiştir (97). Ancak çalışmamızda CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfositlerin deplese edilebildiği RRMS grubunda 1.yıl kontrolde semantik akıcılık bozukluğu saptanmış iken fonemik akıcılık kusuru saptanmadı. Bu çelişki, semantik akıcılığın daha çok temporal lob; fonemik akıcılığın ise daha çok frontal lob ile ilişkili olması sebebiyle yapılacak MRG hacim ölçümleriyle, lezyon lokalizasyonunu daha iyi saptayabilen yeni MRG teknikleriyle açıklığa kavuşturulabilir.

RRMS grubunda basit dikkat yeteneği düşük, uygunsuz cevap eğilimini baskılama ve kategori değiştirme güçlüğü dikkati çekmiş iken progresif MS grubunda ise basit dikkat daha kötü saptandı. Çarpıcı olan nokta ise 1 yıllık süreçte CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfositlerin deplese edilebildiği RRMS grubunda kötüleşme görülmezken; CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfositlerin deplese edilebildiği progresif MS grubunda basit dikkat, karmaşık dikkat ve uygunsuz cevap eğilimini baskılama yeteneklerinin kötüleşmesidir. Literatüre bakıldığında hem RRMS hastalarının hem de progresif MS hastalarının dikkat testinde sağlıklı kontrollere göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (113,114). Grigoriadis ve ark. yaptığı kognitif rehabilitasyon da uyguladıkları 6 haftalık çalışmada, RRMS grubunun sadece %13'ünde *Stroop teste* iyileşme görmüştür. 6 haftalık izlem süresinin kısalığı ve kognitif rehabilitasyon uygulanmış olması çalışmamız ile farklı olmasına rağmen kötüleşmenin hastaların büyük kısmında gösterilmiş olması sonuçlarımız ile örtüşmektedir. Yine Santana ve ark. progresif MS hastalarında yaptıkları çalışmada basit dikkatin sağlıklı kontrollere göre daha kötü olduğu gösterilmesine rağmen

Çalışma dizaynında hata ve düzeltme sayıları yer almadığı için bizim çalışmamızdan farklı olarak kategori değiştirme güçlüğü ve uygunsuz cevap eğilimini baskılaya değerlendirilememiştir. Prospektif izlemimiz sayesinde tedavinin immünolojik olarak etkin olmasına rağmen başlangıçta daha az dikkat bozukluğu göstermiş olan progresif MS hastalarının zamanla RRMS hastalarına kıyasla daha fazla etkilenmiş olduğunu gösterdik. Aslında hasta takibinde klinik olarak atak ya da belirgin bir progresyon gzlemesek de kognitif fonksiyonların da değerlendirilmesinin önemini bir kez daha saptamış olduk. EDSS'nin kognitif fonksiyonları değerlendirmedeki yetersizliği nedeniyle de çalışmamızda uyguladığımız testler oldukça ayrıntılı ve hangi alanda disfonksiyon varsa onu saptar niteliktedir. Kolay, hızlı ve pratik uygulanabilir testlerin varlığında kognitif fonksiyonların hasta muayenelerinde değerlendirilebilir olması hastanın günlük yaşam aktivitelerine de katkı sağlayacaktır.

Saat izim testinde hem RRMS grubunun hem progresif MS grubunun sağlıklı kontrollere göre daha düşük puan aldığını saptadık. Bununla beraber immünolojik etkin tedavi sağlanmış RRMS grubunda 1.yıl kontrolde fark bulunmazken progresif MS grubunda kötüleşmenin var olması, tedavi seçeneklerinin etki edemediği nörodejenerasyon yolunu işaret etmektedir. Tekin ve ark. yaptığı çalışmada klinik izole sendrom, RRMS ve progresif MS hastaları sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında saat çizim testinde, çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi, tüm MS tiplerinin sağlıklı kontrol grubundan daha düşük puan aldığı ve progresif MS grubunun RRMS grubundan daha kötü performans gösterdiği saptanmıştır (96). Seferoğlu ve ark. yaptığı çalışmada ise RRMS hastalarını 0., 3. ve 6.ay tekrarlanacak şekilde saat çizim testlerini takip etmişler ancak puan düşüşü görülmemiştir (115). Bizim çalışmamızdan farklı olarak tek MS tipi kullanılmış olması, farklı tedavileri alan hastaların bir arada değerlendirilmesi ve takip süresinin kısa olması nedeniyle bu sonuca ulaşılmış olabilir. Elmaaty ve ark. yaptıkları çalışmada *MoCA* testinin komponenti olarak *saat çizim testi*ni değerlendirmiş ve MS grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulmamışlardır (101). Ancak MS tiplerine göre ayrıca değerlendirmemiş olmaları bu durumun klinik ve kognitif yetisi daha iyi olan hastalar tarafından kompanse edilip fark doğmamasına neden olmuş olabilir. Aynı çalışmada kognitif bozulması olan MS hastaları ile bozulma görülmeyen MS hastaları kıyaslandığında ise *saat çizim testi*nde kognitif bozulma olan MS grubunda

istatistiksel olarak anlamlı daha düşük puan saptamışlar. Sonuçlarımızı literatürle beraber değerlendirdiğimizde immünolojik tedavi başarısının sağlanmış olmasının hem RRMS grubunda hem progresif MS grubunda planlama, konstrüksiyon becerisi ve soyut düşünme yetenekleri üzerine olumlu etki gösterdiğini düşündük.

SDMT testinde elde ettiğimiz sonuçlarda progresif MS grubunun sağlıklı kontrol ve RRMS grubuna göre bilgi işleme hızında daha kötü olduğunu saptadık. Literatüre baktığımızda Özakbaş ve ark. yaptığı atak dönemi, tedavi öncesi ve sonrası tekrarlayan *SDMT* ölçümlerinde hastaların atak dönemlerinde bilgi işleme hızlarının daha kötü olduğu ancak tedavi sonrasında bunun daha iyi hale geldiği gösterilmiştir (116). Çalışmamızdaki fark ataksız hastaların dahil edilmesi olsa da progresif MS hastalarının kronik nörodejenerasyona bağlı süregelen nöronal ve destek dokunun kaybına maruz kalması sebebiyle diğer iki gruba göre daha kötü olması beklenen bir sonuçtur. CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfositlerin deplese edilebildiği RRMS grubunda 1.yıl sonuçlarının daha iyi olduğu görülürken; CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfositlerin deplese edilebildiği progresif MS grubunda ise 0. ve 1.yıl kontrol arasında fark görülmedi. Yine Özakbaş ve ark.'nın okrelizumab alan RRMS ve progresif MS hastalarında yaptığı 6.ay kontrolü de içeren seri *SDMT* testlerinde istatistiksel anlamlı değişim görülmemiş (117) olması, sonuçlarımızın literatürle kısmen örtüştüğünü göstermektedir. Yine bu çalışmada belirtildiği üzere testin kısa zaman intervali içinde tekrarlanmış olması nedeniyle yetersiz kalmış olabileceği vurgulanmıştır. Yine literatüre baktığımızda *SDMT* testinin kısa zaman içinde tekrar edilmesinin pratik yapma etkisi nedeniyle daha iyi sonuçlar verebileceği gösterilmiştir (118,119). Strober ve ark. yaptığı çalışmada 2 yıllık gözlemde MS hastalarının klinik kötüleşmesi olmasına rağmen *SDMT* testinde düşüş olmaması pratik yapma etkisine dikkat çekmektedir. Fuchs ve ark. yaptıkları çalışmada bu etkiyi ortadan kaldırmak için 2 yıldan daha uzun sürelerde aynı testin tekrarlanabileceğini veya kısa zaman aralıklarıyla yapılacaksa farklı sembollerle hazırlanmış testin kullanılabileceğini önermişlerdir. Tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde çalışmamızda RRMS grubunun 1.yılında gördüğümüz iyi sonuçlar tedavinin olumlu etkisini sorgulatır niteliktedir.

5.2. DİKKATİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bozulmuş dikkat MS hastalarında en sık karşılaşılan sorunlardan biridir (90). Matias-Guiu ve ark. yaptığı çalışmada RRMS ve progresif MS hastalarının kognitif durumlarını incelemişler ve kognitif bozulmanın kümелendiği bazı kognitif birimleri gruplayarak hangi faktörlerle ilişkili olduğunu göstermişler. Bu çalışmada dikkat, etkilenen ana kognitif birimlerden biri olarak saptanmış ancak RRMS ve progresif MS hastaları arasında puan açısından anlamlı fark bulmamışlardır (90). Çalışmamız bu çalışmanın aksine kesitsel olmayıp 1.yıl kontrolde progresif MS grubunun testin ilk yapıldığı zamana göre RRMS grubuna kıyasla daha düşük puan aldığını göstermektedir. Butchard-MacDonald ve ark. yaptıkları dual görev çalışmasında MS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında fark bulmazlarken (120); Matias-Guiu ve ark. yaptıkları bir diğer validasyon çalışmasında MS grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre *digit span testinde* daha düşük puan aldıklarını göstermişlerdir (121). Çalışmamızda da RRMS grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark saptanmazken progresif MS grubunun daha düşük puan aldıklarını gösterdik. Literatür ile çalışmamız arasındaki farklar seçilen hasta gruplarının EDSS değerleri, hastalık süreleri ve tedavi seçimlerinden kaynaklanıyor olabilir.

5.3. SÖZEL ÖĞRENME VE BELLEĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bozulmuş sözel öğrenme ve bellek, MS hastalarında sık görülür ve sosyal yaşamlarındaki iletişimlerini olumsuz etkilemesine ek olarak iş kayıplarına dahi yol açan bir sorundur (122). Literatüre baktığımızda Özakbaşı ve ark. okrelizumab kullanan MS hastalarında yaptıkları çalışmada çalışmamıza benzer şekilde kontrol testlerinde puan artışı olduğunu göstermişlerdir (117). Biz bu sonucu her ne kadar CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfositlerin deplese edilebildiği RRMS grubunda 1.yıl sonuçlarında hem sözel öğrenmede hem de yanlış öğrenmede daha iyi olduğu sonuçlar olduğunu göstermiş olsak da CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfositlerin deplese edilebildiği progresif MS grubunda değişiklik olmadığını saptadık. Yine çalışmamızda RRMS grubu sağlıklı kontrol grubuna göre daha iyi iken progresif MS grubu daha kötüydü. Bu sonuçları yorumlayabilmek için literatürü taradığımızda ise Giedraitiene ve ark.'nın atak geçiren hastalarda kliniği stabil olan hastalara göre sözel öğrenme ve bellek yeteneklerinin daha kötü olduğunu saptadıklarını gördük. Yine bu

çalışmada RRMS grubunun sağlıklı kontrollere göre sözel öğrenme ve bellek yetisinde sağlıklı kontrol grubuna göre daha kötü olduğu gösterilmişti. Santral sinir sisteminde mevcut olan nöronal rezervin hasarlanmasıyla bu yetilerin düştüğünü gösteren çalışma, progresif MS grubunun RRMS ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha kötü sonuç almış olmasını açıklayabilir. Çalışmamızda RRMS grubu sağlıklı kontrol grubuna göre 1.denemede daha yüksek doğru kelime sayısına ulaşmıştır. Bunun sebebi hastanemizde bir süredir *CVLT- II* testinin uygulanıyor olması nedeniyle hastaların kelimelere aşina olması ve pratik etkisi sebebiyle daha iyi skor elde etmiş olabilir. Demaree ve ark. yaptığı çalışmada MS hastalarının geri çağırma çok kaydetmede kötü olduklarını göstermişlerdir (123). Bu sebeple tekrarlayan testler sonrasında RRMS grubu test kelimelerini zamanla öğrenmiş ve test zamanında daha iyi performans göstermiş olabilir.

5.4. GÖRSEL ÖĞRENME VE BELLEĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Görsel öğrenme ve bellek de kognisyonun diğer birimleri gibi myelin, akson kaybı, inflamasyon veya nörodejenerasyon sebebiyle MS hastalarında olumsuz etkilenmektedir (124). Çalışmamızda hem RRMS grubu hem de progresif MS grubu sağlıklı kontrol grubuna göre görsel öğrenme ve bellek puanlarında daha kötü bulundu. RRMS ile progresif MS grubu arasında ise anlamlı fark bulamadık. CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfositlerin deplese edildiği RRMS ve progresif MS grubu da 1.yıl kontrollerinde daha düşük puanlar elde etmiştir. Naseer ve ark. yaptıkları çalışmada RRMS grubunu progresif MS grubuna göre daha iyi bulmuşlar ancak yaptıkları post-hoc analizlerinde eğitimin testlerdeki sonuçlarla pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Çalışmamızda iki MS grubu arasında fark olmamasının sebebi eğitim düzeylerinin benzer olmasından ya da hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Bu iki durumu karşılaştırdığımızda MS'te kognisyon literatüründe sıkça karşımıza çıkan kognitif rezerv hipotezini destekler nitelikte olduğunu söylenebilir (88). Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarda daha net sonuçlar elde edilebilir.

5.5. DİL İŞLEVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dil, şüphesiz ki iletişimin temel elemanıdır. Bağlam anlanmalı, bağlama uygun olarak verilecek cevapta kullanmak üzere kelimeler belirlenmeli, bu kelimeler bellekte

geri çağrılmalı ve dilin gramer yapısına uygun şekilde söylenmeli veya yazılmalıdır. Çalışmamızın bu kısmında dil işlevinin adlandırma becerisini araştırdık. Yayınlarla bakıldığında MS hastalarında parafazi, afazi, neolojizm gibi kusurların diğer kognitif birim kusurları kadar sık görülmediği belirtilse (125) de testlerle ortaya koyamadığımız ancak MS hastalarının günlük yaşamını etkileyen daha kısa cümleler kurmaya meyilli veya konuşmaktan kaçınma gibi davranışlarının da olduğunu fark edebiliriz (126). Karen ve ark. yaptıkları çalışmada RRMS, progresif MS ve sağlıklı kontrol gruplarını kıyaslamış ve adlandırmada MS gruplarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha kötü olduğunu göstermişlerdir (127). Çalışmamızda gruplar arasında fark bulmadık ancak CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfositlerin deplese edilebildiği progresif MS hastalarında 1.yıl kontrol testlerinde daha iyi sonuç aldığını görürken CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfositlerin deplese edilebildiği RRMS grubunda 1.yıl kontrolde fonemik ipucu ile hatırlama daha az bulundu. Bu sonuçlar dil işlevlerinden adlandırma becerisiyle alakalı tedavi başarısının olumlu etkisinden kaynaklanabileceği gibi aynı batarya kullanıldığı için test tekrarından kaynaklanan pratik etkisi de olabilir. Dil işlevlerini benzer şekilde değerlendiren farklı itemlerin olduğu test bataryasıyla değerlendirebilseydik belki de farklı sonuçlar elde edebilirdik. Yine de dilin adlandırma işlevinin bozulduğu diğer kronik gidişli nörolojik hastalıklarda ön planda nörodejenerasyonun rol aldığını düşünürsek immun etkin tedavi başarısı görülen progresif MS hastalarındaki bu iyileşme, rehabilitasyon açısından hala umut olabileceğini gösterir niteliktedir.

5.6. GÖRSEL MEKANSAL ALGILAMA VE KONSTRÜKSİYON BECERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Görsel-mekansal algılama ve konstrüksiyon becerileri MS hastalarında etkilendiği gösterilmiş bir diğer kognitif birimdir. Bazı çalışmalarda bu etkilenme lezyonların dağılımıyla da ilişkilendirilmiş olup araştırmada kullanılan testlerin de etken olabileceği düşünülmektedir (128). Amato ve ark. yaptıkları literatür derlemesinde MS tedavisinde kullanılan ajanlara ek olarak diğer terapilerin ve kognitif rehabilitasyonun da bu kognitif becerilere olumlu katkı sağlayabileceği belirtilmiş olsa da çalışmamızda CD45+CD19+ ve CD45+CD20+ B lenfositlerin deplese edilebildiği RRMS hastalarının 1.yıl kontrolünde daha düşük puan aldıklarını saptadık.

Çalışmamızda saptadığımız bir diğer önemli nokta yine immünolojik tedavi başarısı sağlanmış RRMS hastalarında Kısa Form puanı daha yüksek bulunmuş iken Uzun Form puanı ve toplam puanları daha düşüktü. Günümüzde bazı kliniklerde zamandan tasarruf için Kısa Form'un daha sık kullanıldığını ancak bu çalışmada bunun gerçek sonuçları yansıtmayabileceğini vurgulamak istedik. Strober ve ark. yaptıkları 18 yıllık izlem çalışması ile Haase ve ark. 7 yıllık izlem çalışmalarında MS hastalarının görsel-mekansal konstrüksiyon becerilerinin kötüleştiğini göstermişlerdir (129,130). Çalışmamızda bu sonuçlara ulaşamamış olmamız hem 1 senelik kısa izlem süresi hem de kullandığımız testlerin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca progresif MS grubunda fark bulamamamızın sebebi hasta sayısının azlığı olabilir.

5.7. ÜST EKSTREMİTE İNCE MOTOR BECERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Üst ekstremit motor disfonksiyonu MS hastalarının %50 kadarında görülür ve günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlıklarını olumsuz etkiler (131). RRMS grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında belirgin fark saptamasak da bu hem RRMS grubunun EDSS skorlarının yüksek olmamasından hem de uzun bir süredir hastalar 9-HPT ile takip edildiğinden pratik etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Literatürle de örtüşür şekilde progresif MS grubu hem sağlıklı kontrol grubuna hem de RRMS grubuna göre üst ekstremit ince motor becerilerinde daha kötü bulundu. Solaro ve ark. yaptığı 4 İtalyan MS merkezinin dahil olduğu çalışmada progresif seyirli ve EDSS skorları yüksek olan hastaların daha kötü sonuçlar aldığı gösterilmiştir (84). Bu çalışmadaki sonuçlar, çalışmamızda bulduğumuz progresif MS hastalarının daha kötü üst ekstremit motor becerisine sahip olmasını açıklamaktadır. Progresif MS hastalarının klinik seyir nedeniyle 1.yıl kontrolde daha kötü sonuç almasını beklesek de istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme saptamadık. Literatüre baktığımızda, 9-HPT için referans değerin belirlenmesi nedeniyle Bosma ve ark. yaptığı çalışmada progresif MS hastalarının bir kısmının üst ekstremit ince motor becerilerinde iyileşme gösterdiği de görülmüştür (132). Bu durum, hastalar bireysel değerlendirildiğinde hastalık seyrinin ne kadar yıkıcı olduğu, progresyonun derecesi ve EDSS skorlarının değerleri gibi faktörler nedeniyle elde edilmiş olabilir.

5.8. DEPRESİF DUYGU DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

MS hastalarında depresyon, genel popülasyonun karşılaştığı risk faktörlerine ek sebepler barındırdığından daha sık görülür. En sık nedenler ise genç yaşta engellilik yaratan nörolojik hastalıkla karşılaşmış olmak, tedavi yanıtı, ağrı ve yorgunluk şeklinde sıralanabilir (133,134). Rossi ve ark. yaptıkları nöroinflamasyon ve anksiyete-depresyon ilişkisi çalışmasında intratekal nöroinflamatuvar belirteçlerin konsantrasyon artışının depresif şikayetlerle ilişkili olduğunu ve geleneksel psikososyal risk faktörleriyle eş önemde kabul edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (135) ki burada da MS tedavisinde kullanılan tedavilerinin önemini anlamak mümkündür. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile RRMS ve progresif MS grubu arasında anlamlı fark saptamadık. Bu durum, MS hastalarındaki hastalıkla ilgili ek sebeplere rağmen yurdumuzda var olan sosyal ve ekonomik sorunlardan kaynaklanan belirsizlik ortamının yarattığı bir sonuç nedeniyle ortaya çıkmış olabilir. Ancak çalışmamızda *Beck Depresyon Ölçeği*ne ek olarak *Belirsizliğe Tahammülsüzlük Ölçeği*ni uygulamadığımız için bu sonuçla ilgili kesin yargıya varmak zordur.

6. SONUÇLAR

Multipl skleroz hastalarında bellek bozukluğu, mental yavaşlama ve dikkat bozukluğu gibi unsurlar başta olmak üzere kognitif etkilenme sıklığıdır (75). Kognitif bozulmanın paterni henüz belirlenememiş olsa da MS hastalarında bizlerin nöroloji pratiğinde nörodejeneratif hastalıklardan alışageldiği global kognitif etkilenmeden çok kognitif birim spesifik etkilenme söz konusudur (114).

SSS'nin sağlıklı işler halde olabilmesi için gerekli unsurlar olan intakt KBB, miyelin ve akson kaynaklı sağlam nöron, işler besleyici çevre ve nöronlar arası sağlıklı iletişim gibi elemanların MS patogenezi nedeniyle çeşitli derecelerde etkilendiğini günümüzde biliyoruz. Her ne kadar inflamasyonla özdeşleşmiş bir süreci çağırırsa da MS, zamanla mikroglial aktivitenin de ağırlığını artırdığı, aksonal kaybın yaşandığı ve nihayetinde beyin atrofisinin meydana geldiği bir hastalıktır. Bu faktörlerin her hastada ve farklı MS tiplerinde çeşitli derecelerde rol oynaması nedeniyle MS'te kognitif bozulmayı açıklayan tek bir nedenden bahsetmek mümkün değildir.

Literatürde immün sistemin SSS'ndeki nöronal plastisite ve transmisyon olumsuz etkisi ve nörodejenerasyonun yarattığı nöronal ağ disfonksiyonunun kognitif bozulmada rol oynadıkları görüşü hakimdir. Nöronal ağın karmaşıklığı düşünüldüğünde etkilenen her bir kognitif birimin diğerini de etkileyeceği açıktır. Bir kognitif birimin diğerinin performansını olumsuz etkilediği, adeta domino etkisi diyebileceğimiz bu durum, diğer açıdan bakıldığında kognitif rehabilitasyon ile sağlanacak kazanımların diğer kognitif birimlerde de olumlu etki yaratabileceği şeklinde yorumlanabilir. Günümüzde MS hastalarında kognitif etkilenme için kullanılan farmakolojik ajanlar ne yazık ki etkin değildir ancak çalışmamızda da gördüğümüz üzere MS'e yönelik etkin tedavi kognisyon üzerinde kısmi olumlu etkiye sahiptir. Geçmişten beri merkezimizde uygulanan bazı testlerde tecrübe ettiğimiz ve çalışmamızın sonuçlarında da gördüğümüz pratik etkisi ise MS hastalarında kognitif rehabilitasyonun etkili olduğunu savunan görüşleri desteklemektedir.

Çalışmamızdan farklı olarak, daha fazla hasta sayısı, nöronal ve destek dokusundaki yıkımı yansıtacak, nörofilaman hafif zincir, glial fibriller asidik protein, “*chitinase-3-like-1*” ve “*C-X-C motif chemokine-13*” gibi biyobelirteçlerin ve gri

cevher, talamus, hipokampal hacim ölçümü gibi MRG belirteçlerinin hastalık aktivitesini izlemede kullanılmasıyla yapılacak kognitif test takipleri, daha güvenilir sonuçlar verecektir.



7. KAYNAKÇA

1. Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):470–83.
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162–73.
3. Yigit P, Acikgoz A, Mehdiyev Z, Dayi A, Ozakbas S. The relationship between cognition, depression, fatigue, and disability in patients with multiple sclerosis. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*. 2021 Aug 1;190(3):1129–36.
4. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008 Dec;7(12):1139–51.
5. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunol Rev.* 2005 Apr 16;204(1):208–31.
6. Yamout B, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2018 Apr 23;38(02):212–25.
7. Öztürk B, Taşkıran E, Demir S, Tuncer MA, Kürtüncü M, Karabudak R, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Turkey: A nationwide epidemiologic study. *Multiple Sclerosis Journal.* 2024 Apr 14;
8. Ysrraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology.* 2019 Jan;156(1):9–22.
9. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther.* 2018 Jun 14;7(1):59–85.
10. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Apr;9(4):a028944.
11. Wasnik S, Sharma I, Baylink DJ, Tang X. Vitamin D as a Potential Therapy for Multiple Sclerosis: Where Are We? *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 28;21(9):3102.
12. Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2019 Dec 4;33(12):1187–99.
13. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 2018 Feb;97(4):742–68.
14. Axisa PP, Hafler DA. Multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2016 Jun;29(3):345–53.
15. Patsopoulos NA, Baranzini SE, Santaniello A, Shoostari P, Cotsapas C, Wong G, et al. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science (1979).* 2019 Sep 27;365(6460).
16. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010 May;9(5):520–32.
17. Wade BJ. Spatial Analysis of Global Prevalence of Multiple Sclerosis Suggests Need for an Updated Prevalence Scale. *Mult Scler Int.* 2014;2014:1–7.
18. Manouchehrinia A, Huang J, Hillert J, Alfredsson L, Olsson T, Kockum I, et al. Smoking Attributable Risk in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2022 Mar 3;13.

19. Poorolajal J, Bahrami M, Karami M, Hooshmand E. Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Public Health (Bangkok)*. 2016 May 8;fdw030.
20. Rodgers J, Friede T, Vonberg FW, Constantinescu CS, Coles A, Chataway J, et al. The impact of smoking cessation on multiple sclerosis disease progression. *Brain*. 2022 May 24;145(4):1368–78.
21. Marrodan M, Alessandro L, Farez MF, Correale J. The role of infections in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019 Jun 14;25(7):891–901.
22. Granieri E, Casetta I, Tola MR, Ferrante P. Multiple sclerosis: infectious hypothesis. *Neurological Sciences*. 2001 Apr;22(2):179–85.
23. Alizadeh Khatir A, Hojjati SMM, Ahmadi Ahangar A, Naghshineh H, Saadat P. Multiple Sclerosis and its Pathophysiology: A Narrative Review. *Tabari Biomedical Student Research Journal*. 2020 Jul 20;
24. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*. 2023 Jan 2;
25. Arneth BM. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2019 Dec 25;16(1):128.
26. Zéphir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Jun;174(6):358–63.
27. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med*. 2017 Jun;13(6):3163–6.
28. Chan JW. Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2002 Jan 8;10(3):161–86.
29. Wilhelm H, Schabet M. The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Sep 11;
30. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain*. 2016 Oct;Volume 8:195–202.
31. Javalkar V, McGee J, Minagar A. Clinical Manifestations of Multiple Sclerosis. In: *Multiple Sclerosis*. Elsevier; 2016. p. 1–12.
32. Younger DS. Multiple sclerosis: Motor dysfunction. In 2023. p. 119–47.
33. Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain*. 2005 Apr;114(3):473–81.
34. Scherder RJ, Kant N, Wolf ET, Pijnenburg BCM, Scherder EJA. Sensory Function and Chronic Pain in Multiple Sclerosis. *Pain Res Manag*. 2018;2018:1–9.
35. Le M, Malpas C, Sharmin S, Horáková D, Havrdova E, Trojano M, et al. Disability outcomes of early cerebellar and brainstem symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021 Apr 15;27(5):755–66.
36. Skorić MK, Adamec I, Mađarić VN, Habek M. Evaluation of Brainstem Involvement in Multiple Sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2014 May 23;41(3):346–9.
37. Kahana E, Leibowitz U, Alter M. BRAINSTEM AND CRANIAL NERVE INVOLVEMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Acta Neurol Scand*. 2009 Jan 29;49(3):269–79.

38. Kreiter D, Postma AA, Hupperts R, Gerlach O. Hallmarks of spinal cord pathology in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2024 Jan;456:122846.
39. Silveira C, Guedes R, Maia D, Curral R, Coelho R. Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. *Psychiatry Investig.* 2019 Dec 25;16(12):877–88.
40. Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2005 Dec 15;112(6):463–8.
41. Reza M, Cahill JF, Hungria EF, Stanton L, Kritselis M, Donahue JE, et al. Neuropsychiatric Manifestations of Multiple Sclerosis and the Effects of Modern Disease-Modifying Therapies. *Advances in Psychiatry and Behavioral Health.* 2023 Sep;3(1):239–53.
42. Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2003 Aug 2;9(4):393–6.
43. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Multiple Sclerosis Journal.* 2015 Mar 26;21(3):263–81.
44. Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2020 Aug 21;11.
45. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol.* 2017 Jun 17;13(6):375–82.
46. Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis—A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Dec;83:568–78.
47. Pitt D, Lo CH, Gauthier SA, Hickman RA, Longbrake E, Airas LM, et al. Toward Precision Phenotyping of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Nov;9(6).
48. Engelhard J, Oleske DM, Schmitting S, Wells KE, Talapala S, Barbato LM. Multiple sclerosis by phenotype in Germany. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jan;57:103326.
49. Hartung HP, Graf J, Kremer D. Long-term follow-up of multiple sclerosis studies and outcomes from early treatment of clinically isolated syndrome in the BENEFIT 11 study. *J Neurol.* 2020 Feb 4;267(2):308–16.
50. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain.* 2022 Sep 14;145(9):3147–61.
51. Grzegorski T, Losy J. What do we currently know about the clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis? An update. *Rev Neurosci.* 2020 Apr 28;31(3):335–49.
52. Outteryck O, Lopes R, Drumez É, Labreuche J, Lannoy J, Hadhoum N, et al. Optical coherence tomography for detection of asymptomatic optic nerve lesions in clinically isolated syndrome. *Neurology.* 2020 Aug 11;95(6).
53. Grzegorski T, Losy J. What do we currently know about the clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis? An update. *Rev Neurosci.* 2020 Apr 28;31(3):335–49.
54. Çınar BP, Özakbaş S. Prediction of Conversion from Clinically Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis According to Baseline Characteristics: A Prospective Study. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2018 Mar;55(1):15–21.

55. Hartung HP, Graf J, Kremer D. Long-term follow-up of multiple sclerosis studies and outcomes from early treatment of clinically isolated syndrome in the BENEFIT 11 study. *J Neurol*. 2020 Feb 4;267(2):308–16.
56. Mato-Abad V, Labiano-Fontcuberta A, Rodríguez-Yáñez S, García-Vázquez R, Munteanu CR, Andrade-Garda J, et al. Classification of radiologically isolated syndrome and clinically isolated syndrome with machine-learning techniques. *Eur J Neurol*. 2019 Jul;26(7):1000–5.
57. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, Aspelin P, Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome – incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Mar 3;19(3):271–80.
58. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2024 Jan 4;2024(1).
59. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021 Aug 24;97(8):378–88.
60. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653–70.
61. Lo Sasso B, Agnello L, Bivona G, Bellia C, Ciaccio M. Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update. *Medicina (B Aires)*. 2019 Jun 4;55(6):245.
62. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019 Apr 12;10.
63. Hüsnü Efendi, Demet Yandım Kuşçu. *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018*. 2018.
64. Lin M, Zhang J, Zhang Y, Luo J, Shi S. Ocrelizumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 May 18;2022(5).
65. Abbadessa G, Miele G, Maida E, Vanore E, Cipriano L, Coppola C, et al. Immunomodulatory effects of ocrelizumab and candidate biomarkers for monitoring treatment response in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2023 Jun 22;29(7):779–88.
66. Gingele S, Jacobus T, Konen F, Hümmert M, Sühs KW, Schwenkenbecher P, et al. Ocrelizumab Depletes CD20+ T Cells in Multiple Sclerosis Patients. *Cells*. 2018 Dec 28;8(1):12.
67. Akgün K, Behrens J, Schrieffer D, Ziemssen T. Acute Effects of Ocrelizumab Infusion in Multiple Sclerosis Patients. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 9;23(22):13759.
68. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 Jan 27;9(1):44–52.
69. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):221–34.
70. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):209–20.
71. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2022 Feb 22;82(3):323–34.

72. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2.
73. Ozakbas S. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Historical Aspects, Current Status, and Beyond. *Noro Psikiyatr Ars.* 2016 Jan 6;52(Suppl.1):12–5.
74. Benedict RHB. Cognition in multiple sclerosis: Charcot was right. *Lancet Neurol.* 2020 Oct;19(10):810.
75. Doskas T, Vavougiou GD, Karampetsou P, Kormas C, Synadinakis E, Stavrogianni K, et al. Neurocognitive impairment and social cognition in multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience.* 2022 Dec 2;132(12):1229–44.
76. De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, Ruano L, Goretti B, Niccolai C, et al. Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021 Apr 1;78(4):414.
77. Pike AR, James GA, Drew PD, Archer RL. Neuroimaging predictors of longitudinal disability and cognition outcomes in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jan;57:103452.
78. Amato MP, Krupp LB. Disease-modifying therapy aids cognition in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2020 Oct 24;16(10):525–6.
79. Diker S, Has AC, Kurne A, Göçmen R, Oğuz KK, Karabudak R. The association of cognitive impairment with gray matter atrophy and cortical lesion load in clinically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Nov;10:14–21.
80. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal.* 2018 Nov 10;24(13):1665–80.
81. Ozakbas S, Yigit P, Cinar BP, Limoncu H, Kahraman T, Kösehasanoğulları G. The Turkish validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery. *BMC Neurol.* 2017 Dec 6;17(1):208.
82. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2011 Jun;24(3):244–9.
83. Messinis L, Kosmidis MH, Lyros E, Papanathanasopoulos P. Assessment and rehabilitation of cognitive impairment in multiple sclerosis. *International Review of Psychiatry.* 2010 Jan 11;22(1):22–34.
84. Solaro C, Cattaneo D, Bricchetto G, Castelli L, Tacchino A, Gervasoni E, et al. Clinical correlates of 9-hole peg test in a large population of people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 May;30:1–8.
85. Robinson J. Edinburgh Handedness Inventory. In: *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders.* Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 1600–4.
86. Proud EL, Miller KJ, Bilney B, Morris ME, McGinley JL. Construct validity of the 9-Hole Peg Test and Purdue Pegboard Test in people with mild to moderately severe Parkinson's disease. *Physiotherapy.* 2020 Jun;107:202–8.
87. Koch MW, Mostert JP, Wolinsky JS, Lublin FD, Uitdehaag B, Cutter GR. Comparison of the EDSS, Timed 25-Foot Walk, and the 9-Hole Peg Test as Clinical Trial Outcomes in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021 Oct 19;97(16).
88. Naseer MA, Fathi S, Labib DM, Khalil DH, Aboufotouh AM, Magdy R. Early detection of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis: Implications on outcome. *Brain Impairment.* 2020 Sep 19;21(2):208–16.

89. Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol*. 2000 Feb 21;247(2):97–101.
90. Matias-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Valles-Salgado M, Oreja-Guevara C, Pytel V, Montero P, et al. Functional Components of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Investigation. *Front Neurol*. 2017 Nov 28;8.
91. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test (BNT) [Database record]. APA PsycTests. USA; 1983.
92. Tranel D, Vianna E, Manzel K, Damasio H, Grabowski T. Neuroanatomical correlates of the Benton Facial Recognition Test and Judgment of Line Orientation Test. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2009 Feb 3;31(2):219–33.
93. Rossion B, Michel C. Normative accuracy and response time data for the computerized Benton Facial Recognition Test (BFRT-c). *Behav Res Methods*. 2018 Dec 16;50(6):2442–60.
94. Qualls C. Short Forms of The Benton Judgment of Line Orientation Test Development and Psychometric Properties. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2000 Feb;15(2):159–63.
95. Costa S, St George RJ, McDonald JS, Wang X, Alty J. Diagnostic Accuracy of the Overlapping Infinity Loops, Wire Cube, and Clock Drawing Tests in Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Geriatrics*. 2022 Jul 5;7(4):72.
96. Tekin S, Bir LS, Oncel C, Unluturk Z, Aydın E. Evaluation of cognitive dysfunction by the clock drawing test in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome patients: Correlation with other neuropsychological tests. *Neurosciences*. 2022 Oct 17;27(4):251–6.
97. Delgado-Álvarez A, Matias-Guiu JA, Delgado-Alonso C, Hernández-Lorenzo L, Cortés-Martínez A, Vidorreta L, et al. Cognitive Processes Underlying Verbal Fluency in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2021 Jan 21;11.
98. Sohtorik İlkmen Y, Soncu Büyükişcan E. Verbal Fluency Tests: Normative Data Stratified by Age and Education in an Istanbul Sample. *Turkish Journal Of Neurology*. 2022 Jun 20;28(2):102–10.
99. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol*. 2017 Apr 12;8.
100. Jackson-Koku G. Beck Depression Inventory. *Occup Med (Chic Ill)*. 2016 Mar 17;66(2):174–5.
101. Abou Elmaaty AA, Flifel ME, Zarad CA. Correlation between brain magnetic resonance imaging, cognitive dysfunction and physical dysability in multiple sclerosis. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2019 Dec 14;55(1):54.
102. Di Filippo M, Portaccio E, Mancini A, Calabresi P. Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Oct 29;19(10):599–609.
103. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*. 2006 Jan;44(7):1166–74.
104. Sellebjerg F, Börnsen L, Ammitzbøll C, Nielsen JE, Vinther-Jensen T, Hjermand LE, et al. Defining active progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017 Nov 23;23(13):1727–35.
105. Abdelhak A, Hottenrott T, Mayer C, Hintereder G, Zettl UK, Stich O, et al. CSF profile in primary progressive multiple sclerosis: Re-exploring the basics. *PLoS One*. 2017 Aug 10;12(8):e0182647.

106. Whittall KP, MacKay AL, Li DKB, Vavasour IM, Jones CK, Paty DW. Normal-appearing white matter in multiple sclerosis has heterogeneous, diffusely prolonged T_2 . *Magn Reson Med*. 2002 Feb 23;47(2):403–8.
107. Patti F, De Stefano M, Lavorgna L, Messina S, Chisari CG, Ippolito D, et al. Lesion Load May Predict Long-Term Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis Patients. *PLoS One*. 2015 Mar 27;10(3):e0120754.
108. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain*. 2012 Oct 1;135(10):2952–61.
109. Bischof A, Papinutto N, Keshavan A, Rajesh A, Kirkish G, Zhang X, et al. Spinal Cord Atrophy Predicts Progressive Disease in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2022 Feb 4;91(2):268–81.
110. Dekker I, Schoonheim MM, Venkatraghavan V, Eijlers AJC, Brouwer I, Bron EE, et al. The sequence of structural, functional and cognitive changes in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2021;29:102550.
111. Goitia B, Bruno D, Abrevaya S, Sedeño L, Ibáñez A, Manes F, et al. The relationship between executive functions and fluid intelligence in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2020 Apr 22;15(4):e0231868.
112. Blecher T, Miron S, Schneider GG, Achiron A, Ben-Shachar M. Association Between White Matter Microstructure and Verbal Fluency in Patients With Multiple Sclerosis. *Front Psychol*. 2019 Jul 18;10.
113. Vilou IBCAAIPPMKEAEMLNGDEKMGN. Computerized cognitive rehabilitation for treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: an explorative study. *J Integr Neurosci*. 2020;19(2):341.
114. Batista S, Freitas S, Afonso A, Macário C, Sousa L, Cunha L, et al. Theory of Mind and Executive Functions are Dissociated in Multiple Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2018 Aug 1;33(5):541–51.
115. Seferoğlu M, Sivaci AO, Oz D, Ozbek Isbitiren Y. Cognitive Assessment Has Never Been Faster! The Clock Drawing Test as a Screening Test for Cognitive Impairment in MS Clinical Practice. *Journal of Multiple Sclerosis Research*. 2023 Jan 6;2(3):80–4.
116. Piri Cinar B, Baba C, Demir S, Uzunkopru C, Seferoglu M, Gungor Dogan I, et al. Cognition as a parameter in monitoring the effect of multiple sclerosis relapse treatment: A prospective controlled study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2024 Mar;238:108173.
117. Ozakbas S, Sagici O, Abasiyanik Z, Ozdogar T, Yigit P. Efficacy of Ocrelizumab Treatment on Cognitive Functions in Persons with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2020;Vol 22(Issue S2, p44).
118. Fuchs TA, Gillies J, Jaworski MG, Wilding GE, Youngs M, Weinstock-Guttman B, et al. Repeated forms, testing intervals, and SDMT performance in a large multiple sclerosis dataset. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Dec;68:104375.
119. Strober L, DeLuca J, Benedict RH, Jacobs A, Cohen JA, Chiaravalloti N, et al. Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019 Nov 18;25(13):1781–90.
120. Butchard-MacDonald E, Paul L, Evans JJ. Balancing the Demands of Two Tasks: An Investigation of Cognitive–Motor Dual-Tasking in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2018 Mar 22;24(3):247–58.

121. Matías-Guiu JA, Sánchez-Benavides G, Rivera-Àvila N, Cortés-Martínez A, Delgado-Alonso C, Delgado-Álvarez A, et al. Validation of the Neuronorma battery for neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jul;42:102070.
122. Lovera J, Kovner B. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Oct 12;12(5):618–27.
123. Demaree HA, Gaudino EA, DeLuca J, Ricker JH. Learning Impairment is Associated With Recall Ability in Multiple Sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000 Dec 9;22(6):865–73.
124. Caneda MAG de, Cuervo DLM, Marinho NE, Vecino MCA de. The Reliability of the Brief Visuospatial Memory Test - Revised in Brazilian multiple sclerosis patients. *Dement Neuropsychol*. 2018 Jun;12(2):205–11.
125. Renauld S, Mohamed-Saïd L, Macoir J. Language disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Nov;10:103–11.
126. SOLTANI M, RAHIMIFAR P. Language disorders in multiple sclerosis. In: Baloyannis SJ, editor. *Multiple Sclerosis*. 2020. p. 73–8.
127. Friend KB, Rabin BM, Groninger L, Deluty RH, Bever C, Grattan L. Language Functions in Patients with Multiple Sclerosis. *Clin Neuropsychol*. 1999 Feb 9;13(1):78–94.
128. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2008 Oct 9;8(10):1585–96.
129. Haase CG, Tinnefeld M, Daum I, Ganz RE, Haupts M, Faustmann PM. Cognitive, but Not Mood Dysfunction Develops in Multiple Sclerosis during 7 Years of Follow-Up. *Eur Neurol*. 2004;52(2):92–5.
130. Strober LB, Rao SM, Lee JC, Fischer E, Rudick R. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18 year follow-up study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Jul;3(4):473–81.
131. Grange E, Solaro C, Di Giovanni R, Marengo D. The correlation between 9-HPT and patient-reported measures of upper limb function in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023 Sep 9;270(9):4179–91.
132. Bosma L, Kragt J, Brieva L, Khaleeli Z, Montalban X, Polman C, et al. Progression on the Multiple Sclerosis Functional Composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Multiple Sclerosis Journal*. 2010 Jul 20;16(7):862–7.
133. Berzins SA, Bulloch AG, Burton JM, Dobson KS, Fick GH, Patten SB. Determinants and incidence of depression in multiple sclerosis: A prospective cohort study. *J Psychosom Res*. 2017 Aug;99:169–76.
134. Hanna M, Strober LB. Anxiety and depression in Multiple Sclerosis (MS): Antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Sep;44:102261.
135. Rossi S, Studer V, Motta C, Polidoro S, Perugini J, Macchiarulo G, et al. Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2017 Sep 26;89(13):1338–47.