



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA OPTİK KOHERANS
TOMOĞRAFİ, MANYETİK REZONANS VOLÜMETRİK VE
KALINLIK ÖLÇÜMLERİ İLE KOGNİSYONUN YAPAY ZEKA
TABANLI DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Güven GİRGİN

Ankara 2025



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA OPTİK KOHERANS
TOMOĞRAFİ, MANYETİK REZONANS VOLÜMETRİK VE
KALINLIK ÖLÇÜMLERİ İLE KOGNİSYONUN YAPAY ZEKA
TABANLI DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Güven GİRGİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Eda DERLE ÇİFTÇİ

Tez eşdanışmanı: Dr. Öğr. Üyesi İlkin İYİGÜNDOĞDU

Ankara 2025

Bu çalışma (Proje No: KA 24/292) Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman sorunlarımızı çözmeye çalışan, iyi bir hekim olma yolunda bizlere örnek olan ve bizi motive eden, hem insanı, hem bilimsel açıdan tecrübelerini içtenlikle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Sibel Benli'ye,

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, akademik anlamda ve tezimde bana içtenlikle yol gösteren, bakış açımı geliştiren, çalışmaktan keyif aldığım sevgili tez danışmanım Prof. Dr. Eda Derle Çifti'ye

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, tez çalışmalarımda büyük ve titizlikle bana yardımcı olan, asistanlık eğitimim süresince ihtiyaç duyduğum her konuda bilgi, sevgi, ilgi ve desteğini hissettiğim değerli tez eşdanışmanım Dr. Öğr. Üyesi İlkin İyigündoğdu'ya,

Eğitimimde üstün bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, eğitimim süresince her zaman sevgi, şevkat ve yakın desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Ufuk Can'a

Eğitimim boyunca samimiyetle bana destek olmuş, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım bana ufuk açan yakınlık gösteren değerli hocam Prof. Dr. Münire Kılınç'a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana her zaman yardımcı olan, birçok konuda beni destekleyen, yakın ilgisi, sevgisi ve güler yüzü ile hep yanımda olan ve desteğini her zaman hissedeceğim değerli Uzm. Dr. Seda KİBAROĞLU'na

Eğitimimde bilgileri ile destek olan, her zaman sevgi ve desteklerini hissettiğim birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli Uzm. Berna ALKAN'a, kısa süreliğine de olsa birlikte çalışma fırsatı bulmaktan mutluluk duyduğum değerli Doç. Dr. Ruhsen Öcal'a

Tezimin yürütülmesinde bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan Başkent Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları ABD'nda görevli değerli hocalarım Prof. Dr. Sirel Güngör ve Uzm. Dr. Almıla Sarıgül Sezenöz'e, Radyoloji ABD'ndan Prof. Dr. Tülin Yıldırım'a ve Anatomi ABD'ndan Dr. İbrahim Tokluoğlu'na, tezimin yürütülmesinde her zaman destek olan Göz ABD teknisyen ve sekreterliğine,

Tezimin yürütülmesinde bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan Başkent Üniversitesi Mühendislik Fakültesinden Prof. Dr. Berna Dengiz'e Doç. Dr. Selda Güney'e, Yaren Çelik'e ve Kübra Karaca'ya,

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım Dr. Zeynep Kaya, Dr. Suraj Orujov, Dr. Adem Rajab M. ve Fatih Şahin başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, klinikte birlikte çalıştığım tüm hemşire ve sekreterlerimize, kliniklerinde rotasyon yaptığım ve eğitimime katkı sağlayan tüm hocalarıma, hayatım ve eğitimim boyunca sevgilerini esirgemeyen, bana her daim inanan, hayattaki en büyük ve daimi destekçilerim olan sevgili annem Gül Girgin, babam Mehmet Girgin ve kardeşim Ömer Oğuz Girgin'e, yaşamımdaki sonsuz desteklerini akademik alana da taşıyan, hayatıma anlam katan her an yanımda olan ve beni motive eden değerli eşim Dr. Ayşenur Girgin'e çok teşekkür ederim.

Dr. Güven GİRGIN



ÖZET

Multipl skleroz(MS) hastalarında bilişsel problemler %40-70 oranında görülmektedir. Daha önceki yıllarda bilişsel etkilenim hastalık sürecinin takibinde çok dikkate alınmamışken artık önemi bilinmekte ve tedavi stratejilerinde yerini almaktadır. MS'in prelinik fazı olarak kabul edilen radyolojik izole sendrom döneminde bile %20-25 oranında, çeşitli düzeylerde kognitif etkilenme olduğu gösterilmiştir. MS hastalığı seyrinin erken dönemlerinde yapılacak ölçümlerle hastaların bilişsel fonksiyonları arasında korelasyon olduğunu gösterebilmek ve riskli hastaları belirleyebilmek klinik olarak kognitif patoloji ortaya çıkmadan önce bireylerde takip ve tedaviye yönelik stratejiler belirlememizde yardımcı olabilir.

Bu çalışmada MS tanılı hastaların kognitif durumunun retinal sinir lifi tabakası (RSLT), makula hacmi, total retina kalınlığı, yüzeyel ve derin damar dansiteleri ile beyin manyetik rezonans görüntülerinde (MRG) izlenen volümetrik ölçümler ile arasında ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi ve MS hastalarında saptanan nörodejenerasyonun sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniklerinde takipli 60 MS hastası ile herhangi bir nedenle nöroloji polikliniğine başvuran, santral sinir sisteminin inflamatuvar ya da demiyelinizan hastalığı tanısı ve bulgusu olmayan, kognitif olarak normal 35 birey kontrol grubu olarak alınmıştır. Tüm hasta ve kontrol grubuna ayrıntılı kognitif testler ile birlikte, optik koherans tomografi(OKT), OKT-A, volümetrik beyin mrg ölçümleri yapılmıştır. Tüm sonuçlar yapay zeka tabanlı analizlerle kognisyonu en iyi tahmin eden model ile karşılaştırılarak analiz edilmiştir.

Yapılan değerlendirmelerde, MS hastalarında optik nörit (ON) öyküsünden bağımsız olarak OKT ve OKT-anjiyografi parametrelerinde düşüş gözlenmiş, bu düşüş ON geçirenlerde daha belirgin saptanmıştır. Kullanılan kognitif testlerden Sembol sayı modalite testi (SDMT), tempolu işitsel seri ekleme testi (PASAT) ve çizgi yönü belirleme testi (ÇYBT) testi genel kognitif tabloyu göstermede daha başarılı olmuştur. OKT-Anjiyografide ölçülen yüzeyel ve derin tabaka damar dansiteleri bölgesel farklılıklar olmakla birlikte kontrol grubuna göre düşük saptanmış olup özellikle derin damar tabakasına ait ölçümler kognitif kaybı olan hastalarda daha düşük saptanmıştır. EDSS dizabilite skoru yüksek vakalarda OKT, OKT-Anjiyografi ve kognisyon ile ilişkili beyin bölge atrofi ölçümleri daha düşük saptanmıştır. Yapay zeka tabanlı makine öğrenmesi (ML) modelleri ile test edildiğinde doğruluk oranlarımız farklı veri setleri ile %60-%73 arasında saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda MS hastalarının kognitif durumları, rutin takipte kullanılan OKT, OKT-A ve MR ölçümlerinde elde edilen veriler ile yapay zeka kullanılarak tanımlanmaya çalışılmıştır. Yapılan testlerde doğruluk oranları %73 'lere varsa da klinik kullanım için ML

modellerinde kesinlik ve duyarlılık oranlarını göz önüne alarak başarı oranını arttırmak gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: multipl skleroz, kognisyon, optik koherans tomografi, optik koherans tomografik anjiyografi, beyin manyetik rezonans görüntüleme, makine öğrenmesi



SUMMARY

Cognitive problems are seen in 40-70% of patients with multiple sclerosis (MS). In previous years, cognitive impairment was not taken into account in the follow-up of the disease process, but now its importance is recognized and it is included in treatment strategies. Even in the radiologic isolated syndrome period, which is considered to be the preclinical phase of MS, it has been shown that 20-25% have cognitive impairment at various levels. Being able to show that there is a correlation between the cognitive functions of patients with MS with measurements to be made early in the course of MS and to identify patients at risk may help us to determine strategies for follow-up and treatment in individuals before cognitive pathology occurs clinically.

The aim of this study was to evaluate whether the cognitive status of patients with MS is correlated with retinal nerve fiber layer (RNFL), macular volume, total retinal thickness, superficial and deep vessel density and volumetric measurements on brain magnetic resonance imaging (MRI) and to compare neurodegeneration in MS patients with healthy individuals.

In our study, 60 MS patients who were followed up in the outpatient clinics of the Department of Neurology, Başkent University Faculty of Medicine Hospital and 35 cognitively normal individuals who were admitted to the neurology outpatient clinic for any reason and who did not have any diagnosis or findings of inflammatory or demyelinating diseases of the central nervous system were included as control group. In addition to detailed cognitive tests, optical coherence tomography (OCT), OCT-A, volumetric brain MRG measurements were performed in all patients and control group. All results were analyzed by comparing them with the model that best predicts cognition with artificial intelligence-based analysis.

In the evaluations made, a decrease in OCT and OCT-A parameters was observed in MS patients regardless of the history of optic neuritis (ON), and this decrease was more pronounced in those who had ON. Among the cognitive tests used, symbol digit modalities test (SDMT), paced auditory serial addition test (PASAT) and judgment of line orientation (JLO) were more successful in showing the general cognitive picture. The superficial and deep layer vascular densities measured by OCT-A were found to be lower than in the control group, although there were regional differences, and especially the

measurements of the deep vascular layer were found to be lower in patients with cognitive impairment. OCT, OCT-A and cognition-related brain region atrophy measurements were lower in patients with high EDSS disability score. When tested with artificial intelligence-based machine learning (ML) modeling, our accuracy rates were between 60% and 73% with different data sets.

In conclusion, in our study, we tried to identify the cognitive status of MS patients by using artificial intelligence with the data obtained from OCT, OCT-A and MR measurements used in routine follow-up. Although the accuracy rates are up to 73% in the tests performed, it is necessary to increase the success rate by considering the accuracy and sensitivity rates in ML models for clinical use.

Keywords: multiple sclerosis, cognition, optical coherence tomography, optical coherence tomographic angiography, brain magnetic resonance imaging, machine learning

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multipl Skleroz Tanımı	3
2.2. Multipl Skleroz İnsidans ve Epidemiyolojisi	3
2.3. Multipl Skleroz Etiyoloji	4
2.3.1. Genetik Faktörler	5
2.3.2. Çevresel Faktörler	5
2.4. Multipl Skleroz'da Otoimmünite	11
2.4.1. Multipl Skleroz İmmünopatogenezi.....	12
2.4.2. Kan Beyin Bariyeri	12
2.4.3. Multipl Skleroz'da İmmün Hücrelerin Rolü	15
2.5. Multipl Skleroz Patolojisi	23
2.6. Multipl Skleroz'da ve Klinik Seyir	25
2.6.1 Multipl Skleroz Prodromu ve Radyolojik İzole Sendrom	25
2.7. Multipl Skleroz Tanısı.....	26
2.7.1. Multipl Skleroz Ayırıcı Tanı	29
2.8. Multipl Skleroz'da Klinik Fenotipler	30
2.8.1. Relapslar ile Seyreden Fenotip.....	32

2.8.2. Nüksetmeden için Yanan(smouldering) İnflamasyon.....	33
2.9. Multipl Skleroz ve Kognisyon	34
2.9.1. MS’te Kognitif Bozulmayı Değerlendirmede Kullanılan Araçlar	35
2.10. Multipl Skleroz ve Göz	37
2.10.1. Multipl Skleroz ve Retina	37
2.10.2. Multipl Skleroz ve Koroid	39
2.10.3. OKT Görüntüleme	40
2.10.4. Optik Sinir.....	43
2.10.5. Optik Sinir Anatomisi	43
2.10.6 Optik Sinirin Vasküler Sistemi	44
2.10.7. OKT-Anjiyografi.....	45
2.10.8. Optik Nörit	46
2.11. Multipl Skleroz’da Tanısal ve Prognostik Biyobelirteçler.....	48
2.11.1. MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme).....	48
2.11.2. PET(Pozitron Emisyon Tomografi)	52
2.11.3. Sıvı Bazlı Biyobelirteçler.....	52
2.12. MS ve Aksonal Dejenerasyon.....	53
2.12.1. MS ve İlişkili Biyolojik Belirteçler.....	53
2.12.2. Klinik Uygulamada Kullanılan Biyobelirteçler	54
2.12.3. DTI(Difüzyon Tensör Görüntüleme)	54
2.12.4. VEP (Görsel Uyarılmış Potansiyeller) ve Diğer Elektrofizyolojik Yöntemler.....	55
2.12.5. MRS (Manyetik Rezonans Spektroskopi).....	56
2.13. MS’te Beyin Volümetrik Ölçümleri.....	56
2.14. Multipl Skleroz ve Yapay Zeka	57
3. MATERYAL METOD.....	59
3.1. Çalışmanın Aşamaları	59

4. BULGULAR	72
5. TARTIŞMA.....	102
6. SONUÇ.....	111
7. REFERANSLAR.....	112
8. EKLER	137
EK-1. MS İzlem Ölçeği	137
EK-2. Beck Depresyon Ölçeği.....	139
EK-3. İşaretleme Testi	140
EK-4. SDMT Testi	141
EK-5. Stroop Testi.....	142
EK-6. İz Sürme Testi.....	143
EK-7. Çizgi Yönü Belirleme Testi	144
EK-8. Optik Koherans Tomografi-Retina Sinir Lifi Tabakası Ölçümü	145
EK-9. Optik Koherans Tomografi-Makula Hacmi Ölçümü	146
EK-10. Optik Koherans Tomografik Anjiyografi -Total Retina Kalınlığı ile Süperfacial Damar Dansitesi Ölçümü	147
EK-11. Optik Koherans Tomografik Anjiyografi-Deep Damar Dansitesi Ölçümü	148

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

1,25(OH) ₂ VD	: 1.25 Dihidroksi Vitamin D
AD	: Anabilim dalı
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomyelit
ADEM-NMOSD	: Akut Dissemine Ensefalomyelit – Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozuklukları
ADEM-ON	: Optik Nörit + Akut Dissemine Ensefalomyelit
ALCAM	: Aktive Lökosit Hücre Adhezyon Molekülü
Anti-GQ1b	: Anti Gangliosid Q1b
Anti-Hu	: Hu Antikoru
Anti-NMDAR	: Anti N-Metil-D-Aspartat Reseptörü
BCR	: B-Hücre Reseptörü
BDÖ	: Bilgisayar Destekli Öğretim
BICAMS	: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CADASIL	: Serebral Otozomal Dominant Subkortikal Iskemik Lezyonlar
CAM	: Hücre Adhezyon Molekülü
CBLB	: Cbl Proto-Onkogen B
CCL	: C-C Motif Ligand
CCR6	: C-C Kemokin reseptör 6
CD	: Farklılaşma Kümesi
CHI3L1	: İnsan kitinaz - 3 protein
CIITA	: Sınıf 2 Transaktivatör
CIS	: Klinik İzole Sendrom
CLEC16A	: C Tipi Lektin Ailesi -16
CLIPPERS	: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids
CO	: Karbon Monoksit
COWAT	: Kontrollü sözel kelime çağırma testi
CTL	: Sitotoksik T hücre
Cu	: Bakır
CXCL12	: C-X-X Motif Kemokin 12
CXCR3	: CXC Kemokin Reseptörü 3

CYP	: Sitokrom Enzim Sistemi
CYP27B1	: Sitokrom P450 Ailesi 27 Alt Aile B Üyesi
DICAM	: Dual İmmünoglobulin Alanı İçeren Hücre Adhezyon Molekülü
DMT	: Disease Modifying Therapy (Hastalık Modifiye Edici Tedavi)
DTI	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
EBNA-1	: Epstein – Barr Nükleer Antijeni 1
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EDSS	: Genişletilmiş Sakatlık Durumu Ölçeği
FAZ	: Foveal Avasküler Bölge
Fe	: Demir
FLAIR	: Fluid-Attenuated Inversion Recovery
FOXP3+	: Forkhead Box Protein 3+
GABA-A	: Gama Aminobütirik Asit-A
GCL	: Ganglion Hücre Tabakası
GFAP	: Glial Fibril Asidik Protein
GM	: Germinal Merkez
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GWAS	: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HC	: Sağlıklı Kontrol
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
ICAM	: Hücreler Arası Hücre Adhezyon Molekülü
IFI30	: Lizozomal Tiol Redüktaz
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IL12RB1	: İnterlökin 12 Reseptörü Beta 1 Alt Birimi
IL2RA	: İnterlökin 2 Reseptörü Alfa
INOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
JAK2	: Janus Kiraz 2
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KZYA	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
MADAM	: Multifazik Akut Dissemine Ensefalomyelit
MCAM	: Melanoma hücre adhezyon molekülü
mfVEP	: Multifokal görsel uyarılmış potansiyel

MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
ML	: Machine Learning (Makine Öğrenmesi)
MMMS	: Multipl Skleroz İzlem Ölçeği
Mn	: Mangan
MOG	: Miyelin Oligodendrosit Glikoproteini
MOGAD	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikoru ile İlişkili Hastalık
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: MR Spektroskopi
MS	: Multiple Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NAA	: N-asetil Aspartat
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
NF-kB	: Nükleer Faktör Kappa B
NF-L	: Nörofilaman Hafif Zincir
NKC	: Doğal Öldürücü Hücre
NMOSD	: NMO İlişkili Spektrum Hastalıkları
NO	: Nitrik Oksit
OE	: Otoimmün ensefalit
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OKT-A	: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
ON	: Optik Nörit
PASAT	: Tempolu İşitsel Seri Ekleme Testi
PECAM	: Trombosit ve Endotelial Hücre Adhezyon Molekülü
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RASGRP2	: RAS Guanil Salgılayan Protein 2
RAVLT	: Rey İşitsel Verbal Öğrenme Testi
RNS	: Reaktif Nitrojen Ürünleri
ROR γ t	: RAR ile ilişkili Gama Reseptörü
ROS	: Reaktif Oksijen Ürünleri
RRMS	: Relapsing - Remitting Multiple Skleroz
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
S100B	: S100 Kalsiyum bağlayıcı protein B
SPAG16	: Sperm İlişkili Antijen 16

SPMS	: Sekonder Progresif Multiple Skleroz
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
SSS	: Santral sinir sistemi
STAT3	: Sinyal Dönüştürücü Transkripsiyon 3 Aktivatörü
SYTK	: Spleen ilişkili Tirozin Kinaz
T Reg	: Düzenleyici T hücre
T-bet	: T-box Expressed in T Cells
Tfh	: T Foliküler Yardımcı Hücre
Th	: Yardımcı T hücreleri
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TR1	: T Düzenleyici Tip 1
TSPO	: Translokator protein
TYK2	: Tirozin kinaz 2
VCAM	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VEP	: görsel uyarılmış potansiyeller
VLA-4	: Gecikmiş Tip Antijen 4
Zn	: Çinko

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. 2017 Revize McDONALD Kriterleri.....	27
Tablo 2.2. Multipl Skleroz ilişkili biyolojik biyobelirteçler.....	53
Tablo 4.1. MS Hasta ve Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı.....	72
Tablo 4.2. Kognitif değerlendirmeye göre hasta ve kontrol grubun demografik/ klinik özelliklerinin karşılaştırılması	73
Tablo 4.3. Kognitif değerlendirmeye göre hasta ve kontrol grubun klinik fenotiplerin ve ilaçların karşılaştırılması	74
Tablo 4.4. MS hastalarının ON varlığına göre OKT parametrelerinin karşılaştırılması	75
Tablo 4.5. MS hastalarının ON varlığına göre makula hacmi ölçümlerinin karşılaştırılması	75
Tablo 4.6. MS hastalarının ON varlığına göre total retina kalınlığı parametrelerinin karşılaştırılması	76
Tablo 4.7. MS hastalarının ON varlığına göre süperfişial damar dansitesi parametrelerinin karşılaştırılması	77
Tablo 4.8. MS hastalarının ON varlığına göre DEEP damar dansitesi parametrelerinin karşılaştırılması	77
Tablo 4.9. Kognisyon kaybı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun OKT parametrelerinin karşılaştırılması	78
Tablo 4.10. Kognisyon kaybı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun makula hacmi parametrelerinin karşılaştırılması.....	79
Tablo 4.11. Kognisyon kaybı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun total retina kalınlığı parametrelerinin karşılaştırılması	80
Tablo 4.12. Kognisyon kaybı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun süperfişial damar dansitesi parametrelerinin karşılaştırılması	80
Tablo 4.13. Kognisyon kaybı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun deep damar dansitesi parametrelerinin Karşılaştırılması	81
Tablo 4.14. MS grubu içerisinde kognitif duruma göre beyin yarı küre segmente hacim parametrelerinin karşılaştırılması	82
Tablo 4.15. Kognisyon kaybı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun beck depresyon ve MS izlem ölçeğı parametrelerinin karşılaştırılması.....	83
Tablo 4.16. EDSS skoru <3 ile EDSS skoru ≥3.5 olan hastaların OKT ile RSLT ölçümlerinin karşılaştırılması	84

Tablo 4.17. EDSS skoru <3 ile EDSS skoru ≥ 3.5 olan hastaların makula hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	84
Tablo 4.18. EDSS skoru <3 ile EDSS skoru ≥ 3.5 olan hastaların TOTAL RETİNA KALINLIĞI ölçümlerinin karşılaştırılması	85
Tablo 4.19. EDSS skoru <3 ile EDSS skoru ≥ 3.5 olan hastaların süperfisial damar dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması	86
Tablo 4.20. EDSS skoru <3 ile EDSS skoru ≥ 3.5 olan hastaların deep damar dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması	86
Tablo 4.21. EDSS skoru <3 EDSS skoru ≥ 3.5 olan hastaların beyin yarı küre segmente hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	87
Tablo 4.22. PASAT, SDMT ve ÇYBT ile OKT, OKT-A ölçüm parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	88
Tablo 4.23. PASAT, SDMT ve ÇYBT ile beyin yarı küre segmente hacim parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	89
Tablo 4.24. Kognitif bozukluğa etki eden risk faktörlerinin incelenmesi	91
Tablo 4.25. Yapay zeka analizi model verisi ve öznitelik dağılımı	91
Tablo 4.26. Demografik/klinik verilerle (Model 1).....	92
Tablo 4.27. Demografik/klinik verilerle (Model 1) Ayırıcılık Ölçütleri.....	92
Tablo 4.28. OKT/OKTA verileriyle (Model 2).....	93
Tablo 4.29. OKT/OKTA verileriyle (Model 2) Ayırıcılık Ölçütleri	93
Tablo 4.30. Volume verileriyle (Model 3)	94
Tablo 4.31. Volume verileriyle (Model 3) Ayırıcılık ölçütleri.....	94
Tablo 4.32. Demografik/klinik ile OKT/OKTA verileri birlikte (Model 4)	95
Tablo 4.33. Demografik/klinik ile OKT/OKTA verileriyle (Model 4) Ayırıcılık ölçütleri.....	95
Tablo 4.34. Demografik/klinik ile volume verileri birlikte (Model 5).....	96
Tablo 4.35. Demografik/klinik ile volume verileri birlikte (Model 5) Ayırıcılık ölçütleri.....	96
Tablo 4.36. Volume ile OKT/OKTA verileri birlikte (Model 6)	97
Tablo 4.37. Volume ile OKT/OKTA verileri birlikte (Model 6)	97
Tablo 4.38. Tüm veriler birlikte (Model 7) (Öznitelik Sayısı 790).....	98

Tablo 4.39. Tüm veriler birlikte (Model 7) (Öznitelik Sayısı 790) Ayırcılık Ölçütleri	98
Tablo 4.40. Tüm veriler birlikte (Model 8) (Öznitelik Sayısı 70'e İndirilmiş)	99
Tablo 4.41. Tüm veriler birlikte (Model 8) (Öznitelik Sayısı 70'e İndirilmiş) Ayırcılık Ölçütleri	99
Tablo 4.42. Tüm veriler birlikte (Model 9) (Öznitelik Sayısı 50'ye İndirilmiş)	100
Tablo 4.43. Tüm veriler birlikte (Model 9) (Öznitelik Sayısı 50'ye İndirilmiş)	100
Tablo 4.44. Yapay zeka tüm model analiz sonuçları	101



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. 2023 MS prevalans dünya verisi-Uluslararası MS Federasyonu’nun	4
Şekil 2.2. Yapısal ve fonksiyonel Kan Beyin Bariyeri ve Nörovasküler ünite	14
Şekil 2.3. B ve T hücre alt gruplarını içeren temel patojenik olayların modeli.	16
Şekil 2.4. MS hastalarında EBV ve genetik risk faktörlerinin patojenik B ve Th hücre gelişimine potansiyel katkısı.	19
Şekil 2.5. Sağlıklı bireyde optik koherens tomografi görüntüsü.	37
Şekil 2.6. Retina katmanlar ve hücrelerin görünümü	38
Şekil 2.7. Koroid tabakaları.....	40
Şekil 2.8. MS tanılı bir hastanın Optik koherans tomografi ölçümü.....	42
Şekil 2.9. MS tanılı bir hastanın Optik koherans tomografi ölçümü.....	42
Şekil 2.10. Optik Disk ve Retina Yapıları	44
Şekil 2.11. MS tanılı bir hastanın OKT-Anjiyografi ile elde edilen sağ göz süperficial damar dansitesi(SVP) ölçümü	46
Şekil 4.1. MS hasta grubu Kognitif test başarı dağılımının	73

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple skleroz (MS) santral sinir sisteminin inflamatuvar, otoimmün bir hastalığıdır. MS hastalarında sıklıkla beyin, spinal kord ve optik sinir tutulumları olmakta ve buna bağlı hastalarda çeşitli derecelerde nörolojik dizabilite ortaya çıkmaktadır. MS hastalarında kognitif problemler ise %40-70 oranında görülmektedir. Bellek, dikkat, bilgi işleme hızı ve yürütücü işlev fonksiyonları en çok etkilenen fonksiyonlardır. Daha önceki yıllarda kognitif etkilenim hastalık sürecinin takibinde çok dikkate alınmamışken artık önemi bilinmekte ve tedavi stratejilerinde yerini almaktadır. MS'in preklinik fazı olarak kabul edilen radyolojik izole sendrom döneminde bile %20-25 oranında çeşitli düzeylerde kognitif etkilenme olduğu gösterilmiştir(1).

MS hastalığı seyrinin erken dönemlerinde yapılacak ölçümlerle hastaların kognitif fonksiyonları arasında korelasyon olduğunu gösterebilmek ve riskli hastaları belirleyebilmek klinik olarak patoloji ortaya çıkmadan önce bireylerde takip ve tedaviye önelik stratejiler belirlememizde yardımcı olabilir.

Optik Koherens Tomografi (OKT), arka segment yapılarının noninvaziv bir incelemesidir. Vitreus, retina ve koroid gibi arka segment elemanlarının yüksek kaliteli görüntülerini elde etmek için düşük frekanslı yapılan ölçüme dayanır. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKT-A) ise, retinanın yüzeysel ve derin pleksusunun ve koryokapillaris pleksusun vasküler yapısını in vivo olarak görüntüleme yöntemidir. OKT ile ölçülen retinal sinir lifi tabakası (RSLT) ve vasküler parametrelerin nörodejeneratif hastalıklardaki kognitif etkilenme ile korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(2). Aynı zamanda OKT'de elde edilen ölçümlerin MS hastalarının klinik progresyonunu öngörebileceği yönünde çalışmalarda mevcuttur(3).

Multipl skleroz'da immün temelli etiyolojilerin yanı sıra, bu bozukluğun patogeneze katkıda bulunan vasküler unsurların keşfedilmesine artan bir ilgi vardır. Genel olarak, MS üç açıdan vasküler disfonksiyonlarla ilişkilendirilmiştir: bu hastalıkta daha yüksek iskemik inme riski, global serebral hipoperfüzyon ve azalmış venöz vaskülarite olabilmektedir. Retinanın katmanları MS'li gözlerde incelleme eğiliminde olduğu, hatta optik nörit (ON) öyküsü olmayan gözlerde de sağlıklı kontrollere kıyasla retinanın incelendiği ve daha az sıklıkla yapılan çalışmalarda ON öyküsü olmayan gözlerde de retinal vasküleritenin azaldığı gösterilmiştir. Bir başka hipotez MS lezyonlarının, optik nöritte görülen

inflamasyona sekonder endotelyal disfonksiyonun doğrudan sonucu olduğunu öne sürmektedir. Bu hipotezler ışığında MS hastalarının gözlerinde OKT ve OKT-A değerlendirmeleri hastanın kognitif profilini gösteren bir biyobelirteç olabilir.

Yapay zeka modelleri; genomik bilgiler, biyobelirteçler, görüntüleme araçları ve gerçek yaşam verileri dahil olmak üzere büyük ölçekli hasta verilerini entegre ederek, bireysel hasta özelliklerine dayalı olarak daha kesin ve özel tedavi önerileri sağlayabilir. Yapay zeka algoritmaları, hastalığın ilerlemesini, nüks riskini ve tedavi yanıtını tahmin etmek için uzunlamasına hasta verilerinden yararlanabilir. OKT ölçümlerine dayanan yapay zeka algoritmaları MS tanısını desteklemek ve progresyonu öngörmek için kullanılabilir. Mevcut MS tanısı koymada kullanılan kriterler hastalığın daha çok motor ve duysal fonksiyonlardaki kaybı göstermekte olup hastalığın kognitif etkilenimini göstermemektedir.

Son yıllarda, makine öğrenmesi (ML) sağlık alanında tıbbi bilgileri çıkarmak ve hastalıkları ve gelişim aşamalarını tahmin etmek gibi önemli klinik parametreleri incelemek için sıklıkla kullanılmaktadır.

Çalışmamız noninvaziv yöntemlerle yapay zeka modellemeleri de kullanarak hastaların kognitif profillerini belirlemeyi amaçlanmaktadır. Bu sayede OKT, OKT-A ve MRG ölçümleri ile MS'li bireylerde kognitif bozulmanın varlığı ve düzeyi, yapay zeka algoritmaları kullanılarak değerlendirilecek ve öngörölmeye çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz Tanımı

Multipl skleroz merkezi sinir sisteminin öncelikle beyaz cevher olmak üzere derin gri cevher ile korteksi de etkileyen multifokal demiyelinizan plakların oluşumu ile karakterize kronik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır(4). Demiyelinizasyon ile birlikte gelişen aksonal hasar MS'li bireylerde ortaya çıkan nörolojik dizabilitenin temel nedenidir(5)

2.2. Multipl Skleroz İnsidans ve Epidemiyolojisi

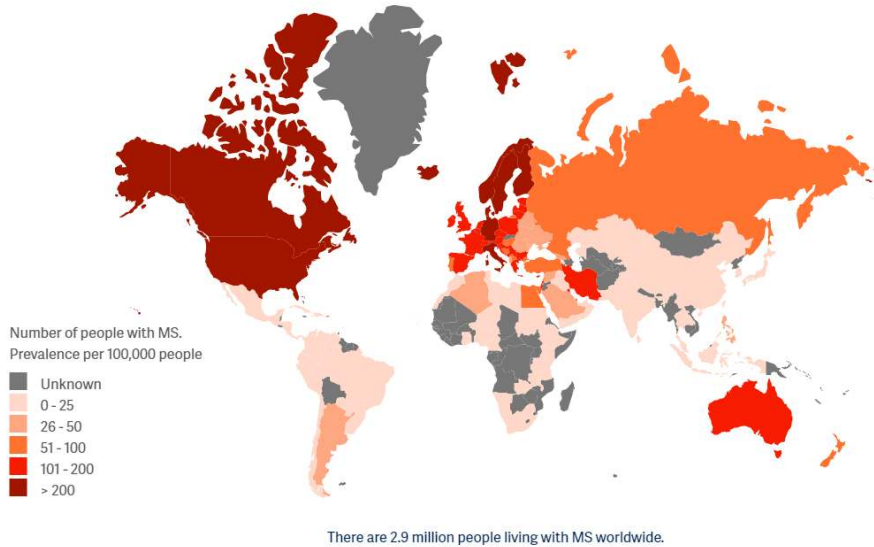
Multipl skleroz yaşamın her döneminde görülebilir, dünya çapında yaklaşık 2,8 milyon kişiyi etkilemekte olup kadınlarda daha sık görülmektedir (erkeklerle oranla 3:1) (6). MS tanısında küresel ortalama yaş 32 olarak tahmin edilse de, bazı çalışmalar hastalığın başlangıcında daha ileri yaşlara doğru bir kayma olduğunu ve 50 yaşından sonra MS insidansının giderek arttığını göstermektedir(7). MS prognozundaki genel iyileşme, yaşlanan MS popülasyonunun prevalansının artmasına da neden olmaktadır(8). Bu nedenle rutin klinik yönetim; yaşa bağlı komorbiditelerin etkisini, güvenlik endişelerini, tedavinin etkinliğini, ilaç etkileşimlerini ve kognitif gerilemenin ayırıcı tanısını içermelidir(9).

Multipl skleroz yüksek gelirli ülkelerde görülen en yaygın demiyelinizan hastalıktır ve dünya çapında heterojen bir yaygınlığa sahiptir: Kuzey Amerika (140/100.000 nüfus) ve Avrupa'da (108/100.000) en yüksek, Doğu Asya (2,2/100.000 nüfus) ve Sahra altı Afrika'da (2,1/100.000) en düşüktür. MS Uluslararası Federasyonu tarafından hazırlanan bir rapora göre, MS'in küresel medyan prevalansı 2008 yılında 30/100.000 iken 2013 yılında 33/100.000'e yükselmiştir(10). Prevalans oranları 100.000'de 30'u aşan bölgeler arasında 45° ve 65° kuzey enlemleri arasındaki Avrupa, güney Kanada, kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'nın bazı bölgeleri yer almaktadır(11). Avrupa'da, hastalığın dağılımı için bir Kuzey-Güney enlemlerinde yaygınlık açısından farklılıklar tanımlanmıştır (Kuzey'de daha yüksek, Güney'de daha düşük). Bu ayırımın nedeni olarak sadece güneş ışını ve D vitamini değil, ek olarak diyet, göçler, enfeksiyöz nedenler ve genetik özellikler sayılabilir. Fransa, Batı Avrupa'nın ortasında, MS prevalansının yüksek olduğu bölgeler (İskandinav ülkeleri ve Birleşik Krallık gibi) ile MS prevalansının düşük olduğu bölgeler (İtalya, Yunanistan, İspanya) arasında yer almakta ve hastalığın Avrupa epidemiyolojisini oldukça iyi

yansıtmaktadır. Basra Körfez ülkeleri bölgesinde de son yıllarda MS prevalansı ve insidansında önemli bir artış görülmüştür. Bu değişimleri anlamak için daha fazla epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır(12). MS dağılımındaki bu coğrafi farklılıklar, hastalığın epidemiyolojisini etkileyen genetik, çevresel ve muhtemelen sosyo-ekonomik faktörlerin karmaşık bir etkileşimine işaret etmektedir.

Bu durum göz önüne alındığında, MS hastalığında mortalite, insidans ve prevalans verileri ve bunların zaman içindeki gelişimi, epidemiyolojiye uygun bir bakış açısı sağlaması açısından önemlidir.

Ülkemizde 2024 yılında Öztürk ve arkadaşları tarafından MS prevalansı 100.000'de 96.4 ve kadın/erkek oranı 2.1/1 olarak hesaplanmıştır(13). 2022 yılında yapılan bir diğer çalışmada MS insidansı 100.000'de 6.2 ve ortalama hasta yaşı 43.1 ± 13.3 yıl (kadın: 43.0 ± 13.1 vs erkek: 43.2 ± 13.7) olduğu bulunmuştur. Türkiye, MS prevalansının yüksek olduğu Kuzey Avrupa ile düşük olduğu Asya arasında ara bir bölgede bölgede yer almaktadır.



Şekil 2.1. 2023 MS prevalans dünya verisi-Uluslararası MS Federasyonu'nun www.atlasofms.org adresinden alınmıştır.

2.3. Multipl Skleroz Etiyoloji

Multipl skleroz hastalığının etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin otoimmüniteyi tetiklemesi sorumlu tutulmaktadır.

Biriken kanıtlar, ekzojen tetikleyicilerin genetik olarak savunmasız bireylerde çok sayıda hücre ve bağışıklık yolunu içeren ve nihayetinde MS nöropatolojisine yol açabilecek bir dizi olayı başlattığını göstermektedir(14).

2.3.1. Genetik Faktörler

Ailesel MS'in prevalansı tüm fenotipleri için ortalama %13 olarak bildirilmiş olup bu oran %5-20 arasında değişir. Risk monozigotik ikizlerde %35 iken, dizigotik ikizlerde %6, farklı zamanlarda doğan kardeşlerde %3 olarak bildirilmiştir. MS'de kalıtım poligeniktir ve bunların her biri hastalık riskinde küçük bir artışa sebep olarak birçok gen polimorfizmlerini kapsar. Bunlar arasında, HLA sınıf I (insan lökosit antijeni-1) ve HLA sınıf II gen polimorfizmleri MS için en yüksek riski taşır(15).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), MS ile ilişkili 233 yaygın genetik varyant belirlemiştir; 32 varyant HLA bölgesinde ve 201'i HLA bölgesi dışında yer almaktadır(16). En güçlü MS ilişkili genleri HLA bölgesinde bulunmakta olup bunlardan en belirgin olanı olan HLA-DRB1*15:01'dir. Bu alelin en az bir kopyasını taşıyan bireylerde MS riskinde yaklaşık üç kat artış sağlamaktadır. Genetik faktörlerin genel hastalık riskinin yaklaşık %30'unu açıkladığı tahmin edilirken, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin MS'e başlıca katkıda bulunan faktörler olduğu düşünülmektedir(17).

2.3.2. Çevresel Faktörler

Sigara kullanımı, ergenlik döneminde obezite ve nutrisyon, barsak sağlığı, D vitamini eksikliği gibi artmış MS riskiyle ilişkili yaşam tarzını etkileyen faktörler de coğrafi olarak değişiklik göstermektedir. Kanıtlar, D vitaminine düşük oranda maruz kalmanın HLA-DRB*51 ekspresyonunu etkilediğini, timusta otoreaktif T hücreleri oluşturduğunu ve böylece immün olayların sürdürdüğünü göstermektedir(18).

Diyet ve Barsak Mikrobiyomu

Farelerde yapılmış çalışmalarda, lif bakımından zenginleştirilmiş bir diyet, barsak mikrobiyomu tarafından anti-enflamatuar kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) üretimini artırır(19). KZYA embriyonik gelişim sırasında Kan Beyin Bariyeri (KBB) bütünlüğünü destekleyerek sağlıklı bir barsak mikrobiyomunun önemini ortaya koymaktadır. Tam tersine, obezite ve multipl skleroz için risk faktörleri olan yüksek miktarda kırmızı et, yağ ve şeker oranı yüksek gıdalar içeren bir diyet, daha az çeşitli bir mikrobiyom ile ilişkilidir.

Obezite, mikrogliyal ve astrositik aktivasyonunu, hücre adhezyon molekül (CAM)'lerin yapısı, taşınması ve ekspresyonundaki değişiklikler ile KBB'nde oluşan oksidatif stres nedeniyle bariyer disfonksiyonuna neden olur(19). MS hastalarında, aynı ev halkından oluşan ve yaş ve cinsiyet açısından eş sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında, dışkıda KZYA lerinin miktarının azaldığı, barsak bariyerinin geçirgenliğinin arttığı ve barsak mikrobiyomunda KZYA üreten bakterilerin azaldığı bildirilmiştir(20, 21).

Vitamin D

Yüksek enlemler ve düşük serum 25-hidroksivitamin D miktarları, multipl skleroz başlangıcı ve hastalık aktivitesi riskinin artışıyla ilişkilidir(22). BENEFIT-11 çalışmasında 11 yıllık takip sonucunda, 25-hidroksivitamin D'nin ortalama serum konsantrasyonlarındaki artış, klinik izole sendromu olan bireylerde daha iyi kognitif işlevi ve nörofilament hafif zincirinin (nöroaksonal hasarın bir biyobelirteci) serum konsantrasyonlarında azalmayı göstermiştir(23). 229 hastanın alındığı plasebo kontrollü başka bir çalışmada, IFN β ile plaseboya karşı IFN β ile D3 vitamini, RRMS(Relapsing-Remitting Multipl Skleroz) hastalarında yeni gadolinyum tutan lezyonların sayısını azaltmıştır, bu da D vitamininin doğrudan ve dolaylı biyolojik mekanizmaların aracılık edebileceği KBB fonksiyonunu korumada bir rolü olduğunu göstermektedir(24).

Multipl skleroz otoimmün bir hastalık olarak kabul edildiğinden, D vitamininin immün fonksiyonla ilgili potansiyel etkilerini kısaca gözden geçirmek önemlidir. D vitamininin aktif formu lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonunda, T yardımcı hücre farklılaşmasında, dokuya özgü lenfosit yanıtının oluşuunda, spesifik antikor üretimi gibi immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Hedeflenen immün hücre tipleri arasında makrofajlar, dendritik hücreler ve T ve B hücreleri bulunmaktadır. Mora ve arkadaşları D vitamininin bu immün hücre tipleri üzerindeki rollerini ve etkilerini özetlemiştir(25) :

Makrofajlar ve dendritik hücreler vitamin D reseptörü (VDR)'leri yapısal olarak ifade ederken, T hücrelerinde VDR ifadesi yalnızca aktivasyondan sonra düzenlenir.

Makrofaj ve monositlerde 1,25(OH) $_2$ VD, VDR ve sitokrom P450 proteini CYP27B1'in ekspresyonunu artırarak kendi etkilerini olumlu yönde etkiler.

Bazı Toll benzeri reseptör (TLR) aracılı sinyaller de VDR'lerin ekspresyonunu artırabilir.

D vitamininin aktif formu monosit proliferasyonunu ve makrofajlar tarafından interlekin-1 (IL-1) ve katelisidin (antimikrobiyal bir peptid) ekspresyonunu indükleyerek bazı bakterilere karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkilerine katkıda bulunur.

1,25(OH)₂ VD, dentritik hücre olgunlaşmasını azaltarak MHC sınıf II, CD40, CD80 ve CD86 ekspresyonunun upregülasyonunu engeller. Ayrıca, dentritik hücreler tarafından IL-12 üretimini azaltırken IL-10 üretimini indükler.

T hücrelerinde 1,25(OH)₂ VD, IL-2, IL-17 ve interferon- γ (IFN γ) üretimini azaltır ve CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin sitotoksik aktivitesini ve proliferasyonunu zayıflatır.

D vitamininin aktif metaboliti ayrıca forkhead box protein 3⁺(FOXP3⁺) düzenleyici T (T Reg) hücrelerinin ve IL-10 üreten T düzenleyici tip 1 (TR1) hücrelerinin gelişimini de destekleyebilir.

1,25(OH)₂ VD, B hücre proliferasyonunu, plazma hücre farklılaşmasını ve immünoglobulin üretimini engeller.

Bu inceleme bağlamında dikkate değer olan, D vitamininin bağışıklık süreçleri üzerindeki mekanizmalarının birçoğunun interferon-beta için tanımlanan mekanizmalarla benzerlik göstermesidir.

Tütün Kullanımı

Sigara dumanının bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri iyi bilinmemektedir. Tütün yüksek miktarda serbest radikal içerir. Serbest radikal kaynaklı oksidatif stresin genetik materyalde mutasyonlara neden olduğu MS dışında, Alzheimer, Parkinson hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarla sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir(26). Duman kaynaklı nikotin, serebral vasküler reaktiviteyi değiştirir, değişen reaktivite mikrogliya ve serebral tight junction moleküllerini etkileyerek KBB geçirgenliğini artırabilir(27). Sigara içenlerde yüksek düzeyde proinflatuar sitokinler (örn. IL-6), daha yüksek düzeyde C-reaktif protein, fibrinojen ve diğer inflamatuvar belirteçler bulunur. Proinflatuvar sitokinlerin sürekli ve yüksek seviyeleri kalıcı otoimmüniteye yol açar, MS'li kişilerde makrofajlar ve astrositler

gibi hücrelerde indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) formunun varlığı nedeniyle daha yüksek NO seviyeleri görülür(28). Yüksek NO seviyeleri mitokondriyal hasara, oligodendrosit nekrozuna ve aksonal dejenerasyona neden olarak aksonal iletimde bozulmaya, karbon monoksit (CO) nörotoksitesinin oluşumuna ve sonuç olarak doku oksijenlenmesini etkileyerek de demiyelinizasyona yol açabilir(29).

Ayrıca sigara içmek periferik B hücrelerinin ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin sayısını azaltır, antijen sunan hücreler tarafından sitokin üretimini azaltır ve serum immünoglobulinlerinin kan seviyelerini düşürür(29). Sigara dumanında bulunan NO ve CO, enflamatuar yanıtı artırır ve immün yanıt baskılanarak enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olur. Çalışmalarda immün sistemdeki bu değişiklikler, MS hastalarında viral solunum yolu enfeksiyonlarına karşı artan duyarlılığın tetiklenmesiyle nöks riskinin arttığı bilinmektedir. Çok sayıda çalışmadan elde edilen veriler MS'teki doku hasarının, sigara dumanı gibi risk faktörlerine maruz kaldıktan sonra genetik olarak duyarlı bireylerde gelişen bir veya daha fazla miyelin antijenine karşı anormal bir immün yanıtın kaynaklandığını göstermektedir(30). Bu nedenle, sigaranın bırakılması atipik immün yanıtların oluşumunu ve doku hasarını hafifletebilir(31)

Minerallerin rolü

MS gibi nörodejeneratif hastalıklarda patogeneze ile ilişkili birçok mineral teorisi olsa da, en yaygın olarak bağlantılı mineraller çinko (Zn), bakır (Cu), mangan (Mn) ve demirdir (Fe). Farklı mineral seviyeleri patogeneze bir etki spektrumuna sahiptir; düşük Zn seviyeleri ve yüksek Fe, Cu ve Mn seviyeleri inflamasyonun aktivatörü olarak hareket eder, oksidatif strese neden olur ve pro-inflamatuar olan nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ve aktivatör protein-1 yollarını içerir. Tüm bu olaylar mitokondriyal fonksiyona zarar vermenin yanı sıra çeşitli enzimlerin işlevini de etkileyerek hücre ölümüne neden olur. Zn eksikliği, Th1 hücrelerinin olgunlaşması için gerekli bir hormon olan serum timülinin işlevini azaltarak Th1 ve Th2 hücreleri arasında bir dengesizliğe neden olur. Th1 hücrelerinin işlevi, Th2 hücrelerinin işlevini etkilemeden kesintiye uğrar ve bu da bağışıklıktaki dengeyi değiştirir. Ayrıca, timustan CD4⁺ hücrelerinin üretimini engelleyen hücre aracılı immünitenin işlev bozukluğunun yanı sıra aktivitesinde de azalma vardır. Dahası, Zn eksikliği Th17'nin işlevini azaltarak MS'teki otoimmünite kısır döngüsünü hızlandırmaktan da sorumludur. Zn ayrıca hücre dışı matrisin yeniden yapılanmasından sorumlu multienzimlerde bir kofaktör ve gen transkripsiyonunun ana düzenleyicisi ve inflamasyonu

önleyen bir antioksidan olan miyelin bazik proteininde (MBP) önemli bir bileşenidir. Özellikle talamus ve striatum bölgelerinde artan Fe seviyeleri inflamasyona, mikrogial hücrelerin aktivasyonuna ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile reaktif nitrojen ürünlerinin (RNS) oluşumuna neden olur ve kan-beyin bariyerine zarar verir.

Benzer şekilde, Cu/Zn-süperoksit dismutaz, sitokrom c oksidaz, dopamin beta-hidroksilaz ve monoamin oksidazın enzimleri ile işbirliği içinde olan Cu, Fenton reaksiyonundan üretilen serbest radikallerin yönetiminde rol oynar. Sonuç olarak, Cu eksikliği beyindeki oligodendrositlerde enflamatuar hasara yol açar.

Mn bir eser element olarak her yerde bulunmasına rağmen, normal hücresel homeostaz için önemlidir. Mn toksisitesi, mikrogial hücrelerin aktivasyonu, serbest radikal salınımı, TNF-alfa, IL-6 ve transkripsiyon faktörü NF-kB'nin aktivasyonu ile inflammatuar bir dizi reaksiyona sebep olur.

MS'te mikrogial hücreler belirgin nöronal hasara yol açmadan önce aktive olurken, mikrogial hücrelerdeki NF-kB sinyal yolu da Mn'nin toksik etkilerinin artmasına neden olarak inflamasyonu güçlendirir.

Diğer Çevresel Faktörler

Hafif ila orta dereceli travmatik beyin yaralanmaları, S100B ve Glial fibriler asidik protein (GFAP) serum konsantrasyonlarının yükselmesi ve mikrokanamaların varlığı ile KBB geçirgenliğini geçici olarak artırır. Patofizyolojik mekanizmalar belirsizliğini korusa da, gençlik yıllarındaki travmatik beyin hasarı, multipl skleroz gelişme riskinin önemli ölçüde artmasıyla ilişkilidir(32).

Genç yetişkinlerde gece vardiyasında çalışma, multipl skleroz gelişme riskinde artışla ilişkilidir. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları multipl sklerozlu kişilerde sağlıklı kontrollere göre daha yaygındır(33). Uyku, KBB boyunca molekül trafiğini düzenler. Uyku döngüsü üzerine yapılan çalışmalarda hem nokturnal sıçanlarda hem de diurnal Drosophila böceğinde, dinlenme süresi boyunca ksenobiyotikler için KBB geçirgenliği artmıştır(34). Bu artan geçirgenliğe, beyin endotel hücrelerinin artan endositozu ve sirkadiyen ritim genleri tarafından kontrol edilen P-glikoprotein efluks pompasının azalan işlevi eşlik eder. Tersine, pompanın ve endositozun inhibisyonu, dolaşımdaki uykuda etkili moleküllerin sinyaller nedeniyle sineklerde uykuyu artırır(35). Uykudan mahrum bırakılan farelerde ise KBB

geçirgenliği ile astrositik aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinler artar, tight junction ekspresyonu azalır(36).

Multipl sklerozlu kişilerden alınan ve KBB endotel hücrelerine farklılaşan indüklenmiş pluripotent kök hücreler, benzer yaştaki sağlıklı donörlerden alınan kök hücrelere kıyasla daha yüksek geçirgenlik, azalmış efluks pompası aktivitesi ve CAM'lerin artan ekspresyonuna sahiptir. Bu nedenle saydığımız genetik ve epigenetik modifikasyonların MS'li kişilerde beyin endotel hücrelerinin işlev bozukluğuna neden olabileceğini düşündürmektedir(37).

Enfeksiyon

Multipl skleroz belirsiz bir antijenik uyaran ile otoimmün bir etiyolojiye sahip olduğuna inanılan demiyelinizan bir hastalıktır. Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkmasına ve genellikle asemptomatik seyretmesine rağmen, yüksek hijyen standartlarına sahip ülkelerde olduğu gibi, enfeksiyon başlangıcının genç yetişkinlik döneminde görülmesi, MS riskinde 32 kat artışla ilişkilendirilmektedir (38, 39). Etiyolojisinde varicella, rubella gibi virüs enfeksiyonlarının olduğuna dair bazı kanıtlar olsa da, bu hipotezi destekleyen önemli veriler bulunmamaktadır.

Epstein-Barr Virüsü (EBV)

EBV ile enfeksiyondan sonra MS gelişme riskinin bir çalışmada 32 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur(38). Ayrıca, daha sonra MS gelişen kişilerde EBV serokonversiyonundan sonra serum nörofilament hafif zincir konsantrasyonları artmıştır, bu da EBV'nin hastalığın başlangıcı için önemli bir nedensel faktör olduğunu düşündürmektedir. EBV, B lenfosit biyolojisi üzerindeki etkisine ek olarak, anoktamin-2 ve GlialCAM gibi SSS proteinlerinin moleküler benzerliği yoluyla multipl skleroz patobiyolojisine katkıda bulunabilir(40). MS tanılı 8746 hastanın alındığı bir çalışmada hastaların %14,6'sı nöroglia tarafından eksprese edilen bir iyon kanalı olan anoktamin-2 için seropozitif olduğu ve perivasküler glial hücrelerde eksprese edilen GlialCAM'e karşı artmış reaktivite (sağlıklı plazma donörlerine kıyasla) gösterdiği saptanmıştır(39). Nöroglial ve perivasküler hücreler KBB bütünlüğünü desteklediğinden, bu tür otoreaktif yanıtlar multipl sklerozlu kişilerde KBB işlevini doğrudan (immün aracılı nöroglial hasar yoluyla) ve dolaylı olarak (T-hücre etkisiyle) etkileyebilir. EBV viral partikülleri enfekte lökositlerin taşıyıcısı olarak KBB boyunca taşınabilir ve doğrudan insan beyin endotel hücrelerini enfekte

edebilir(41). EBV ile enfekte in-vitro insan beyin endotel hücreleri ICAM-1 ve CCL5'in upregülasyonunu ile lökositlerin enfekte beyin endotel hücrelerine adhezyonu artar, bu yolla lökosit migrasyonu ve Merkezi Sinir Sistemi(MSS) infiltrasyonu daha da artmış olur(21).

2.4. Multipl Skleroz'da Otoimmünite

Otoimmün hastalıklar klinik olarak çok heterojen olduğundan, otoimmün mekanizmaların patogenezi tanımlamak için anormal B ve T hücresi otoreaktivitesinin araştırılması gereklidir. Bu çerçevede otoimmün hastalıklarda klinik ve laboratuvar kriterleri tanımlamak önem taşır. Otoimmünite, hastalık belirti ve semptomlarının yokluğunda da ortaya çıkabilir; yalnızca anormal B ve/veya T hücresi otoreaktivitesi gösteren bazı bireylerde herhangi bir türde klinik bulgular gelişecektir. Bu nedenle otoimmün hastalığın aydınlatılması, yalnızca otoimmünite gelişiminin altında yatan süreçlerin değil, aynı zamanda karakteristik klinik bulgularla gerçek hastalığa geçişin de anlaşılmasını gerektirir. 'Otoimmünite' ve 'otoimmün hastalık' terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da, anlamları farklıdır. Bu durum hem araştırma hem de klinik bakımdan önemli bir konudur(42).

Bir otoimmün hastalık birçok farklı patolojik süreçten kaynaklanabilecek belirtilerle ortaya çıkabilir. Karakteristik serolojik bulguların yokluğunda, bir hastalığın etiyojisi açısından sınıflandırılması belirsiz olabilir ve 'inflamatuvar hastalık', 'immün aracılı hastalık' veya 'seronegatif otoimmünite' gibi spesifik olmayan terminolojiye yol açabilir. Otoantikorlar bulunduğunda, hastalık yeniden sınıflandırılabilir ve etiyojisi daha iyi belirlenebilir(43). Oto-antijenlere karşı antikorlar arasında miyelin oligodendrositler (MOG), Anti-NMDAR, Anti-GQ1b, Anti-Hu, GABA-A, farklı antijenler olarak miyelin basic proteini, miyelin ilişkili glikoprotein, alfa-B-kristallin ve alu tekrarları sayılabilir.

Otoimmünite vücutta ilgili patojenlerin değişen baskısından kaynaklanarak pro- ve anti-inflamatuvar yolların hassas dengesinde bir değişim yaratabilir(44).

Ayrıca, otoantikorlar patofizyolojide sadece bir unsur olabilir çünkü T hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar da inflamasyon ve doku hasarına aracılık edebilir.

Multipl skleroz otoimmünitesine baktığımızda; başlangıcındaki enflamasyon geçicidir ve aksonlarda kısmi demiyelinizasyon görülür. Bu kısmi miyelinli aksonlar impulsları iletmekte başarısız olur ve bu nöronların etkilediği ilgili bölgelerde semptomlara

neden olur. MS'in erken dönemleri genellikle hızla iyileşen fizyolojik yorgunluk ile karakterizedir. Bu impuls iletilerindeki gecikmeler ayrıca gözlerde artan hareketler ile ışık çakmalarına neden olurken, boyun veya omurga hareketleri ile elektriksel bir his olarak ortaya çıkar. Vücut sıcaklığının artması ise kısmen miyelinli aksonlardan impuls iletiminin başarısız olması nedeniyle semptomların daha ağır seyretmesine neden olur(45).MS'li bireylerde myelinli akson hasarına ikincil ileti gecikmelerinden kaynaklanan bu iki klinik durum Lhermitte ve Uhthoff fenomeni olarak adlandırılır.

2.4.1. Multipl Skleroz İmmünopatogenezi

Son yıllarda yürütülen deneysel ve klinik çalışmalar MS patogenezinin bilinenden çok daha karmaşık olduğunu ortaya koymaktadır. MS'te KBB fonksiyonunun bozulduğu 1960'lardan beri bilinen bir gerçektir. Genel inanış MS'in akut inflamatuvar lezyonlar ve KBB'nin yıkımıyla başladığı şeklindedir. Değişmez bir bulgu olarak MS lezyonlarının merkezinde kan damarlarının gözlenmesi de bu inancı desteklemektedir(46).

Multipl sklerozun erken evrelerinde ilk semptomlar görülmeye başladığında inflamatuvar KBB hasarına patojenik immün hücrelerin MSS'ye infiltrasyonu eşlik eder. MS'in ileri evrelerinde, nörovasküler bağlantıların düzensizliği gri madde atrofisiyle ilişkilidir. Beyin endotel hücrelerindeki hasar, MSS'ye zararlı patojenlerin geçişine yol açarak KBB boyunca sızıntıyı hızlandırır. Potansiyel gelecekteki terapötik yaklaşımlar, MS'li kişilerde KBB hasarını önlemeye ve KBB disfonksiyonunu onarmaya yardımcı olabilir.

Tüm MS fenotiplerinin patolojik ayırt edici özelliği, tipik olarak post-kapiller venüllerin etrafında bulunan ve KBB'nin bozulmasıyla karakterize edilen demiyelinizasyon alanları olan fokal plaklardır(21). KBB'nin bozulma mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır ancak yerleşik hücreler ve endotel hücreleri tarafından üretilen pro-enflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin (TNF, IL-1 β ve IL-6 gibi) doğrudan etkilerinin yanı sıra dolaylı sitokin bağımlı ve kemokin bağımlı lökosit aracılı hasara neden olarak miyelin kılıfına ve aksonlara zarar verdiği bilinmektedir(47).

2.4.2. Kan Beyin Bariyeri

Kan beyin bariyeri, özelleşmiş beyin endotel hücreleri tarafından oluşturulur ve MSS parankimini dolaşımdaki potansiyel patojenlerden korur. Bölgesel farklılıklar olmasına

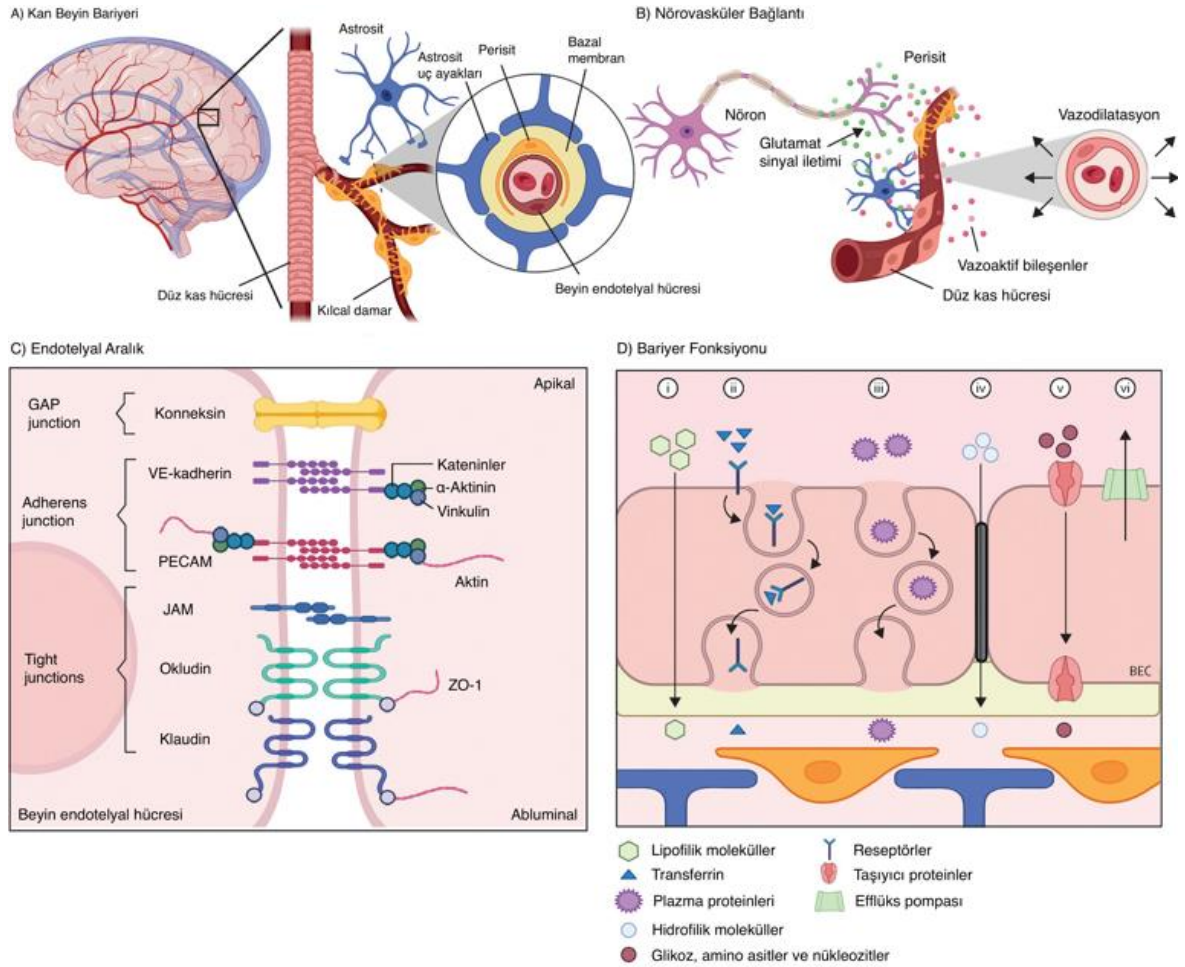
rağmen, spinal kordda da benzer bariyerler gözlenir. KBB, kan-spinal kord bariyeri, kan-bos bariyeri ve kan-leptomeningeal bariyer dahil olmak üzere kan-santral sinir sistemi bariyerlerinde, fizyolojik koşullar altında MSS'ye immün hücre girişi nadir gözlenir. Beyin ve periferik endotel hücreleri arasındaki farklılıkların yanı sıra MSS'deki karmaşık immünsürveyans birçok derlemenin konusu olmuştur(48). Beyin endotel hücreleri, MSS'de yerleşik hücrelerle birlikte, nörovasküler bağlantı adı verilen bir süreçte metabolik olarak aktif nöronlara besin ve oksijen sağlamak için serebral kan akışını düzenler(49). Nörovasküler ünitenin bir parçası olan KBB serebral homoeostazını kontrol eder ve nöronal aktivite için ideal bir ortam sağlar.

Multipl sklerozda nöroinflamasyon sırasında, genetik ve çevresel risk faktörleriyle KBB bütünlüğü ve işlevselliği etkilenir. Bu KBB aktivasyonunun yanı sıra oluşan BOS ve serum biyobelirteçleri hastalığın patobiyolojisini anlamamıza katkı sağlar.

Multipl skleroz atağını taklit eden deneysel otoimmün ensefalit (OE) fare modellerinde; KBB'nin işlev bozukluğu, beyin endotel hücrelerinin proinflamatuvar aktivasyonu ile bağlantılıdır. Bu aktivasyon, proinflamatuvar kemokinlerin salınımı ve hücre adhezyon moleküllerinin upregülasyonu ile karakterizedir(50). Serebral kan damarlarının hipertrofisine ve tight junction bağlantı moleküllerinin yüzey ekspresyonunun azalmasına yol açarak lökositlerin MSS'ye girmesiyle KBB bütünlüğünün bozulmuş olur(50). MS'li kişilerden alınan postmortem MSS örneklerinde, lökosit trafiği en çok postkapiller venüller etrafındaki perivasküler boşlukta gözlenir. Ayrıca, OE'li farelerde beyin endotel hücrelerinin transkripsiyonel profiline baktığımızda lökosit transkripsiyon genlerin upregüle olduğunu ve OE olmayan farelere kıyasla serebral homoeostaz ve anjiyogenez için gerekli olan KBB karakteristik genlerinin downregüle olduğunu görürüz(27).

Beyin endotel hücreleri hem MSS'de hem de periferik dolaşımın patolojileriyle temas eder ve bu nedenle çift yönlü nöbetçi olarak görev alır (Şekil 1). MSS'de beyin endotel hücreleri homoeostatik kemokinleri C-C motif ligand 19 (CCL19), CCL21 ve CXCL12'yi eksprese eder; ancak endotel hücreleri tarafından kemokin ekspresyonu OE modelinde değişmiştir ve MS'li kişilerin beyin lezyonlarında CCL19 ve CXCL12 genlerinde değişiklikler saptanmıştır(51). İnflamasyon sırasında, atipik kemokin reseptörü 1'in aktivasyonu, kemokinlerin beyin endoteli boyunca hareketine ve abluminal tarafa salınmasına aracılık eder, bu da KBB'de yüksek konsantrasyonlarda oluşturur ve periferik immün hücreleri çeker(52). CD4+ T-yardımcı hücreleri gibi lökositler çok sayıda sitokin

salgılar ve KBB bütünlüğünü bozabilir veya aksine bariyer işlevini destekleyebilir. Th17 hücreleri tarafından salgılanan interlökin 17 (IL-17), KBB'deki tight junction molekülü ekspresyonunu uyarır ve interferon γ (IFN γ) eksprese eden patojenik Th17 hücrelerinin infiltrasyona neden olur. Buna karşılık, Th17 lökositlerinin bir alt popülasyonu anti-enflamatuar kemokin IL-26 salgılayarak KBB'de claudin-5 ekspresyonunu artırır ve T-düzenleyici lenfositlerin toplanmasını ve söz konusu OE modelinin de iyileşmesini destekler(53).



Şekil 2.2. Yapısal ve fonksiyonel Kan Beyin Bariyeri ve Nörovasküler ünite(21)

Nöroinflamasyonun düzenlenmesinde merkezi rol oynayan CAM'ler: adiposit CAM; hücreler arası CAM (ICAM)-1; vasküler CAM (VCAM)-1; aktive lökosit CAM (ALCAM); melanoma CAM (MCAM); trombosit ve endotelial CAM (PECAM); ve dual immünoglobulin alanı içeren CAM (DICAM)(54-59).

Endotelial CAM'ler, immün hücrelerindeki ilgili reseptörleriyle etkileşime girdikten sonra, trans-endotelial immün ligandları arasındaki etkileşimler, immün hücrelerinin

kandan yakalanmasına ve bu hücrelerin enflamatuvar koşullarda beyin endotelinde tutulmasına aracılık eder. 2018 yılında yapılan bir çalışmada, beyin endotel hücreleri tarafından salgılanan hücre dışı matris proteini epidermal growth faktör benzeri protein 7'nin, MCAM ekspresyonunu ve MSS immün hücre infiltrasyonunu azaltarak OE modelinde faydalı özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir(60). DICAM, ensefalitojenik CD4+ Th17 hücre göçünün bir başka destekleyicisidir ve aktif relaps-remitting ve progresif multipl skleroz hastalarında upregüle olarak düzenlenmektedir. DICAM'ı hedefleyen bir monoklonal antikorun hem relapsing hem de progresif OE'i iyileştirdiği gösterilmiştir(54). Dolayısıyla, CAM'ler ve etkileşime giren hücreler MS tedavisinde yeni tedaviler için cazip hedeflerdir.

2.4.3. Multipl Skleroz'da İmmün Hücrelerin Rolü

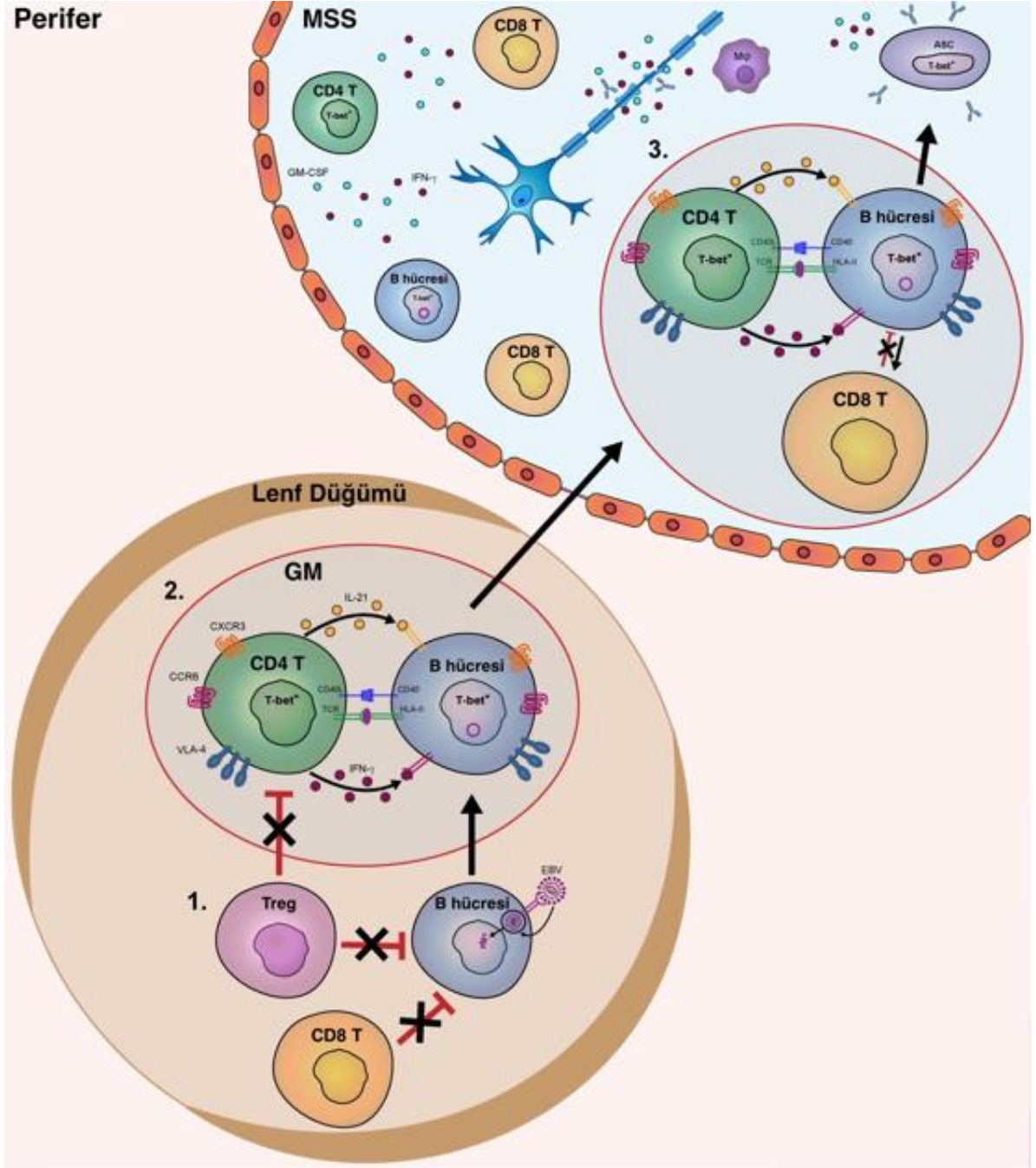
Tarihsel olarak MS öncelikle T hücreleri tarafından yönlendirilen bir hastalık olarak görülmüştür. Ancak anti-CD20 tedavisinin etkin kullanımı artık MS hastalarında B hücrelerinin de önemli bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu tedaviden elde edilen sonuçlar, MS fizyopatolojisindeki itici gücün B hücreleri tarafından antikor üretimi ve T hücrelerinin aktivasyonu olduğunu ortaya koymaktadır. Hem B hem de T hücre etkileşimlerinin MSS'e sızmaya ve lokal patolojiye neden olmaya nasıl teşvik ettiğine dair ana soru hala yanıtlanmayı beklemektedir. MS'in patogeneze büyük olasılıkla katkıda bulunan B ve T hücrelerini içeren temel patojenik olaylar;

- B hücrelerinin T hücresi aracılı kontrolden perifere kaışı,
- Sekonder lenf düğümlerinde patojenik B ve T hücrelerinin etkileşimi,
- MSS'de biriken B ve T hücrelerinin reaktivasyonudur.

Genetik varyantların ve viral tetikleyicilerin etkisiyle MS hastalarında MSS'yi infiltre eden lenfosit alt gruplarının; periferde antijen sunumu, sitokin üretimi ve ko-stimülatör olarak aldıkları görev patogeneze katkıda bulunan durumlardır(61).

B ve T hücreleri, istilacı patojenlere karşı optimal bir bağışıklık yanıtı oluşturmak için sekonder lenfoid organlarda yakın etkileşim içindedir. Folikül içinde, B hücreleri antijeni spesifik B-hücre reseptörü (BCR) aracılığıyla tanır, bu da T hücrelerinin internalizasyonu, işlenmesi ve sunulmasıyla sonuçlanır. Bu mekanizma, birbirini izleyen ve birbirine bağlı beş adımı içeren benzersiz ve sıkı bir şekilde koordine edilmiştir:

- B-hücre reseptör sinyali,
- aktin remodellingi,
- endozomal oluşum ve taşıma,
- HLA sınıf II sentezi ve özelleşmiş geç endozomlara taşınması,
- CD4⁺ Th hücrelerine sunum için antijen işleme ve HLA sınıf II moleküllerine yükleme (13, 14).



Şekil 2.3. B ve T hücre alt gruplarını içeren temel patojenik olayların modeli(61)

MSS ve Periferde Etkileşime Giren B ve T Hücre Alt Kümeleri

Şekil 2.3'te MS hastalığı aktivitesinde görevli B ve T hücre alt kümelerini içeren temel patojenik olayların modeli gösterilmiştir. Bu modelde MS hastalarında B ve T hücreleri, hastalık patogeneze katkıda bulunmak için periferde ve MSS'nde etkileşime girer. Sekonder lenfoid organlarda, MS hastalarındaki B-hücresi tolerans defektleri EBV ile enfekte B hücrelerinin CD8⁺ ve T düzenleyici (Treg) hücreler tarafından baskılanmaktan kaçmasına izin verir (→1 ile gösterilen). Daha sonra, bu aktive B hücreleri germinal merkezlere (GM) girer ve patojenik hafıza B hücrelerine farklılaşmak için foliküler Th hücreleri ile etkileşime girer. IFN- γ ve IL-21'in etkisi altında, B hücreleri T-bet eksprese eden hafıza hücrelerine dönüşür ve bunlar da Th17.1 gibi Th efektör hücrelerini aktive eder (→2). Bu alt kümeler, kemokin reseptörleri (CXCR3, CCR6), adezyon molekülleri (VLA-4) ve pro-enflamatuar sitokinlerin farklı ekspresyonu ile MS hastalarının MSS'ye sızmaya eğilimlidir. (→3) MSS içinde, IFN- γ ve GM-CSF üreten T hücreleri ve T-bet⁺ hafıza B hücreleri folikül benzeri yapılarda temas ederek klonal ekspansiyon inflamasyonu ve demiyelinizasyonu ile sonuçlanır. T-bet⁺ hafıza B hücreleri daha sonra plazmablast/plazma hücrelerine farklılaşarak çok sayıda potansiyel olarak zararlı antikörler (oligoklonal bantlar) salgılar.

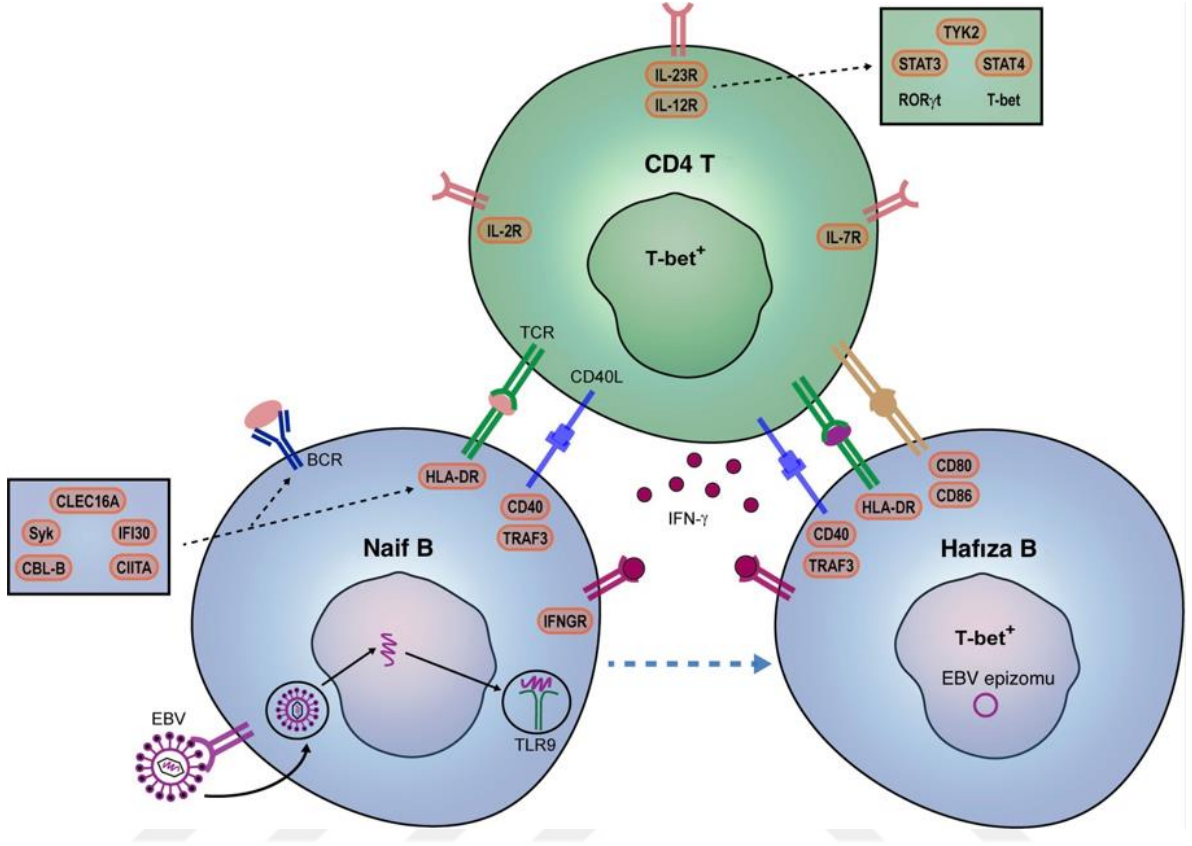
Th hücreleriyle etkileşimleri sayesinde, HLA/peptid sinyalinin gücüne göre yönetilen bir süreç olan germinal merkez bağımlı ve bağımsız hafıza B hücreleri oluşur (15). GM B hücreleri interlökin (IL)-21 üreten foliküler Th (T_{fh}) hücrelerine yanıt vererek sınıf değiştiren (Ig G⁺) alt kümelere veya antikör üreten plazmablast/plazma hücrelerine dönüşür (15, 16). Hafıza B hücreleri ise özellikle CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinin (CTL'ler) enfekte hücreyi öldürmesine yardımcı olan Th efektör alt kümelerini tetikler (17). MS'te olasılıkla B ve T hücreleri arasındaki bu çapraz iletişim bozulur ve sonuçta koruyucu immünite yerine patojenik immüniteye neden olur. Bu patojenik immünite durumu periferdeki naif oтореaktif B hücrelerinin seçimi sırasında başlamış olabilir.

Normalde, kemik iliğinde polireaktif antikörleri ifade eden B-hücre klonlarının çoğunun ortadan kaldırılmasından sonra (merkezi tolerans), hayatta kalan oтореaktif B hücreleri periferik tolerans kontrol noktaları tarafından kontrol altında tutulur (18). Diğer otoimmün hastalıkların çoğunun aksine, MS'te merkezi B-hücresi tolerans kontrol noktaları değil, yalnızca periferik tolerans kontrol noktaları kusurludur ve bu da kandaki naif polireaktif popülasyonların artmış frekanslarıyla örtüşmektedir (18-21). Nedeni tam olarak

bilinmemekle birlikte, patojenik B hücrelerinin periferik kontrolden kaçışı; kronik T hücresi uyarımı ve T hücresi internal defektleri ile ilişkili olabilir (Şekil 2).

Epstein-Barr virüsü, MS'te T-hücresi yanıtları açısından en kapsamlı şekilde araştırılan patojenlerden biridir. EBV'nin MS patogenezi nasıl etkileyebileceğine dair birçok teori öne sürülmüştür(62). Hipotezlerden biri, bu enfeksiyonun kronik doğası nedeniyle, B hücreleri tarafından sürekli antijen sunumunun işlevsel olarak bozulmuş, “tükenmiş” T hücrelerine yol açtığıdır(63). Bu, HLA ve diğer risk alellerinin etkisiyle birlikte, EBV ile enfekte (patojenik) B hücrelerinin uygunsuz T hücresi aracılı kontrolüyle sonuçlanabilir(64). EBV antijenleri, lenfositik koriomenenjit virüsü gibi diğer kalıcı viral enfeksiyonlarda görüldüğü gibi, recall antijenlerine efektör T hücresi yanıtlarını baskılayabilen IL-10 üreten CD4⁺ T düzenleyici hücreleri (Treg hücreleri) de indükleyebilir(65). Bununla birlikte, forkhead box P3 (FOXP3⁺) Treg'lerin de enfeksiyonları kontrol ettiği tanımlanmıştır, bu da ek T hücresi defektlerinin söz konusu olduğunu düşündürmektedir. Örneğin, MS hastalarında çoğalan Treg popülasyonları artmış interferon gama (IFN- γ) seviyeleri üretir, azalmış FOXP3 protein seviyelerini ifade ederek in vitro olarak hatalı supresör aktiviteye sahip olmuş olur(66). Bu durum sadece efektör T hücrelerinin daha az baskılanmasıyla değil, diğer otoimmün hastalıklarda tanımlandığı gibi patojenik B hücrelerinin uzaklaştırılmasında da bozuklukla birlikte görülür(67). Treg'lerin MS hastalarında B hücreleri üzerindeki doğrudan etkisi hala bilinmemektedir. Treg işlevi, bilinen iki MS risk lokusu olan IL2RA ve IL7RA'daki varyasyonla değişebilir(68). FOXP3 proteini, Treg'lerde IL-2 reseptörü (IL-2R) ve IL-7 reseptörü (IL-7R) ekspresyonu ile ilişkilidir(69). Bu durum, pro-enflamatuar CD4⁺ Th hücrelerini baskılayabilen ve MS nüksleri sırasında kanda azalan FOXP3⁻ ve IL-2R-eksprese eden CD8⁺ T hücrelerini bile etkileyebilir(70, 71).

Multipl Sklerozda Patojenik B ve TH Hücre Etkileşiminin Güç Merkezi Olarak Germinal Merkez



Şekil 2.4. MS hastalarında EBV ve genetik risk faktörlerinin patojenik B ve Th hücre gelişimine potansiyel katkısı(61)

Şekil 2.4'te MS hastalarında EBV ve genetik risk faktörlerinin patojenik B- ve Th- hücre gelişimine potansiyel katkısı gösterilmiştir. IFN- γ , farelerde otoreaktif B ve Th hücre etkileşiminde ve otoimmün germinal merkez oluşumunda kilit bir oyuncudur. MS'te, EBV enfeksiyonunun spesifik genetik risk varyantları ile birlikte GM'lerdeki B ve T hücreleri arasında IFN- γ aracılı etkileşimi teşvik ettiğini biliyoruz. EBV doğrudan naif B hücrelerini enfekte eder ve GM yanıtlarını taklit eder. EBV DNA'sı TLR7/9'a da bağlanabilir ve IFN- γ ile birlikte T-bet⁺ hafıza B hücrelerini indükler. Bunların etkileşimi ayrıca hem B hücresi-internal (IFN- γ duyarlılığı: IFNGR2; B hücresi reseptör-antijen alımı: CBLB, SYK, CLEC16A; HLA sınıf II yolu: CLEC16A, CIITA, IFI30; eş-stimülasyon: CD80, CD86) hem de Th hücresi-internal (yüzey reseptörleri: IL2RA, IL7RA, IL12RB1; alt akış molekülleri: TYK2, STAT3, STAT4) genetik risk varyantları tarafından uyarılabilir. IL12R/IL-23R kompleksleri, Th efektör hücrelerinde JAK2/STAT3-bağımlı ROR γ t ve TYK2/STAT4-bağımlı T-bet ekspresyonunu tetikler.

Patojenik Bellek B Hücrelerinin İndükleyicileri olarak Th Hücreleri Periferik tolerans kontrol noktalarından kaçtıktan sonra, naif B hücreleri GM'lerdeki Th hücreleri ile etkileşime girerek sonunda potansiyel olarak MS beynine sızabilen bellek popülasyonlarına dönüşür. Periferik efektör Th hücrelerinin MS hastalarında bu tür patojenik B hücrelerinin gelişimine nasıl aracılık ettiği hakkında çok az şey bilinmektedir. Otoimmün farelerin GM'lerinde, otoreaktif B hücreleri yüksek düzeyde IFN- γ üreten foliküler Th hücreleri tarafından tetiklenir(72). IFN- γ , CXC kemokin reseptörü 3'ü (CXCR3) yukarı yönde düzenleyen T-box transkripsiyon faktörü T-bet'in ekspresyonunu indükler, IgG sınıf değişimini ve murin B hücrelerinin antiviral duyarlılığının artmasını sağlar(73, 74). Yakın zamanda, MS hastalarından alınan B hücrelerinin tercihen MSS'ye transmigre olan CXCR3+ popülasyonlarına dönüştüğünü tespit edilmiştir(75). B hücrelerindeki IFN- γ reseptörü (IFNGR) ve akış molekülü sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT1) farelerde otoimmün GM oluşumunun ana belirleyicileridir(76).

Patojenik Bellek TH Hücrelerinin İndükleyicisi Olarak B Hücreleri

Periferik GM'ler içinde, T-bet eksprese eden hafıza B hücreleri senkronize şekilde IFN- γ üreten, MSS'ye sızan Th hücrelerini tetiklemek için ideal adaylardır (Şekil 3). Hem farelerde hem de insanlarda T-bet, B hücrelerinin antijen sunan hücre işlevini destekler. Bu durum, EBV enfeksiyonunun miyelin oligodendrosit glikoproteini (MOG) gibi antijenlerin B hücresi tarafından internal olarak işlenmesi ve sunulması üzerindeki etkisiyle ilişkili olabilir(77). MS hastalarında B hücrelerinin güçlü antijen sunan hücre işlevi, anti-CD20 tedavisinin etkili kullanımı ile daha da yansıtılmaktadır. Bu tedavi antikör serum seviyelerini etkilemez, ancak MS'te hem ex vivo hem de in vivo pro-inflamatuvar Th-hücre yanıtlarını önemli ölçüde azaltır(78). CD20'nin MS'li hastanın kanında IFN- γ ile indüklenebilir T-bet eksprese eden IgG+ B hücrelerinde zenginleştiği bulunmuştur(75) ve bu patojenik alt kümenin önemli bir terapötik hedef olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, HLA sınıf II moleküllerinin yanı sıra kostimülatör moleküllerdeki genetik değişiklikler de bu tür bellek B hücreleri tarafından Th hücresi aktivasyonunu artırabilir (şekil 3)

GM-CSF, MS'te Th hücreleri tarafından üretilen yeni bir pro-enflamatuvar sitokindir(79). Çalışmalarda yüksek düzeyde IFN- γ ve GM-CSF üreten, ancak düşük düzeyde IL-17 üreten ve Th17.1 olarak adlandırılan bir Th alt kümesinin, MS hastalarında erken hastalık aktivitesinin yönlendirilmesinde kilit bir rol oynadığını ortaya konmuştur(75). Th17.1 hücrelerinin oranları kanda azalmış ve hızlı başlangıçlı MS hastalarının BOS'unda

yüksek oranda bulunmaktadır. Ayrıca, natalizumaba (anti-VLA-4 mAb) klinik olarak yanıt veren MS hastalarının kanında klasik Th1 ve Th17 hücreleri değil Th17.1 hücreleri birikmiştir. Nedensel MS otoantijeni hala bilinmemekle birlikte, önceki çalışmalar EBV antijenlerinin B hücresi aracılı sunumunun en azından patojenik Th hücresi indüksiyonuna katkıda bulunduğunu öne sürmektedir(77). Yukarıda belirtildiği gibi, antiviral CD8+ sitotoksik T lenfositler (CTL)'ler kalıcı viral enfeksiyonlar sırasında tükenebilir. Normalde bu mekanizma, bu tür enfeksiyonları kontrol altında tutan sitotoksik CD4+ Th hücrelerinin varlığı ile telafi edilir(80). Bu tür Th popülasyonları MS progresyonu ile ilişkilendirilmiştir,(81) EBV enfeksiyonundan sonra da oluşarak yüksek düzeyde IFN- γ , IL-2, granzim B ve perforin üretir(82). Benzer şekilde, MS hastalarından alınan EBV ve miyelin reaktif Th hücreleri yüksek düzeyde IFN- γ ve IL-2 üretir ve miyelin peptitleri sunan bellek B hücrelerine güçlü yanıt verir(83). Bu çalışmalar, EBV ile enfekte B hücrelerinin, özellikle de T-bet eksprese edenlerin sitotoksik potansiyele sahip Th efektör hücrelerini aktive etmedeki rolünün MS'te daha fazla ilgiyi hak ettiğini göstermektedir(84).

Lokal Organizasyon ve Etki

Hem B hem de T hücreleri MS beyninin aktif beyaz cevher lezyonlarında birikir. Tanısal biyopsi çalışmalarında, T hücresi ağırlıklı enflamasyon, gözlenen tüm lezyon tiplerinin bir özelliğidir. Ayrıca post-mortem MS lezyonlarında, aktif demiyelinizasyon görülen T hücre sayılarında artış ile ilişkilidir. Otopsi çalışmalarında araştırıldığı üzere CD4+ Th hücreleri beyin lezyonlarında genel olarak CD8+ CTL'lerden sayıca daha fazla olsa da, MS'te yerel patolojinin tetikleyicileri olarak rolleri göz ardı edilmemelidir. Bu, aktif demiyelinizasyonlu beyaz cevher lezyonlarında CD4+ Th hücrelerinin zenginliği ile tutarlıdır(85). Aktif olmayan lezyon bölgelerinde de çok sayıda CD4+ Th hücresi görülmüştür, bu da bu hücrelerin lezyon oluşumunun erken aşamalarında yer aldığını düşündürmektedir (86). Ek olarak, CD8+ CTL'lerin aksine, beyinle ilişkili CD4+ Th-hücre klonotiplerinin MS kanında azaldığı, bunun da MSS'te klonal ekspansiyona işaret ettiği gösterilmiştir(87). MS hastalarında otolog hematopoetik kök hücre naklinden sonra rekonstitüsyon sonrasında baskın Th-hücre klonları ve CD8+ T hücreleri tespit edilmemiştir(88). İlginç bir şekilde, T-hücre klonları, BOS ve anatomik olarak ayrılmış beyin lezyonları da dahil olmak üzere, hastanın MSS kompartmanları arasında paylaşılmaktadır (87). Bu durum, beyne sızan T hücrelerinin otoantijenlere karşı benzer reaktiviteye sahip olduğunu düşündürmektedir.

Relapsing Remitting Multipl Skleroz tanılı hastaların postmortem değerlendirmelerinde, B hücreleri aktif beyaz cevher lezyonlarıyla ilişkili olarak ağırlıklı olarak perivasküler alanda bulunabilir(85). T-bet+ B hücreleri de dahil olmak üzere bu perivasküler B hücrelerinin rolü, MS patolojisine neden olmak üzere pro-inflamatuvar CD4+ ve CD8+ T hücrelerini yeniden aktive etmektir (Şekil 1). Meninksler de dahil olmak üzere MS hastalarının farklı MSS kompartmanlarında B-hücre klonları bulunmuştur(89). Meninksler içinde, kortikal lezyonların yanında lokalize olan ve MS'te ilerleyici nörolojik fonksiyon kaybına aracılık eden B ve T hücrelerinden zengin folikül benzeri yapılar bulunmuştur(89). İlginç bir şekilde, MS beyin infiltre eden lenfositler, foliküler T ve B hücre yanıtlarını yönlendiren sitokin olan IL-21'i ifade eder(90). Ayrıca, B hücrelerinin IFN- γ ile tetiklenmesi otoimmün farelerde ektopik folikül oluşumunu teşvik eder(90), bu da MSS'de gözlenen yapıların IFN- γ üreten T hücreleri ile etkileşime giren B hücreleri tarafından indüklendiğini düşündürmektedir.

Sitokinler MS hastalarında patojenik lenfositlerin göçüne ve organizasyonuna aracılık etmenin yanı sıra, ilgili efektör moleküllerdir. Th hücreleri tarafından IFN- γ üretimi de MSS'de demiyelinizan lezyonların varlığı ile ilişkilidir(91, 92). IFN- γ ve GM-CSF, mikroglia ve infiltre makrofajları aktive ederek oligodendrositlere zarar verebilir(93). B hücrelerinde ise, TNF- α , IL-6 ve GM-CSF üretiminde artış bulunmuştur(94). Meningeal foliküllerdeki IFN- γ üreten Th hücreleri tarafından yeniden aktive edilmelerinin ardından, T-bet+ bellek B hücrelerinin hızla antikor üreten plazmablastlara/plazma hücrelerine dönüştüğü düşünülebilir (Şekil 1). IFN- γ ile indüklenen GM oluşumu lupus farelerinde otoantikor üretimini teşvik eder(72). MS'te klinik olarak etkili anti-CD20 tedavilerinin plazmablast/plazma hücrelerini değil B hücrelerini hedef alması ve MS BOS'unda oligoklonal bantların bolluğu, B hücrelerinin antikor salgılayan hücrelere lokal olarak farklılaşmasını desteklemektedir(95). Lokal T-bet eksprese eden plazmablastlar/plazma hücreleri tarafından salgılanan IgG'nin MS beyinde yüksek oranda reaktif olduğu düşünülmektedir(96), ancak bu tür antikorların (oto)antijen spesifikliği ve patojenitesi ile efektör moleküller olarak MS patolojisine katkıları MS'te belirsizliğini korumaktadır.

Multipl skleroz patolojisi için çeşitli antijenik hedefler önerilmiştir. En yoğun çalışılan antijenlerden biri olan miyelinin yanı sıra, EBV antijenleri de önemli adaylar olarak kabul edilmektedir. EBNA-1 spesifik IgG antikorları erken hastalık aktivitesi için öngörücüdür ve MS hastalarının BOS'unda mevcuttur(97). Bazı çalışmalar ektopik

meningeal foliküllerdeki reaktif B hücrelerinin(98) miyelin ve EBNA-1 spesifik Th hücrelerini aktive etmek için EBV peptidlerini çapraz olarak sunduğunu öne sürmektedir(99). EBV'nin beyinde mi tespit edildiği yoksa yalnızca periferde mi tanındığı ve bunun lokal patolojiye nasıl katkıda bulunduğu halen alanda yoğun bir tartışma konusudur(100). Miyelin ve EBNA-1 e ek olarak, sperm ilişkili antijen 16 [SPAG16], nörofilament hafif zincir, RAS guanil salgılayan protein 2 [RASGRP2], αB-kristalin ve GDP-1-fukoz sentaz gibi lokal olarak üretilen IgG ve infiltre eden T hücrelerinin diğer antijenik hedefleri olarak bilinmektedir(101).

Sonuç olarak MS İmmünolojisinde;

B ve T hücre etkileşim mekanizmaları ve potansiyel tetikleyicileri iyi anlamak önemlidir. Periferik B hücreleri, kronik süreçte azalan ve genetik olarak hasarlı düzenleyici T hücreleri tarafından bozulmuş kontrolün bir sonucu olarak tolerans kontrol noktalarından kaçmaktadır. Daha sonra, B hücreleri lenfoid organların germinal merkezlerinde IFN-γ üreten efektör Th hücreleri ile etkileşime girerek ileri beslenme gösteren bir döngü oluşturur ve bunun ardından yüksek patojenik alt kümeler kan-MSS bariyerlerini aşar. İnfiltrate olan CD8+ CTL'ler ile birlikte MS patolojisine neden olmak üzere lokal olarak reaktif olur. Kesin kanıtlar hala eksik olsa da, bu patojenik olaylara muhtemelen EBV gibi kalıcı enfeksiyonlar ve genetik risk varyantları arasındaki etkileşim aracılık etmektedir. Bu faktörler birlikte, B ve T hücre alt kümelerinin seçimini, farklılaşmasını ve patojenik özelliklerini değiştirebilir. Son çalışmalarda edinilen izlenimlere göre enfeksiyonların ve genetik yükün MSS'ye sızma potansiyelini ve bu tür alt kümelerin antijen özgüllüğünü nasıl tanımladığına dair daha derinlemesine içgörüler yakın gelecekte atılacak bir sonraki adım olmalıdır. Sonuç olarak MS'in patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi yeni tedavilerin geliştirilmesi açısından çok önemlidir. Yeni veriler, hem hastalığın hedef aldığı yapıları, hem efektör immün mekanizmaları daha iyi anlamamızı sağlayacak, hastalığın farklı dönemleri için tedavi alternatifleri ortaya konmasına yardımcı olacaktır.

2.5. Multipl Skleroz Patolojisi

Multipl skleroz, MSS'de inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal hasar ve aksonal kayıp ile birlikte oluşan plakları ifade eder. Bu plaklar beyin ve spinal kordda, esas olarak periventriküler beyaz cevherde, optik sinir ve traktuslarda, korpus kallozumda, serebellar pedinküllerde, spinal kord ve beyin sapı subpial bölgesinde ve aynı zamanda gri maddede

bulunur(102). MS'in tüm formlarında görülürler ancak zaman içinde nicelik ve nitelik olarak değişiklik gösterirler. Relapsing remitting seyir ile progresif formları arasında demiyelinizasyon ve oligodendrosit patolojisinin yapısı ve immünopatolojik paternlerinde derin bir heterojenlik gösterirler(103).

Relapsing remitting seyrin erken aşamalarında patoloji; demiyelinizasyon ve değişken derecede aksonal kayıp ve reaktif gliosis ile belirgindir(104). Relapsing dönem genel olarak demiyelinize aksonlar, azalmış oligodendrosit sayısı, gliosis ile astrosit proliferasyonu, transekte aksonlar ve perivenüler ve parankimal lenfosit ve makrofaj infiltratları içeren fokal inflamatuvar plaklarla karakterizeyken, progresif seyirde MS, yaygın gri ve beyaz madde atrofisi baskındır ve plak sınırlarında düşük dereceli inflamasyon ve mikrogliyal aktivasyon ile plak dışında normal görünen beyaz maddenin yaygın hasarı ile karakterizedir(105). Bu seyir sırasında meydana gelen inflamasyon, mikrogliyal aktivasyon, aksonal ve miyelin hasarını sekonder demiyelinizasyon takip eder(106). Genel olarak, MS'in primer veya sekonder progresif seyri ile başvuran hastalarda hasarlanan doku paternleri homojendir. Seyir sırasında oligodendrosit kaybı, ilgili aksonların dejenerasyonu, astrositik gliosis ve demiyelinizasyon görülür(107). MS'in farklı formlarıyla ilişkili demiyelinizasyon ve ardından gelen nörodejenerasyon, adaptif ve doğuştan gelen bağışıklığın çeşitli bileşenlerini içerir(108). Miyelin kılıfları, aktive makrofajlar ve mikrogliya tarafından salınan sitotoksik sitokinler, reaktif oksijen veya nitrik oksit türleri gibi nonspesifik ürünlere karşı özellikle savunmasızdır(109). Bununla birlikte, demiyelinizasyonun en yaygın gözlemlenen paternleri antikor ve kompleman ile ilişkili değişikliklerin yanı sıra hipoksi benzeri doku hasarıdır; demiyelinizasyonun başlangıcı distal oligodendrosit süreçlerinin dejenerasyonuna ve apoptozuna bağlanırken, astrositlerin polarite kaybı perivasküler glia limitansın yapısal organizasyonunun bozulmasına yol açar(110).

Lucchinetti ve arkadaşları, zamansal temelli bir sistemin yanı sıra, lezyonlardaki lökosit belirteçleri, miyelin proteinleri, immünoglobulin ve kompleman paternine dayanarak çeşitli lezyon tiplerini tanımlamıştır(111). Otopside veya biyopside elde edilen 83 patolojik örnekten, aktif demiyelinizan lezyonların immünolojik ve patolojik özelliklerinin dört farklı paterni ayırt edilmiştir,

Patern I, T hücresi ve makrofaj inflamatuvar içeriğinin baskınlığı ile karakterize edilir;

Patern II, T hücresi ve makrofaj infiltrasyonu ile birlikte makrofajlar içinde immünoglobulin birikimi ve miyelin yıkım ürünleri ile karakterize edilir;

Patern III, lezyonun aktif kenarında belirgin oligodendrosit kaybı ve miyelinle ilişkili glikoprotein (MAG) tercihli kaybı ile ayırt edilir;

Patern IV ise oligodendrosit distrofisi ve remiyelinizasyon veya gölge plakların yokluğu ile karakterize edilir. Patern II ve III en yaygın olanlarıdır. Daha da önemlisi, bu farklı paternler aynı hastadan alınan örneklerde tutarlı bir şekilde gözlemlenmiş, ancak hastalar arasında farklılık göstermiştir. Yazarlar, beyin biyopsisi yapılan hastalarda yapılan klinik bir çalışmanın sonuçlarına dayanarak, plazma değişiminden sonra hastadaki iyileşmeyi MS patolojik özelliklerinin farklı paternlerinin göstergesi olduğu hipotezini ortaya koymuşlardır.(112)

Klasik olarak MS, diğer T hücresi alt kümeleri, B hücreleri veya plazma hücrelerine kıyasla CD8+ hücrelerinin baskın olduğu T hücresi aracılı bir otoimmün bozukluk olarak kabul edilir. Bu hastalığın esas olarak CD8+ T hücreleri ve CD4+ T hücrelerinden oluşan enflamatuvar kaynaklı lezyonlarda başladığına ve mikroglia/makrofajları aktive ettiğine inanılmaktadır(113).

CD4+ T hücresi yanıtlarını kısıtlayan baskılanmayla aksonal patoloji ile birlikte lokalize olduğu bildirilen CD8+ T hücrelerinin dokuya zarar verici rolünün kanıtları gözlemlenmiştir(114). Gerçekten de, CD8+ T hücrelerinin hedef hücrelerle spesifik etkileşimi, nöronlarda ve MHC-I molekülünde yalnızca proinflamatuvar sitokinler IFN- γ veya TNF- α gibi güçlü tehlike sinyallerine yanıt olarak sıkı bir şekilde düzenlenen MHC-I ekspresyonunu gerektirir(115).

2.6. Multipl Skleroz'da ve Klinik Seyir

2.6.1 Multipl Skleroz Prodromu ve Radyolojik İzole Sendrom

Son 5 yılda, MS prodromunu tanımlamaya yönelik artan ilgi, multipl skleroz başlangıcını gösterebilecek erken belirti ve semptomların daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır(116). Kanada ve Birleşik Krallık merkezli iki ayrı çalışmada multipl skleroz tanılı bireylerden elde edilen retrospektif veriler, MS'i olmayan kişilere kıyasla, MS tanısından

önce hastaneye yatış, doktor başvurusu ve reçete oranlarının giderek arttığını tespit etmiştir. Çoğu ziyaretin gastrointestinal ve üriner sistemle ilgili spesifik olmayan semptomlara, anksiyeteye, depresyona, yorgunluğa, uykusuzluğa ve ağrıya atfedildiğini göstermiştir. Bu eğilimlerin, MS'li genç erişkin(<40 yaş) ve ileri erişkin dönemlerde (≥40 yaş) eşit olduğu sonucuna ulaşılmıştır (117, 118). MS'in prodromal aşaması yalnızca retrospektif, popülasyon temelli çalışmalarda araştırılmıştır. Prospektif, bireysel düzeyde çalışmaların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Multipl skleroz prodromuna kıyasla, MS kliniğiyle ilişkisiz endikasyonlar için görüntülenen bireylerde manyetik rezonans görüntüleme(MRG)'de karakteristik MS lezyonlarının varlığı radyolojik izole sendrom olarak tanımlanmıştır(119). Meta-analizler, sağlıklı bireylerin yaklaşık %0,06'sının kesin demiyelinizasyon göstereceğini belirlemiştir(120). Radyolojik izole sendrom prevalansı, multipl sklerozlu kişilerin asemptomatik aile üyeleri arasında artmaktadır ve McDonald tanı kriterlerinin birincil nörogörüntüleme sonucu olan uzayda yayılımı %8'e kadar karşılamaktadır(121). Radyolojik izole sendromu olan kişilerde kontrol grubuna göre baş ağrısı prevalansında artış, daha fazla kognitif bozukluk veya daha yavaş el becerisi (veya bunların kombinasyonu) görülebilir(122). 5 yıl içinde, radyolojik izole sendromu olan kişilerin %20-50'sinde klinik bir demiyelinizan olay görülecek ve daha sonra multipl skleroz tanısı konacak az sayıda kişi ise tamamen ilerleyici bir fenotip sergileyecektir(123). Artan lezyonlar, spinal kord lezyonları ve 37 yaşından genç olmak multipl skleroza hızlı geçişle ilişkilidir(124). Tedavinin multipl skleroza geçişi önlemedeki rolü şu anda belirsizdir ve birçok çalışma devam etmektedir. Örneğin bir çalışmada radyolojik izole sendromda dimetil fumarat ile tedavi, plaseboya kıyasla ilk klinik demiyelinizan atak riskinde %82 oranında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır(125).

2.7. Multipl Skleroz Tanısı

Önceki yılların Mc Donald kriterleri ile karşılaştırıldığında, 2017 McDonald tanı kriterleri klinik, görüntüleme, BOS ve serum göstergelerine dayanarak multipl skleroz tanısında daha iyi doğruluk sağlar. Alternatif tanıları dışlamak ve altta yatan patolojinin uzay ve zamanda yayılmasını destekleyen temel tanı yönlerini belirlemek için nörolojik ve radyolojik uzmanlık gereklidir(Tablo 2.1)(126). Uzayda yayılma, MSS içinde dört ayrı anatomik bölgede (periventriküler beyin bölgesi, kortikal veya juxtacortical beyin bölgesi, infratentorial beyin bölgesi veya omurilik) lezyonların gelişimini tanımlar ve bu nedenle

multifokal bir MSS sürecini gösterir. Uzayda yayılma, MSS'nin dört alanından en az ikisinde multipl sklerozun karakteristiği olan bir veya daha fazla T2 hiperintens lezyonla gösterilebilir. Kriterler, bir veya daha fazla periventriküler lezyonun varlığının tanı için yeterli olduğunu önermesine rağmen, bu öneri 50 yaşından büyük veya vasküler risk öyküsü olan bireylerde dikkatlice uygulanmalıdır. Zaman içinde yayılma, zaman içinde yeni MSS lezyonlarının gelişmesini veya ortaya çıkmasını tanımlar. Zaman içinde yayılma, herhangi bir zamanda gadolinyum-geliştiren ve geliştirmeyen lezyonların eş zamanlı varlığıyla veya takip MRG'sinde, başlangıç taramasına referansla, başlangıç MRG zamanlamasından bağımsız olarak yeni bir T2-hiperintens veya gadolinyum tutan lezyonla gösterilebilir.

Tablo 2.1. 2017 Revize McDONALD Kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok ^a
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥ 2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile uzaysal yayılımın gösterilmesi
1	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamansal yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile uzaysal 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 (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon • Spinal kordda ≥ 2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

a : Uzaysal ve zamansal yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanımlar göz önünde bulundurulmalıdır.

b : Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

c : MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2 'sinde ≥ 1 lezyon olması.

d : MRG'de zamansal yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması. e : BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer. MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

2017 kriterlerine yapılan yeni eklemeler, uzay ve zamanda yayılımı göstermek için semptomatik ve asemptomatik beyin ve spinal kord MRG lezyonlarının her ikisinin de dahil edilmesi ve ikinci bir klinik olay veya MR aktivitesi yerine serebrospinal sıvıya özgü

oligoklonal bantların kullanılmasıdır. Optik nörit(ON) öyküsü olmadan MRG, görsel uyarılmış potansiyeller veya optik koherens tomografisi ile tespit edilen optik sinir lezyonlarının dahil edilmesi, uzay ve zamanda yayılımın gösterilmesi için ek bir değer sağlamaz. Ancak 2021'de yayınlanan veriler, görsel uyarılmış potansiyellerle tespit edilen optik sinir lezyonlarının, özellikle akut ON ile sunulan MS'li kişilerde kullanıldığında, mevcut kriterlerin duyarlılığını ve doğruluğunu artırabileceğini öne sürmüştür(127). Orbitaların edinimi ve analizi ile ilgili MRG standardizasyonu, kriterlerin gelecekteki revizyonlarında optik sinirlerin beşinci anatomik bölge olarak dahil edilmesine izin verebilir; Bu tür revizyonlar ayrıca multipl skleroza özgü MRG özelliklerinin (örneğin, merkezi ven işareti, paramagnetik kenar lezyonları, yavaşça genişleyen lezyonlar veya sıvı biyobelirteçleri (örneğin, NF-L)) potansiyel olarak eklenmesini de tartışabilir.

2021'de, üç büyük MS organizasyonunun (Multipl Sklerozda Manyetik Rezonans Görüntüleme, Multipl Skleroz Merkezleri Konsorsiyumu ve Multipl Sklerozda Kuzey Amerika Görüntüleme Kooperatifi) bir fikir birliği raporu, MS tanısı, prognozu ve tedavi takibi için MRG'nin nasıl ve ne zaman kullanılacağına dair güncellenmiş öneriler sağladı(128). Gadolinyum bazlı kontrast maddelerinin MSS birikimiyle ilgili endişelere rağmen, kontrast uygulaması zaman içinde yayılmayı ve ayırıcı tanıyı belirlemede önemli olmaya devam etmektedir. Fikir birliği raporu, gelecekteki hastalık aktivitesini, prognozu ve potansiyel olarak gelecekteki sakatlık ilerlemesini tahmin etme kabiliyetleri nedeniyle gadolinyum bazlı kontrast maddelerinin kullanımını ve tanı sürecinde kontrast arttırıcı lezyonların tespitini şiddetle önermektedir. Ayrıca, gadolinyum bazlı kontrast maddelerinin hastalık modifiye edici tedaviye(DMT) başlamadan veya değiştirmeden önce hastalık aktivitesini yakalamak için bir izleme aracı olarak kullanılması önerilir(128). Ancak, gadolinyum bazlı kontrast maddeler rutin MRG izlemesi için önerilmez, özellikle de nüksüz seyreden kişilerde, çünkü subklinik hastalık aktivitesi yeni T2 lezyonlarının tespiti yoluyla değerlendirilebilir. Kortikal lezyonları tespit etme yeteneği literatürde tartışmalı olmasına rağmen, 2017 McDonald revizyonu uzayda yayılmayı belirlerken kortikal lezyonların dikkate alınmasına izin vermektedir. Omurilik, McDonald kriterlerinde uzayda yayılma kriterlerini karşılayabilen dört anatomik bölgeden biri olduğundan ve ayırıcı tanıda çok önemli olduğundan, standart MRG protokolü en az iki sagittal kord dizisinin kullanılmasını önermektedir.

2.7.1. Multipl Skleroz Ayırıcı Tanı

Erken MS'in nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif doğası, klinik veya nörolojik özelliklerin, MRG sonuçlarının, kan ve BOS bulgularının dikkatli bir şekilde incelenmesi ve toplu yorumlanması yoluyla diğer nöroinflamatuvar bozukluklardan ayırt edilmelidir(129). McDonald tanı kriterlerinin uygunsuz kullanımı, tipik MS demiyelinizan klinik olaylarının yokluğu ve MRG anormalliklerine aşırı güvenilmesi, MS yanlış tanısına yol açabilir. Atipik ve zorlu vakalarda multipl skleroz yanlış tanısının önlenmesine yönelik öneriler belirlenmiştir(129, 130).

Ayırıcı Tanı (TND-MS Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2018)

MS ilişkili SSS'nin idiyopatik enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları ve MS varyantları

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM),

NMO spektrum hastalıkları (NMOSD),

Myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikoru ile ilişkili demiyelinizan hastalıklar,

Diğer (atipik SSS'yi enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları),

Tümeftaktif MS,

Balo'nun konsantrik sklerozu,

Akut MS (Marburg tip MS). MS ile karışabilecek SSS'de demiyelinizasyona neden olan diğer hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır Primer/sekonder enflamatuvar vasküler hastalıklar;

Primer SSS vaskülit,

Sistemik kolajen/vasküler hastalıklar,

Sistemik lupus eritematozus,

Antifosfolipid antikor sendromu,

Primer Sjögren sendromu,

Behçet hastalığı,

Susac sendromu,

CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) Non-enflamatuvar vasküler hastalıklar,

CADASIL (serebral otozomal dominant subkortikal iskemik lezyonlar).

Hereditör hastalıklar; Lökodistrofiler;

Adrenolökodistrofi,

Metakromatik lökodistrofi,

Globoid (Krabbe) lökodistrofi,

Erişkin başlangıçlı dominant lökodistrofi,

Hereditör erişkin başlangıçlı Alexander hastalığı.

Enfeksiyöz hastalıklar;
Tokso plazmoz,
Tüberküloz,
Lyme,
Progresif multifokal lökoensefelo pati,
HIV.
Granülomatoz hastalıklar;
Sarkoidoz.
Neoplastik/lenfoproliferatif hastalıklar;
SSS tümörleri ve metaztatik tümörler,
Primer SSS lenfoması.
Paraneoplastik hastalıklar;
Mitokondriyal hastalıklar;
Nütrisyonel hastalıklar;
Vitamin B12 eksikliği.
MS ile ilişkili SSS'nin idiyopatik enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları ve MS varyantları Akut Dissemine Ensefalomyelit:
ADEM'in tekrarlayan formları;
Multifazik ADEM (MADEM):
ADEM-ON
ADEM-NMOSD

2.8. Multipl Skleroz'da Klinik Fenotipler

Relapsing-remitting, sekonder progresif veya primer progresif hastalığın fenotip sınıflandırması, MS tanısı sırasında geçici olarak ele alınmalı, her değerlendirmede, MRG'da relapsların veya yeni lezyonların (aktif hastalık) oluşumu ile nörolojik durumun stabilitesi veya ilerlemesi değerlendirilmelidir(130). Geleneksel olarak, MS'li kişilerin %85'ine kadarı başlangıçta tek, genellikle monofokal, demiyelinizan bir atakla ortaya çıkar ve ilk semptom başlangıcında klinik izole sendrom olarak sınıflandırılan tanı kriterlerini tam olarak karşılamayabilir(131). Bu kişilerin çoğunluğu kesin MS tanısına geçiş yapsa da, küçük bir kısmı ikinci bir demiyelinizan atak geçirmeyecek ve klinik olarak stabil kalacaktır. MS'e geçiş olasılığını artıran risk faktörleri arasında T2 lezyonlarının sayısı (düşük risk için 0, orta risk için 1-9 veya yüksek risk için ≥ 10 lezyon), lezyon yeri (örn. infratentorial) ve BOS oligoklonal bantlarının varlığı yer alır(132). 2017 McDonald kriterlerinin daha yüksek

duyarlılığı, 2010 McDonald versiyonundan daha erken multipl skleroz tanısı konulmasına ve uygun DMT'lerin daha erken başlatılmasına olanak tanır(133, 134).

Multipl sklerozlu çoğu kişi, göreceli klinik stabilite (yani remisyonlar) ile ayrılan akut nörolojik işlev bozukluğunun (yani relapslar) dönüşümlü dönemleriyle karakterize, RRMS fenotipi ile ortaya çıkar. Relapslar, en az 24 saat süren ve devam eden enfeksiyonlar veya metabolik dengesizlik gibi karıştırıcı faktörlere bağlanamayan motor güçsüzlük, duysal eksiklikler, denge kaybı, görme kaybı veya çift görme gibi yeni nörolojik semptomların varlığı olarak tanımlanır. Hastalığın aktivitesi MS'li kişilerde değişiklik gösterir ve genellikle klinik relapsların sıklığı veya MRG'de kontrast tutan veya yeni (veya yakın zamanda büyüyen) T2 lezyonların varlığı ile ölçülür. Çalışmalar, inflamatuvar aktivitenin tipik olarak yılda ortalama bir relaps ile ortaya çıkacağını ve yaşa bağlı olarak belirgin bir azalma göstereceğini ileri sürmektedir(135). Pediatrik başlangıçlı MS'teki relaps oranı, erişkin başlangıçlı MS'den hastalığın ileri evreleriyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksektir(136). İleri evrelerde teşhis konulup tedavi edilmezse, MS'i olan kişilerin çoğunda kronik bir sakatlık olacak ve bunların yarısına kadarı teşhisten 15 yıl sonra sekonder progresif multipl skleroza (SPMS) geçecektir. Progresyon, relaps ilişkili kötüleşmelerle ilgili olabilse de, uzun vadeli kötüleşme esas olarak sinsi hastalık aktivitesi olmayan progresyon (yani, relaps aktivitesinden bağımsız progresyon) ile bağlantılıdır. Sakatlık progresyonu genellikle relapsing-remitting multipl sklerozun erken evresinde bile ortaya çıkan artmış bir beyin atrofisi oranıyla birlikte görülür(137). Uzun vadeli sakatlık progresyonu, relaps sıklığı veya sözde hastalık aktivitesine dair kanıt olmaması ile tahmin edilemez(138). Oligoklonal bantların varlığı, daha fazla T2 lezyonu ve ileri yaş, nüks aktivitesinden bağımsız olarak sakatlık ilerlemesi riskinin daha yüksek olması, Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği'nde (EDSS) daha dik artış ve 6,0 EDSS (tek taraflı yürüme desteğine ihtiyaç) gibi büyük sakatlık sonuçlarına ulaşma ile ilişkilidir(139). Dahası, daha yüksek spinal kord lezyon yükü, atrofi ve kortikal hacim kaybı da hastalığın kötüleşmesi ve büyük sakatlık kilometre taşlarına daha hızlı ilerleme ile ilişkilidir(140). Ancak, son 30 yılda, RRMS'li kişilerin daha öncekine göre (yaklaşık %50) önemli ölçüde daha küçük bir oranı (%15-20) ilerleyici hastalık aşamasına geçtiği gösterilmiştir. Hastalığın doğal seyrindeki bu değişiklik, hastalığın daha erken teşhis edilmesine, DMT'lerin daha erken başlatılmasına ve diğer yaşa bağlı komorbiditelerin yönetiminde genel iyileştirmelere atfedilmiştir(137).

Sekonder progresif multipl skleroz fenotipi tipik olarak şu dönemlerle karakterize edilir; akut inflamasyonun klinik veya radyolojik kanıtı olmaksızın ortaya çıkan dizabilite kötüleşmesi, ancak üst üste binen klinik nöksler ve yeni fokal MRG aktivitesi(aktif sekonder progresif multipl skleroz). Progresif fenotipe geçiş, tipik olarak kronik kötüleşmenin başlangıcından yıllar sonra görülür. Dalgalanan semptomlar, yaşa bağılı işlevsel düşüş ve hastalığın bu evresi için birkaç etkili tedavi dahil olmak üzere birden fazla faktör gecikmiş yeniden sınıflandırmaya katkıda bulunur(140). SPMS tanısını işlevsel hale getirme girişimleri, progresif multipl skleroza geçişin daha erken tespit edilmesiyle sonuçlanabilir.

Örneğin, bir çalışma, 4.0'lık bir EDSS puanı, 2.0'lık piramidal puan ve nöks olmaksızın 3 aylık dizabilite ilerlemesinin 5 yıl içinde giderek kötüleşen bir sakatlık düzeyine sahip olacak MS'li kişileri belirlemede %78'e kadar doğruluk sağladığını ileri sürmüştür(140). MRG öngörücüleri açısından, tanı anında gadolinyum tutan lezyonların, kord lezyonlarının ve kortikal lezyonların varlığı, SPMS'e daha hızlı geçişle ilişkilidir(140). Aktif ve aktif olmayan SPMS için tanımları standart hale getirebilecek algoritmaların geliştirilmesi, SPMS için daha homojen deneme katılımına izin verecek ve ilaç denemelerinden elde edilen sonuçların yorumlanmasını iyileştirecektir(141).

Tanı sırasında, MS'li kişilerin küçük bir kısmı (%10-15), hastalığın başlangıcından itibaren yavaş sakatlık ilerlemesi belirgin olan primer progresif multipl skleroz (PPMS) fenotipi ile sınıflandırılır. Bu özel fenotipin SPMS'den farklı olup olmadığı veya PPMS'i olan kişilerin nörodejeneratif ve kronik inflamatuvar değişikliklerle karakterize uzun bir prodromal ve teşhis edilmemiş evreye sahip olup olmadığı şu anda bilinmemektedir. PPMS'i olan bazı kişilerde klasik üst üste binen nöksler olabilir. Ortaya çıkan bir görüş, RRMS ve SPMS fenotiplerinin, örtüşen patofizyolojik mekanizmalar ve net sınırlar olmadan tek bir seyrin parçası olduğunu ileri sürmektedir(142). Değişken nörolojik rezerv kavramı (yani, beyin hasarlanmasından sonra telafı edici nöral mekanizmalar) ve yaşlanmayla birlikte kaybı, MS'li kişilerin neden farklı fenotipik sunumlarla ve hastalığın progresif evresine geçişin farklı zamanlarıyla ortaya çıktığına dair olası bir açıklamayı temsil etmektedir(141).

2.8.1. Relapslar ile Seyreden Fenotip

Multipl skleroz plakları olarak adlandırılan, merkezi bir damar etrafında gelişen, MSS boyunca hem beyaz cevherde hem de kortikal derin gri cevherde yayılan, oval hatlı enflamatuvar lezyonlardır. Fokal lezyonlar, miyelin, oligodendrosit ve akson kaybıyla birlikte

MSS'deki akut enflamatuvar hasarın göstergesi olarak kabul edilir. Aktif ve kronik aktif plaklar, demiyelinizasyonun kenarında belirgin olan yoğun fagositik hücreler içerir(143). Bunun aksine, kronik inaktif plaklar, ilgili aktif miyelin yıkımı olmaksızın keskin sınırlı hiposelüler lezyonlardır. Kronik inaktif plaklar, aktif veya kronik aktif plaklara göre daha az miyelin oluşturan oligodendrosit içerir ancak hastalığa adını veren belirgin bir gliosis reaksiyonu (yani sklerozan) ile karakterize edilir. Gölge plaklar olarak adlandırılan lezyonlarda yeni miyelin kılıfları oluşabilse de, remiyelinli aksonların işlevsel kapasitesi eksik kalabilir(144). MS'teki patolojik süreçler tüm MSS dokusunu etkiler ve makroskopik olarak görülebilen odaklar yalnızca en belirgin histopatolojik özelliktir. MS'te miyelin hasarı veya kaybı, esas olarak atipik makrofaj veya antikor ve kompleman aktivasyonunun yanı sıra immün aracılı apoptoz yoluyla oligodendrositlerin doğrudan hasar görmesiyle ilişkilendirilmiştir(145). Ayrıca, aksonal hasar hastalığın erken evrelerinde tespit edilebilir ve fokal lezyonlarla sınırlı değildir. Morfolojik olarak ve MRG ile normal görünen beyaz cevherde bile, multipl sklerozlu birçok kişide çok sayıda akson hasar görmüştür. Ayrıca, kortikal nöronlar içinde yaygın değişiklikler mevcuttur ve hem lokal oksidatif hasar hem de uzak retrograd dejenerasyon hasara katkıda bulunur(145).

Multipl skleroz atağı sırasında, endojen MSS bileşenlerine karşı otoreaktif lenfositlerin patolojik aktivasyonu, bu hücrelerin klonal ekspansiyonuna yol açar. Aktive olmuş immün hücreler MSS kan-beyin bariyerini geçebilir ve parankim içine göç edebilir. MSS içinde lokal olarak, T hücreleri yenilenen antijen sunumu ile yeniden aktive olur ve daha fazla bağışıklık hücresi toplayarak inflamatuvar bir kaskad başlatır. Bu zincirleme reaksiyon miyelin ve oligodendrositlerin yıkımına nöronal ve aksonal yapılarda hasara yol açar. Klinik olarak, belirgin bir MSS alanında demiyelinizan lezyonların ortaya çıkması yeni fokal nörolojik semptomların gelişmesine yol açabilir.

2.8.2. 'Smouldering' İnflamasyon

Fokal nükslerin yanı sıra, varsayılan MS patogenezinin ikinci ayağı, bölümlere ayrılmış MSS inflamasyonuna, nöronal ağ disfonksiyonuna, yetersiz onarım mekanizmalarına ve kronik nörodejenerasyona yol açan kronik olarak devam eden bir MSS patolojisinin gelişmesidir. 'Smouldering' inflamasyon, MS'in nüks etmeyen biyolojik ve klinik yönlerini özetleyen bir şemsiye terimdir. Bu ilerleyici bileşen, MS'li kişilerin uzun vadeli sonuçlarını belirler ve şu anda onaylanmış tedaviler tarafından yeterince hedeflenmemektedir.

Merkezi sinir sisteminde bulunan mikrogliya, beyin parankim bütünlüğünün gözleyicileridir ve tehlikeli odakları kapsülleyerek(145) veya toksik faktörleri temizleyerek potansiyel tehditlere hızla tepki verirler. Ancak mikrogliya, MS’de artan fagositoz ve demiyelinizasyon; nöronal enflamasyon ve hasarı başlatma; potansiyel olarak kognitif işlev bozukluğu ile ilişkili aşırı aktif sinaptik budanma; ve kronik olarak aktif MS lezyonlarının kenarında için için yanan enflamasyonu tetikleme yoluyla patolojik bir role sahip olabilir. MSS otoimmünitesi bağlamında, miyeloid hücreler mikrogliya, infiltrate kemik iliği türevi hücreler (örneğin makrofajlar) ve sınırla ilişkili makrofajların farklı popülasyonlarını içeren ontogenik olarak heterojen bir popülasyon oluşturur. Bu miyeloid hücrelerin MSS patolojisindeki farklı katkılarına ilişkin bilgiler hızla gelişmektedir(146). Sızan immün hücreleri ayrıca GM-CSF yolakları aracılığıyla hastalığı artıran kronik MSS inflamasyonunun sürdürülmesinde rol oynayabilen astrositleri de toplayabilmektedir(147).

Genel olarak, doğuştan gelen immün hücreleri, astrositler ve bölümlere ayrılmış, dokuya yerleşik T ve B hücreleri(148) tarafından yönlendirilen MSS enflamasyonu, remiyelinizasyonu engelleyen ve nöronal hasarı uyaran bir doku mikro ortamı yaratır. Akut enflamasyonun yanı sıra kronik nöronal ve aksonal hasara dahil olan ek yollar arasında oksidatif stres, glutamat eksitotoksitesi, yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonları, iyon kanalı bozuklukları ve mitokondriyal işlev bozukluğu bulunur. Bu yollar birbiriyle yakından bağlantılı olduğundan ve sinerjik olarak hareket ettiğinden, birden fazla yolağı aynı anda hedef alan nöroprotektif stratejiler gerekli olabilir(149).

2.9. Multipl Skleroz ve Kognisyon

Kognitif bozukluk, MS’li kişilerde yaygındır ve yaşam kalitesinin ve günlük işlevin tehlikeye girmesine neden olur. Bu durum hastalığın seyrinin erken dönemlerinde, klinik izole sendromda ve radyolojik izole sendromda bile ortaya çıkar(150). RRMS’te kognitif bozukluğun yaygınlığı yaklaşık %30-40’tır, ancak progresif multipl sklerozlu kişilerin %70’ine kadarı etkilenir(151). Çoğu zaman, bilgi işleme hızı, çalışma belleği ve epizodik bellek tehlikeye girer; daha yüksek yönetici işlev, sözel akıcılık ve görsel-uzaysal işleme daha az sıklıkla etkilenir. Kognitif şikayetler depresyon ve kaygı ile iç içe olduğundan, resmi performansa dayalı testler geçerli ölçüm için temel dayanaktır(152). MS’li kişilerdeki kognitif bozukluk, kişisel ilişkiler ve öz saygı üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir ve sosyal izolasyona yol açabilir; özellikle bir işte istihdam edilme ve araç kullanma uygunluğu için önemlidir.(152)

Fischer ve arkadaşları, nöropsikolojik bir değerlendirmenin sonucuna dayanarak, MS'deki kognitif kaybın aşağıdaki yöntemlerden herhangi birinin varlığıyla tanımlanabileceğini öne sürmüşlerdir(153).

- Test parametrelerinin en az %20-30'unda normatif ortalamaya kıyasla 1,5 veya 2 standart sapmanın (SD) altında bir performans.
- En az iki kognitif alanda 1,5 veya 2 SD'nin altında bir performans.

Bu iki kognitif kayıp tanımının daha güvenilir sonuçlar sunduğu düşünülmektedir(154).

2.9.1. MS'te Kognitif Bozulmayı Değerlendirmede Kullanılan Araçlar

Rutin nörolojik değerlendirmenin bir parçası olarak kognitif bozukluğu standart bir şekilde değerlendirmek için özel araçlar mevcuttur. MS için Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) adlı kısa kognitif değerlendirme, görsel bellek, görsel-uzamsal bellek ve bilgi işleme hızı dahil olmak üzere 15 dakikalık bir test grubudur(155). Ülkemizde BICAMS'ın Türkçe geçerlik çalışması Özakbaş ve ark. tarafından yapılmıştır(156). BICAMS, MS için güvenilir ve duyarlı olduğu bilinen SDMT, CVLT-II ve BVMT-R'den oluşan bir bataryadır. Test grubuna dahil edilen Sembol Rakam Modaliteleri Testi, klinisyenin 5 dakikalık zamanını gerektirir ve multipl skleroz kognitif değerlendirmesi için en güvenilir ve hassas kognitif testtir(157). Optimal bir kognitif rezervi sahip MS'li bireyler bilgileri daha verimli bir şekilde işleyebilir ve hastalık süresinde beyinde oluşabilecek hasardan erken dönemde etkilenmeyebilirler.

Sembol sayı modaliteleri testinin rutin pratikte kullanımı, akut hastalık aktivitesiyle oluşan kognisyonadaki değişiklikleri kolayca değerlendirebilmeyi sağlar. Bu testteki düşüş, kognitif işlevde klinik olarak anlamlı bir kötüleşmeyi, yavaşlamış bilgi işlem hızını gösterir(157, 158). Test, multipl sklerozlu kişilerde her 2-3 yılda bir asgari yatak başı kognitif tarama değerlendirme aracı olarak önerilir(159). SDMT'nin klinik ortamlarda kullanılması ve bulguların EDSS'ye uygulanmasının, nüksler sırasında engelliliği/değişimi izlerken EDSS puanının doğruluğunu artırdığı gösterilmiştir(160).

Multipl Sklerozda Kognitif Fonksiyonların Kısa Değerlendirmesi testi (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS - MACFIMS), Benedict ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (161). MACFIMS, MS'te başlıca kognitif etkilenim alanlarını; bilgi işleme

hızı, çalışma belleği, öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler, vizyospasyal işleme ile kelime geri çağırmaı değerlendirilen bir test bataryasıdır. Yaklaşık 90 dakika süren uzun bir uygulama süresine sahiptir. İçeriğinde; Controlled Oral Word Association Test, Judgement of Line Orientation Test, Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi İkinci Sürümü (California Verbal Learning Test Second Edition - CVLT-II), Kısa Vizyospasyal Bellek Testi Güncel (Brief Visuospatial Memory Test Revised - BVMT-R); PASAT-3, SDMT, Delis-Kaplan Executive Function System: Sorting Test bulunmaktadır(161).

Kısa Tekrarlanabilir Batarya (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests - BRB-N), Rao ve arkadaşlarının çalışmasına dayanılarak Amerikan Ulusal Multipl Skleroz Derneği'nin Kognitif İşlevler Çalışma Grubu (Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society) tarafından oluşturulmuştur (162). MS'li bireylerde kognitif bozuklukların değerlendirilmesinde sık kullanılan bir tarama aracı olan BRB-N, sözel bellek kazanımı ve geri çağırma için SRT, dikkat, konsantrasyon ve bilgi işleme hızı için SDMT ve PASAT, görsel bellek kazanımı ve geri çağırma için 10/36 Uzamsal Geri Çağırma Testi (SPART) ile Sözel Akıcılık Testi (Word List Generation Test – WLG) içermektedir.

Multipl skleroz hastalarında kognisyon her zaman EDSS puanı ile ilişkili değildir(163). Hastalığın progresif alt tiplerinde kognitif bozulma belirgin olarak gözlene de Radyolojik izole sendrom gibi MS'in asemptomatik alt tiplerinde görülebilir(164).

Bu nedenle MS hastalarında başlangıç ve takipte yıllık kognisyon tarama değerlendirmesi ile periyodik nöropsikolojik değerlendirme önerilmektedir. Pozitif tarama testinin varlığı hastanın subjektif kognitif şikayetlerine ek olarak aileden edinilen bilgilerle sosyal yaşam-iş hayatı birlikte değerlendirilmeli ve tedavi aşamasında bir öneriye dönüşmelidir(163).

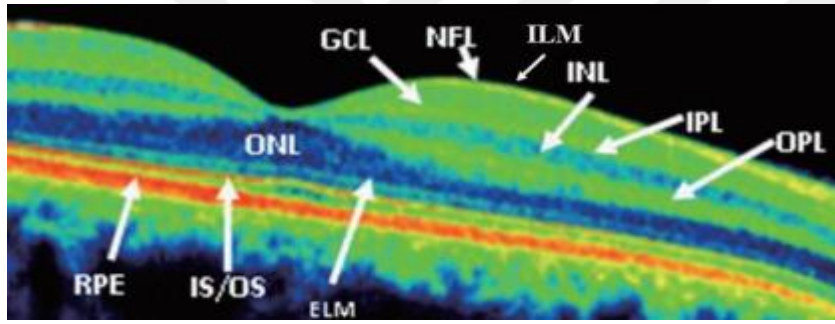
Multipl skleroz tanısı alan tüm hastalarda ve takip süresince kognitif değerlendirme yapılmalıdır. MS hastalarının değerlendirilmesini ve takibini optimize etmek için multidisipliner MS ekiplerinin oluşturulmasını desteklemek gereklidir(165).

2.10. Multipl Skleroz ve Göz

2.10.1. Multipl Skleroz ve Retina

Multipl skleroz hastalarında hastalığın erken dönemlerinde nörodejenerasyon derecesinin takibi, hastalık tanı ve tedavi sürecinde önem arz etmektedir. Retina bu nedenle MS hastalarında erken nörodejenerasyon sürecini gösterebileceği düşünülen önemli bir anatomik bölgedir. Retinanın kendine özgü mimarisi, transnöronal dejenerasyon da dahil olmak üzere multipl sklerozdaki sinir hasarı basamaklarının araştırılmasına olanak sağlamaktadır(166). Bu nedenle retinanın yüksek çözünürlüklü görüntülemelerine olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır(3).

Retina göz küresinin embriyolojik olarak optik vezikülün distal bölümündeki nöral ektodermden invajinasyon sonucu oluşur.



Şekil 2.5. Sağlıklı bireyde optik koherens tomografi görüntüsü.

Sağlıklı bireylerde retina katmanlarının optik koherens tomografi bulguları aşağıda gösterilmiştir. (ELM: dış limitan membran, GCL: ganglion hücre tabakası, INL: iç nükleer tabaka, IPL: iç pleksiform tabaka, IS/OS: fotoreseptör segmentler, NFL: sinir lifi tabakası, ONL: dış nükleer tabaka, OPL: dış pleksiform tabaka, RPE: retina pigment epiteli.)

Retina, dıştan içe doğru katmanlar halinde sıralanır:

1. Retina pigment epiteli: Koroid ile nöral retina arasında yer alır.
2. Fotoreseptör tabaka: Basiller ve konileri barındırır.
3. Dış limitan membran: Gerçek bir membran olmamakla birlikte, Müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantıları ve komşu fotoreseptörlerin yapışıklıklarından meydana gelir.
4. Dış nükleer tabaka: Basil ve koni çekirdeklerini içerir.

5. Dış pleksiform tabaka: Retinanın birinci sinaptik tabakasıdır ve fotoreseptörlerin sinaptik cisimleri ile horizontal ve bipolar hücreler arası sinapsları içerir. Foveada koni ve basil aksonları daha uzun ve oblik seyrettiği için bu tabaka makula bölgesinde daha fibröz ve kalındır.

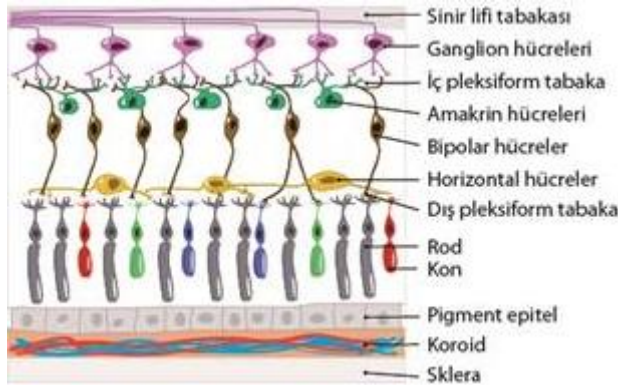
6. İç nükleer tabaka: Horizontal, bipolar ve amakrin hücrelerin yanı sıra Müller hücrelerinin nükleuslarını barındırır.

7. İç pleksiform tabaka: Bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin sinapslarını içerir.

8. Ganglion hücre tabakası: Ganglion hücrelerinin nükleuslarından oluşur. Görme yolunun ikinci nöronları olan bu hücreler, dendritleriyle bipolar hücre aksonları ve amakrin hücrelerle sinaps yapar. Periferden makülaya ilerledikçe ganglion tabaka sayısı artar, fovea bölgesinde ise azalarak tamamen kaybolur. Ganglion hücre tabakasının değerlendirilmesi, maküler ve perimaküler bölgelerde hasar ve progresyon analizini kolaylaştırır (167).

9. Retina sinir lifi tabakası: Ganglion hücrelerinin organize aksonlarından oluşur. Sinir lifi demetleri, makulayı geçerek optik sinir başına doğru ilerler (167).

10. İç limitan membran: Gerçek bir membran olmamakla birlikte, bazal lamina ve Müller hücrelerinin uzantılarından meydana gelir.



Şekil 2.6. Retina katmanlar ve hücrelerin görünümü

Retina görüntülemesinde elde edilen sonuçlar retina dokusunda immünohistokimya ile histolojik değerlendirmelerle karşılaştırılmış klinik ve patolojik bulgularla ilişkilendirilmiştir. MS vakaları, geç evre hastalıkta bile retina atrofisi ve inflamasyonuna dair kanıtlar göstermiştir. Nörofilament boyamada, değişken derecede ancak belirgin derecede akson kaybı ve hasarı olduğu gösterilmiştir. Retinal atrofinin şiddeti, otopsi sırasında genel beyin ağırlığı ile ilişkili olduğu ve daha uzun hastalık süresiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir(168).

Sadece RSLT ve GCL’de değil, aynı zamanda iç nükleer tabakada da değişiklikler görülmektedir; bu da retina hasarının daha önce tahmin edilenden daha yaygın olduğunu gösteriyor. Patofizyolojiye baktığımızda, insan retinası miyelinsizdir, ancak inflamasyonun multipl sklerozda belirgin olduğu ve hastalığın ileri evrelerinde retinada devam ettiği düşünülmektedir. İç retinanın damarlarını çevreleyen belirgin gliosis ve inflamasyon, MS’de optik koherens tomografi değerlendirmelerini etkileyebilir; çünkü standart teknikler doku yansıtıcılığındaki varsayılan farklılıkları kullanır ve RSLTt tabakasındaki akson kaybını değerlendirmek için otomatik kenar algılama algoritmalarını kullanır. Farklı retina patolojisi tipleri arasındaki ilişkilerin şifresini çözmek, MS’te hem inflame hem de doku atrofisine yol açan faktörleri anlamamıza yardımcı olabilir(168).

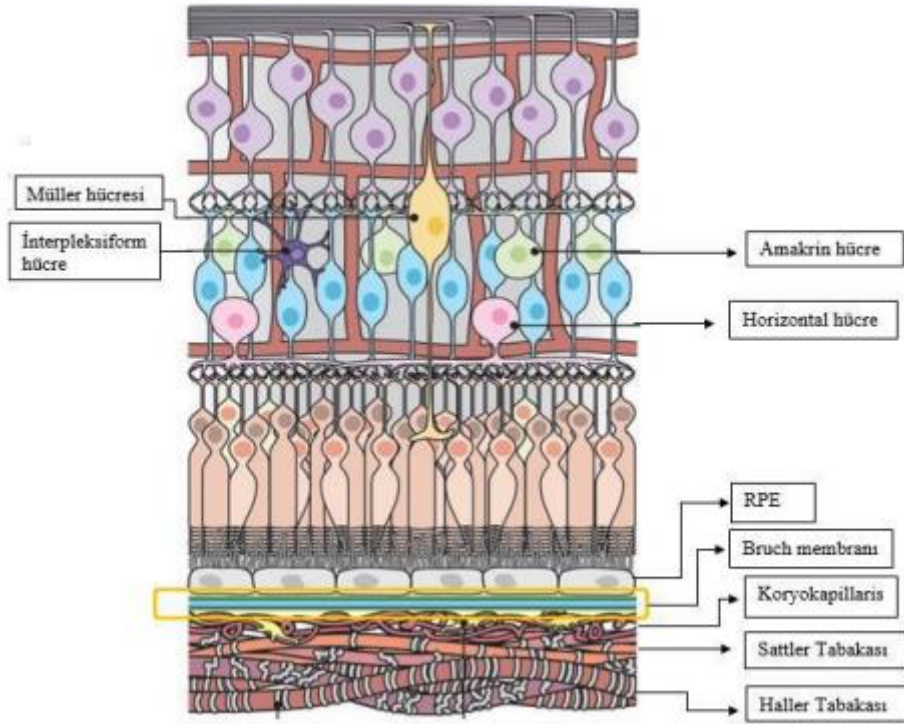
2.10.2. Multipl Skleroz ve Koroid

Koroid dinamik bir vasküler yapı olduğundan, KT (koroid kalınlığı) vaskülaritesini temsil edebilir. KT yaş, göz içi basıncı, kan basıncı, kırma kusurları ve aksiyel uzunluk gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir(169, 170). MS'te vasküler disregülasyonun rolü hala belirsizdir(171). MS'ten etkilenen hastalarda ON atağı sırasında kan akışı değişiklikleri görülmektedir. Bu kan akışı değişiklikleri bir çalışmada atak sırasında renkli Doppler ultrasonografi ile gösterilmiştir(172). SS(swept-source)-OKT kullanılarak elde edilmiş ve MS hastalarında koroidin hem maküler hem de peripapiller alanlarında vasküler incelleme saptanmıştır(173). Ancak çalışmalar arasında bazı farklılıklar vardır. Örneğin Doğan ve ark. MS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında KT'de anlamlı bir fark bulmamıştır(174). Bununla birlikte, ON hastalarında KT'nin ON olmayan hastalara göre daha büyük olduğunu bulmuşlardır; bu da koroid tabakasının hastalığın neden olduğu enflamasyon nedeniyle değişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, Yuksel ve ark. MS hastalarında artmış KT bulmuşlardır(175). Koroid ölçümlerinde kullanılan SD(spectral domain)-OKT ve SS-OKT farklılığı da sonuçları etkileyebilmektedir. Sağlıklı ve yüksek miyop kişilerde SD-OKT ve SS-OKT koroid ölçümlerini karşılaştıran son araştırmalar, SS-OKT ölçümlerinin daha iyi kalitede koroid görüntüleri sağladığını ve bu katmanın daha yüksek ölçüm oranlarına izin verdiğini göstermiştir(176). Bulgularımızı doğrulamak için MS hastalarında SD-OKT ve SS-OKT koroid ölçümlerini karşılaştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(177).

Koroid anatomisine bakacak olursak; koroid tabaka, göz küresinin arka yüzünü kaplayan ince vasküler dokudur. İç yüzü retina pigment epitelyumu dış yüzü sklera ile bağlantılıdır. Arkada optik sinir ile sonlandığı yerde sklera’ya sıkıca yapışmıştır, önde ise

korpus siliare ile devam etmektedir. Koroid ağırlıklı olarak kan damarları, etrafında bağ doku, sinirler, melanositler ve ekstra sellüler sıvıdan oluşur. Retinanın dış tabakasında oksijen sağlama, retina sıcaklığını düzenlemede, büyüme faktörlerinin salınımında rol oynar (106, 111, 112). Koroid ortalama 0.22 mm olup 3 katmandan oluşur. Şekil 2.7’de koroid tabakasının katmanları gösterilmiştir.

- 1)Haller katı: Dıştaki geniş damar tabakasıdır.
- 2) Sattler katı: Küçük damarlardan oluşan orta tabakadır.
- 3) Koryokapillaris: Geniş kapillerlerin devam ettiği en iç tabakadır. Çok ince olup birçok fenestrasyon içerir ve retinanın dış katmanlarını besler.



Şekil 2.7. Koroid tabakaları

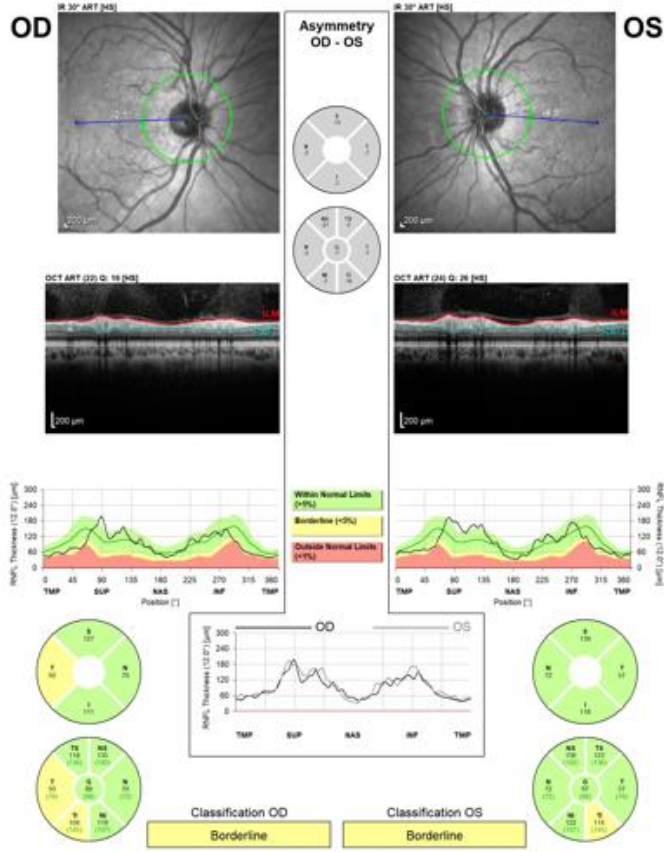
2.10.3. OKT Görüntüleme

Optik koherens tomografi ile ölçülen retina sinir lifi tabakası ve ganglion hücresi ve iç pleksiform tabakalar gibi çeşitli retina tabakalarının kalınlığı, beyin atrofisi ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir(178).

Spektral domain optik koherens tomografi, aksonal ve nöronal atrofiyi ölçmek için kullanılabilecek retinanın kesitsel bir görüntüsünü oluşturmak için düşük kohereanslı yakın kızılötesi ışık kullanan güvenli ve noninvaziv bir 3D görüntüleme aracıdır(179). Retinal ganglion hücre aksonal lifleri boyunca Wallerian dejenerasyonunun kaçınılmaz olarak miyelinsiz olan RSLT'ye ulaştığı ve bu nedenle aksonal dejenerasyonun tek başına ölçülebileceği iyi bir şekilde tespit edilmiştir. Retinanın (MS'in erken nörodejeneratif sürecinde hedeflenen bir anatomik bölge) yüksek çözünürlüklü rekonstrüksiyonunu sağlayabilir. Bu nedenle OKT, MS hastalarında aksonal dejenerasyonu ve dolayısıyla nörolojik bozukluğu öngörmek için makul bir yöntem olabilir ve hastalığın seyri sırasında nöroprotektif tedavilerin etkinliğini inceleme özelliği de eklenebilir.

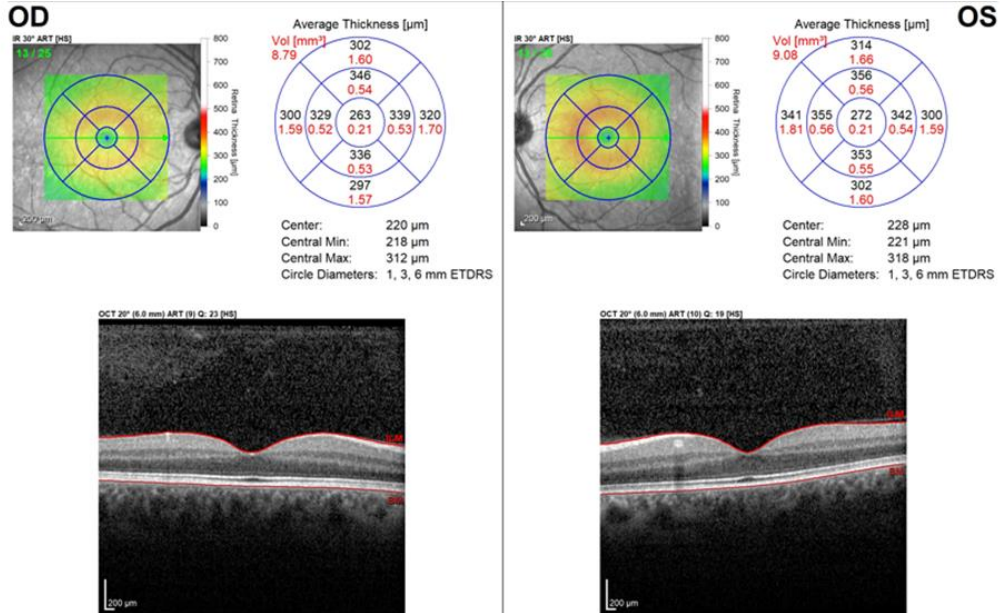
OKT ile ölçülen çalışmalar RSLT kalınlığının ırksal veya etnik farklılıklara bağlı olarak değişebileceğini göstermiştir(180). Çeşitli ölçümlerin normatif profili Türk popülasyonu için belirlenmemiştir.

Sağlıklı bir Türk popülasyonu üzerinde yapılan bu araştırma, Spektral OKT ile ölçülen ortalama RSLT kalınlığının 111,5 μm olduğunu ortaya koymuştur. Dünyanın farklı yerlerinden normal popülasyonlarda OKT kullanarak ortalama RSLT kalınlıklarını bildiren diğer çalışmaları özetlemektedir. Bu çalışmalarda ortalama RSLT kalınlığı 100 ila 138 μm arasında değişmektedir. Mevcut çalışmalarda, RSLT en kalın olarak alt kadranda bulunmuş, bunu üst, nazal ve temporal kadrantlar izlemiştir(181).



Şekil 2.8. MS tanılı bir hastanın Optik koherans tomografi ölçümü

Sağ ve sol göz retina sinir lifi tabakası değerleri gösterilmiştir.



Şekil 2.9. MS tanılı bir hastanın Optik koherans tomografi ölçümü

Sağ ve sol göz makula hacmi değerleri gösterilmiştir.

2.10.4. Optik Sinir

2.10.5. Optik Sinir Anatomisi

Optik sinir başı (OSB), fundus muayesinde görülen optik sinirin sklera içinde kalan kısmıdır (Şekil 2.10). Ganglion hücre aksonlarının optik kanalda birleşmesi sonucu OSB oluşmaktadır.

Normal optik diskin vertikal çapı ortalama olarak 1.85-1.95 mm arasında değişirken, horizontal çapı 1.70-1.80 mm arasında değişiklik göstermektedir. OSB, santral retinal arter ve santral retinal venin göz içine giriş ve çıkış yaptığı önemli bir alan olarak dikkat çeker. Fotoreseptör bulunmayan OSB, bu özelliği nedeniyle her bir gözde görme alanında kör nokta oluşumuna neden olur (182).

Optik sinir başının ortasında, sinir liflerinin bulunmadığı bir çukurluk (cup) bölgesi yer almaktadır. Optik disk kenarı ile bu çukurluk arasında kalan alan nöroretinal rim olarak adlandırılır. Disk çapından bağımsız olan nöroretinal rim alanı, tüm sağlıklı gözlerde sabit bir ölçüye sahiptir. Nöroretinal rim, en kalın alt disk bölgesinde bulunur ve bu bölgeyi sırasıyla üst, nazal ve temporal disk bölgeleri takip eder (inferior, superior, nazal, temporal "ISNT kuralı") (183).

Optik çukurun çapı, genellikle çukur çapının disk çapına oranı (C/D oranı) şeklinde ifade edilir. Sağlıklı bireylerde bu oran normalde 0.3 veya daha küçüktür ve 0.7'nin üzerine çıkma olasılığı %2'dir.

Optik sinir başı, önden arkaya doğru dört ayrı bölgeye ayrılmaktadır:

Yüzeyel Sinir Lifleri Bölgesi:

Ganglion hücre aksonları ve astrositlerden oluşan bu tabaka, optik sinir başının en içte kalan kısmıdır. ILM ile bu tabaka arasında yer alan vitreus, sinir tabakasına destek sağlamaktadır. Periferik retinada bulunan ganglion hücre aksonları, sinir lifi tabakasının daha derin kısımlarında seyrederken, OSB'ye yakın ganglion hücre aksonları yüzeyel katmanlarda bulunur. Bu tabaka, yalnızca miyelinsiz sinir liflerinden oluşur.

Prelaminer Bölge:

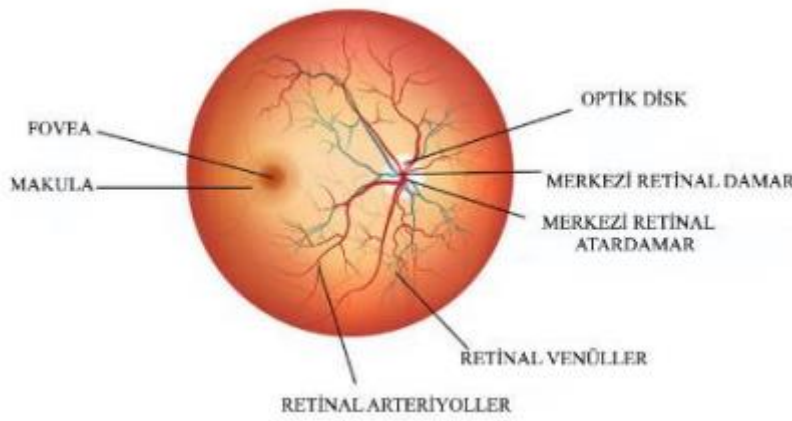
Optik sinirin koroidal ve derin retinal tabakalarına paralel bir şekilde uzanan bu bölgede, glial ve bağ doku miktarı artış gösterir.

Laminer Bölge:

Skleranın bir uzantısı olarak kabul edilen bu bölge, aksonal desteği sağlayan glial dokunun en yoğun olduğu kısımdır. Lamina kribrozada, çok özel bir ekstraselüler matriks bulunur. Bu matrikste oluşan anormallikler, göz içi basıncının artışı nedeniyle gelişen glokomatöz hasarda en önemli predispozan faktörlerden biridir.

Retrolaminer Bölge:

Lamina kribroza arasında yer alan bu bölgede, astrositlerin yerini oligodendrositler alır. Oligodendrositler, optik sinir miyelinizasyonunu sağlayarak sinir iletim hızını artırmaktadır.



Şekil 2.10. Optik Disk ve Retina Yapıları

2.10.6 Optik Sinirin Vasküler Sistemi

Optik sinir, temel olarak oftalmik arterin dallarıyla beslenir. Orbitadaki ilk dal olan santral retinal arter, oftalmik arterden kaynaklanır. Bu yapı, globun yaklaşık 8-15 mm gerisinde optik sinire girerek, optik sinirin ve retinal iç tabakaların ana beslenmesini sağlamaktadır (184).

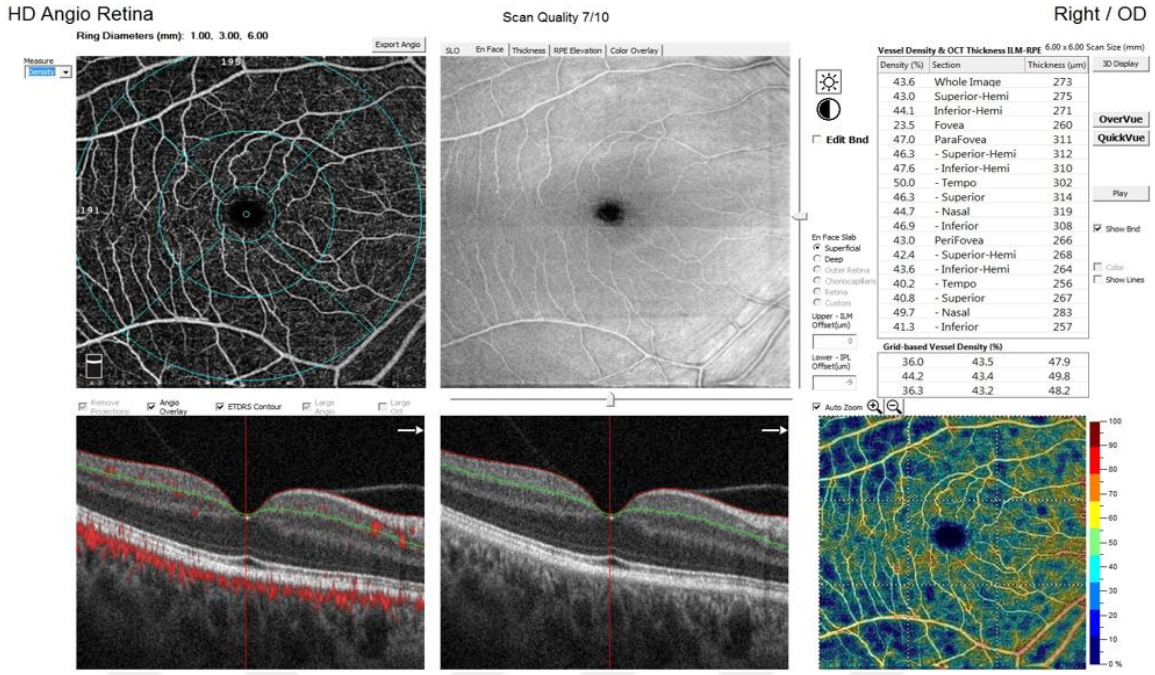
Lamina kribroza seviyesinde, oftalmik arterin dalı olan posterior silier arterler, internal karotis arterin oluşturduğu pial pleksus ile anastomoz yapar. Bu anastomoz, Zinn Haller halkasını meydana getirir. Lamina kribroza bölgesini besleyen Zinn Haller halkası, santral retinal arterin küçük dallarının yüzeyel sinir lifi bölgesine beslenme sağlamasına ek olarak, peripapiller koroidal damarların sentripedal dalları tarafından prelaminar bölgeyi de besler. Retrolaminer bölge ise pial pleksusun sentripedal dalları ve santral retinal arterin intranöral sentrifugal dalları tarafından beslenir (184).

Optik sinir başının (OSB) venöz drenajı, esas olarak santral retinal ven aracılığıyla gerçekleşir. OSB, prelaminer bölgede peripapiller koroidal venlerle bağlantı kurar. Lamina kribroza önünde santral retinal ven oklüzyonunun gelişmesi durumunda ortaya çıkan retinosilier kollateraller, bu bağlantının önemini artırmaktadır. Subaraknoid boşluktan geçen santral retinal ven, kafa içi basıncındaki artışa oldukça duyarlı olup beyin omurilik sıvısı tarafından etkilenmektedir. Santral retinal ven, superior oftalmik ven içine veya doğrudan kavernoöz sinüse drene olmaktadır. Santral retinal venin, superior oftalmik ven ile doğrudanbir bağlantıya sahip olduğu bilinmektedir. OSB'nin lenfoid dokusu veya lenfatik damarları bulunmamaktadır(184).

2.10.7. OKT-Anjiyografi

Umut verici yeni bir görüntüleme tekniği olan OKT-anjiyografi (OKT-A), retinal ve koroidal mikrovaskülatürün in-vivo derinlik çözünürlüklü görüntülerini sağlar(185).

OKT-A ile MS hastalarında ölçülen retinal vaskülarite birçok çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla önemli farklılıklar ortaya koymuştur. Engellilik skorları dahil olmak üzere MS hastalığında çeşitli değişkenlerle korelasyonlar ortaya konularak, bu teknolojinin umut verici kapasitesini vurgulanmıştır(186). Farklı prognoz ve tedavilere sahip olan MS, NMOSD ve MOGAD, ON gibi hastalıkların akut durumda klinik ayrımını yapmak zordur (187, 188). Normal OKT ile birlikte OKT-A tarafından yakalanan retinal mikrovaskülatürdeki kalitatif farklılıklar, bu bozuklukların ayırt edilmesindeki zorluğu azaltmaya yardımcı olabilir(189, 190). MS'li kişilerin OKT-A ölçümleri ile EDSS engellilik düzeyleri arasında korelasyonlar kaydedilmiştir(191). OKT-A MS, NMOSD, MOGAD, izole ON gibi hastalıkların dışında demans, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısından da kullanılmaktadır (192). MS'li kişilerde OKT-A teknolojisinin uygulanmasına yönelik geniş ilgiye rağmen, görüntü kalitesi, tek tip standartların ve metodolojilerin geliştirilmesi ve sonuç görüntülerinin yorumlanması ile ilgili önemli sorunları da gözardı etmemek gerekir(193).



Şekil 2.11. MS tanılı bir hastanın OKT-Anjiyografi ile elde edilen sağ göz superficial damar dansitesi(SVP) ölçümü

2.10.8. Optik Nörit

Optik nörit, optik sinirin sıklıkla tek taraflı görme kaybına yol açan bir enflamasyondur. ON tanısı öncelikle hasta tarafından bildirilen görme keskinliğinde azalma, hareketlerle göz ağrısı ve renkli görmeye azalma (diskromatopsi) gibi klinik semptomlara dayanır(194, 195). Bununla birlikte, optik nöritin altında yatan çeşitli nedenleri ve heterojen klinik semptomları olabilir. En yaygın olarak ON, MS veya MS'i düşündürülen klinik izole sendromun ilk belirtisidir(195). ON Çalışma Grubu tarafından yapılan ve hastaları ilk ON atağından sonra 15 yıl boyunca takip eden bir çalışma, MS gelişme riskinin yüzde 50 olduğunu göstermiştir(196). İlk klinik olay olarak ON ile başvuran hastalarda klinik izole sendrom veya MS tanısı koymak için, McDonald kriterlerinin 2017 revizyonları objektif klinik veya paraklinik kriterlere olan ihtiyacı vurgulamaktadır(195). Objektif bulgular arasında rölatif afferent pupiller defekt (RAPD), anormal görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), anormal MRG bulguları, anormal BOS bulguları veya anormal OKT sonuçları yer almaktadır(195). 2022 yılında Petzold ve meslektaşları ON tanısı için bir dizi tanı kılavuzu sunmuşlardır(197). Amaç, optik sinir sorunlarıyla ilgisi olmayan durumların neden olduğu tek taraflı görme bozukluğu vakalarının yanlış tanımlanma olasılığını en aza indirmektir(197). Bununla birlikte, güncellenmiş 2017 McDonald kriterleri kullanılarak MS'in ilk belirtisi olarak optik nörit için objektif klinik ve paraklinik kriterlerin yanı sıra subjektif şikayetler hakkında somut bir tanım bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, 2017

McDonald kriterleri bağlamında optik nöritte hangi semptom ve objektif bulgu kombinasyonlarının MS varlığını gösterebileceğini araştırmaktır.

Petzold ve arkadaşları tarafından optik nörit tanısı kriterler aşağıda gösterilmiştir(197);

Klinik Kriterler;

- A: Göz hareketlerinde kötüleşen orbital ağrı, azalmış kontrast ve renkli görme ve göreceli afferent pupiller defisit ile ilişkili monoküler, subakut görme kaybı
- B: (A)'nın diğer tüm özellikleriyle ağrısız.
- C: (A) veya (B)'nin tüm özellikleriyle binoküler görme kaybı.

Paraklinik kriterler;

- OKT: Karşılık gelen akut optik disk ödemi veya mGCIPL'de $>4\%$ veya $>4\mu\text{m}$ veya RSLT'de $>5\%$ veya $>5\mu\text{m}$ 'lik başlangıçtan sonraki 3 ay içinde gözler arası fark.
- MRG: Semptomatik optik sinir ve kılıfların akut olarak kontrastlanması veya 3 ay içinde intrinsik sinyal artışı.
- Biomarker: AQP4, MOG veya CRMP5 antikoru seropozitif veya intratekal BOS IgG (oligoklonal bantlar).

Kesin optik nörit tanısı için;

- (A) ve bir paraklinik test
- (B) ve farklı modaliteye sahip iki paraklinik test
- (C) ve biri MR olmak üzere iki farklı paraklinik test

Optik nörit tanısından MR da optik sinir çevresinde ve retro-oküler orbital yağda kontrast artışı ve optik sinir kılıfında uzunlamasına artış perinöriti görülür(198, 199). Perinörit ayırıcı tanısından anti-MOG antikorları veya enfeksiyöz optik nörit için seropozitif olan hastalardaki şüphelenilen hastalıklar için serolojik test yapılmasını gerektirmelidir(187, 200).

Ayrıca MRG kronik hasarın üzerine binen akut hasarı göstermede çok yardımcıdır. MRG optik atrofinin ilerlemesinin uzunlamasına ölçülmesine izin verir. Atrofî, aksonal

dejenerasyon nedeniyle optik sinir içinde sinyal yoğunluğu artışına ve genişleyen BOS hacmi nedeniyle optik sinir çevresinde sinyal yoğunluğu artışına neden olur(128).

Retinal OKT, optik nöritte doğru bir kantitatif ölçüm sağlar ve ayrıntılı kalitatif bilgi ekler(201). RSLT akut optik nöritten sonra birkaç hafta boyunca ödemli kalabilir bu nedenle ölçümlerde kalınlığında artış izlenebilir(202).

Monoküler atrofiye ek olarak, retinal asimetrisinin diğer ölçütleri arasında RSLT veya ganglion hücre tabakası için gözler arası fark yer alır. Gözler arası farkın %3-5'ten (veya RSLT için standart yaklaşık 100 µm olduğundan 3-5 µm) fazla olması tek taraflı optik nöropati için tanı koydurucudur(203).

2.11. Multipl Skleroz'da Tanısal ve Prognostik Biyobelirteçler

2.11.1. MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)

Görüntüleme, MS'li kişilerin tanısı ve takibi için kullanılan önemli bir klinik araç olmaya devam etmektedir ve sürekli güncellenen MS tanı kriterlerinin (tablo 1; şekil 2) temel bir bileşenidir. Ancak, MRG tanı kriterlerinin uygunsuz uygulanması yanlış tanıya katkıda bulunabilir(204). Geçtiğimiz on yılda, MRG teknolojisindeki ilerleme, multipl skleroz lezyonlarının tipik özelliklerinin daha iyi tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Özellikle, çift inversiyon ve faz duyarlı inversiyon teknolojisinin kullanımı, MS tanı kriterlerine eklenen kortikal lezyonların tanınmasını artırmaya yardımcı olmuştur(128).

Günümüzde klinik ortamlarda kullanılan beyin MRG ölçümlerinin çoğu, uzun vadeli hastalık ilerlemesini ve progresif multipl skleroza dönüşümünü tahmin etmede güvenilir olmayan bir performans göstermektedir(204). Aşağıda tartışılan daha özgün görüntüleme teknikleri, multipl sklerozlu kişilerin beyin ve spinal kordda dokuya özgü bir düzeyde hastalık ilerlemesini daha iyi tahmin edebilecek görüntüleme biyobelirteçlerinin tanımlanmasını kolaylaştırabilir.

Hastalık ilerlemesinin lezyon tabanlı biyobelirteçleri

Genellikle beyaz cevherdeki lezyon yükünü yakalayan MRG ölçümleri, multipl sklerozlu kişilerin tanısı ve takibi için rutin klinik uygulamada kullanılır (Şekil 3 ve panel). T2 ve T1 lezyon hacminin klinik ölçümleri ve yeni T2 lezyonlarının birikimi dışında, aşağıda

belirtilen MRG tabanlı diğer ölçümler esas olarak araştırma protokolleri dahilinde tespit edilir ve deneysel nitelikte kalır.

Multipl skleroz tanısı, prognozu ve tedavi takibi için MRG kullanımına ilişkin konsensus;

-Multipl skleroz tanısı için MR protokolü:

-Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüleme (turbo veya hızlı spin eko) sekansı ve kontrast uygulamasından sonra elde edilen aksiyel T1 ağırlıklı sekans ile birlikte elde edilmesi gereken bir çekirdek sekans olarak sagittal üç boyutlu (3D) FLAIR kesit üzerinde durularak önerilen üç beyin sekansı

-Önerilen üç kord sekansı; sagittal T2 ağırlıklı sekanslardan (turbo veya hızlı spin eko), proton yoğunluk ağırlıklı sekanslardan (turbo veya hızlı spin eko) veya kısa T1 inversiyon sekanslarından en az ikisi ve kontrast sonrası Sagittal T1 ağırlıklı sekanslar (turbo veya hızlı spin eko)

Lezyon tespiti için opsiyonel MRG:

- Kortikal lezyonların tespiti (çift inversiyon veya faza duyarlı inversiyon)
- Santral ven işareti ve kronik olarak aktif lezyonların (yani paramanyetik rim lezyonları) değerlendirilmesi için duyarlılığa dayalı görüntüleme
- Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
- Optik sinirin aksiyel ve koronal yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülemesi
- Beyin hacminin kantitatif değerlendirmesi için yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı sekanslar
- Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve hastalık modifiye edici tedavinin etkinliğinin izlenmesi için MRG protokolü
- İki çekirdek aksiyel ve bir sagittal FLAIR (ideal olarak 3D FLAIR) ve T2 ağırlıklı sekanslar (hızlı veya turbo spin eko), geri kalan tüm sekanslar isteğe bağlıdır veya gerekli değildir.

Hastalık modifiye edici tedavi kullanımı sırasında güvenlik takibi için MRG protokolü;

- Çekirdek FLAIR ve T2 ağırlıklı sekanslar ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme
- Kalan tüm diziler isteğe bağlı veya gerekli değil olarak listelenmiştir

Kortikal lezyonlar hastalığın ilerlemesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve kortikal ve global beyin atrofisi, klinik engellilik ve kognitif işlev bozukluğu ile ilişkilidir(205). Bununla birlikte, intrakortikal ve subpial lezyonlar, çoğunlukla küçük boyutları ve gri madde içindeki düşük MRG kontrastı nedeniyle yaygın olarak kullanılan 1,5 T veya 3 T MRG tarayıcıları ile zayıf bir şekilde tespit edilebilir. Kortikal patolojiyi saptamada özgüllüğü ve hassasiyeti artırdığı için 7T MRG'nin kullanıma girmesi bu sorunun üstesinden gelinmesinde etkili olmuştur(205). Kortikal lezyonların yapay zeka tarafından üretilen ve klinik rutin uygulamada elde edilen çift inversiyon ve faza duyarlı inversiyon geri kazanım görüntüleri üzerinde değerlendirilmesive ileriye dönük zaman açısından verimli (5-7 dakika) sentetik MRG sekanslarının kullanılması, elde edilen verilerden yeni kontrastlar, sentezleme becerisini en üst düzeye çıkarabilir(206).

Kronik aktif lezyonların MRG ile değerlendirilmesi de dikkat çekmiştir ve için için yanan enflamasyonun görüntüleme korelasyonunu temsil edebilir(147). Kronik aktif lezyonlar, seri MRG ile konvansiyonel T2 ağırlıklı ve T1 ağırlıklı görüntü sekansları ile yavaşça genişleyen lezyonlar, veya gradyan eko tabanlı veya T2* eko-düzlemsel görüntüleme sekansları ile paramanyetik rim lezyonları olarak tespit edilebilir(207). Paramanyetik kenar lezyonları genellikle faz görüntüleme, duyarlılık ağırlıklı görüntüleme ve kantitatif duyarlılık haritalama gibi duyarlılık temelli MRG sekanslarında tespit edilir ve bunlar demir birikimine karşı oldukça duyarlıdır. Yavaşça genişleyen lezyonlar devam eden kronik enflamasyonu yansıtır ve engelliliğin ilerlemesi ve progresif MS'e dönüşüm ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Korelatif bir histopatolojik çalışma, kronik aktif lezyon kenarlarının normal beyaz maddeye göre önemli ölçüde daha fazla sayıda demir yüklü, aktive olmuş bağışıklık hücrelerine ve spesifik "MS'te etkilenen mikrogliya" kümelerine sahip olduğunu göstermiştir; bu da MRG kontrastı için substratı temsil edebilir ve MRG sekanslarında görülen paramanyetik itici gücü olarak hareket edebilir(147).

Leptomeningeal inflamasyon tipik olarak meninkslerde B-hücresi infiltratlarının varlığı veya üçüncül lenfoid benzeri yapılar olarak karakterize edilir. Leptomeningeal

kontrast artışı, mevcut histolojik verilere dayanarak muhtemelen fokal leptomeningeal inflamasyonun varlığını yansıtır, ve kortikal atrofi ve daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir(208, 209). Atrofik lezyon hacmi, zaman içinde beyin omurilik sıvısına geçen beyaz cevher lezyon hacmini temsil eden umut verici bir görüntüleme belirticidir. Bu yeni lezyon tabanlı nörodejeneratif MRG biyobelirteci, klinik engellilikle yeni veya genişleyen lezyonlardan ve beyin atrofisinden daha güçlü bir ilişki göstermiş ve ilerleyici multipl skleroza dönüşümü öngörmede T2 lezyonlarından ve beyin atrofisinden daha büyük bir yeteneğe sahip olmuştur(210).

-Dokuya özgü yapısal ve işlevsel hasarın tespiti için MRG;

Dokuya özgü yapısal ve işlevsel hasarı tespit etmek için kullanılan geleneksel olmayan MRG yöntemleri, multipl sklerozlu kişilerde normal görünen beyaz madde ve gri madde boyunca mevcut olabilen yaygın doku hasarını ortaya çıkarma yeteneğine sahiptir (Şekil 3). Multipl sklerozda tüm beyin, kortikal ve talamik atrofi olarak ölçülen lezyon kaynaklı ve nörodejeneratif süreçler, fiziksel engellilik ve kognitif bozulma ile yakından ilişkilidir(211). Yeni gelişmiş MRG işlem sonrası tekniklerinin geliştirilmesi ve yapay zeka (212) kullanımı, klinik rutin uygulamada beyin atrofisinin otomatik olarak ölçülmesini hızla mümkün kılarsa da, çok sayıda teknik sınırlama ve beyin hacmindeki doğal fizyolojik dalgalanmalar şu anda beyin atrofi oranlarının bireysel düzeyde güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini kısıtlamaktadır.

Multipl sklerozda dokuya özgü hasarın yapısal ve işlevsel korelasyonlarını tespit etmek ve tahmin etmek için ek geleneksel olmayan MRG teknikleri (örneğin, manyetizasyon transfer görüntüleme, miyelin su fraksiyonu, difüzyon-tensör görüntüleme, manyetik rezonans spektroskopisi, kantitatif duyarlılık haritalama, işlevsel MRG ve arteriyel spin etiketleme) kullanılmaktadır(213). Miyelin tabanlı görüntüleme ve sentetik T1 veya T2 relaksometri, keşif sonuçları olarak giderek daha fazla benimsenmektedir, ancak bu sekansların rutin klinik kullanımı azdır(214).

Yeni geliştirilen sekansların çoğu beyni etkileyen patolojik mekanizmaları görselleştirmeye odaklansa da, omurilik hasarının varlığı ve kapsamı multipl sklerozda özel bir öneme sahiptir. Hem spinal kord lezyonlarının hem de atrofisinin sonraki hastalık ilerlemesi için oldukça öngörücü olduğu gösterilmiştir(215).

2.11.2. PET(Pozitron Emisyon Tomografi)

PET görüntüleme, özellikle miyelinasyon durumu, infiltrate lökositler ve mikroglia aktivasyonu gibi patolojik süreçleri görüntüleyebilen radyotraserlerin geliştirilmesiyle multipl skleroz alanında ilgi görmeye devam etmektedir(144). Kortikal ve subkortikal gri maddede, normal görünen beyaz maddede lezyonel ve perilezyonel beyaz maddede artmış TSPO bağlanması çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir ve ilerleyici multipl skleroz, kötüleşen beyin atrofisi ve daha uzun hastalık süresi ile ilişkilendirilmiştir(216). Bununla birlikte, multipl sklerozda PET görüntülemenin rutin klinik kullanımı birçok lojistik ve güvenlik endişesi nedeniyle engellenmektedir.

2.11.3. Sıvı Bazlı Biyobelirteçler

Görüntüleme tekniklerine ek olarak, mevcut araştırma çabaları rutin teşhis ve prognostik için birden fazla BOS ve kan bazlı biyobelirteç geliştirmeye ve doğrulamaya yöneliktir(217). En umut verici olanı, nöroaksonal bir hücre iskeleti proteini ve nöronal hasarın göstergesi olan nörofilament hafif zincir (NF-L)'dir. İlk çalışmalar BOS NF-L konsantrasyonlarını ölçmüş olsa da, tekrarlanan alımın invazivliği kullanımını kısıtlamıştır. Oldukça hassas dördüncü nesil nörofilament testlerinin geliştirilmesi, kandaki pikomolar NF-L konsantrasyonlarının güvenilir bir şekilde ölçülmesine olanak sağlamıştır(218). Multipl sklerozlu kişilerde serum NF-L konsantrasyonları klinik ve radyolojik aktiviteyle birlikte artar, gelecekteki nörodejeneratif değişikliklerin ve engelliliğin kötüleşmesinin öngörücüsüdür ve tedavi etkilerine yanıt verebilir(219). Bu nedenle, serum NF-L seviyelerinin grup bazlı karşılaştırmaları artık çoğu klinik çalışmaya keşifsel bir sonuç olarak dahil edilmektedir. Serum NF-L'nin bireysel düzeyde kullanımı, bireyler arası yüksek değişkenlik ve düşük özgüllük nedeniyle nadirdir(220). GFAP, CHI3L1 (astrositik yanıtın bir ölçüsü) gibi biyobelirteçler ve Epstein-Barr virüsüne dayalı moleküler belirteçler hastalığın ilerlemesini tahmin etmede ek değere sahip olabilir(221).

Genel olarak, görüntüleme ve sıvı biyobelirteçlerindeki yeni gelişmeler henüz klinik uygulamaya girmemiştir ve bu nedenle multipl skleroz araştırmacıları topluluğu için muazzam bir görev sunmaktadır.

2.12. MS ve Aksonal Dejenerasyon

MS hastağında progresyonunun temel nedeni aksonal kayıptır. Klinik hastalığın değişken seyri ve MS lezyonlarının heterojenliği nedeniyle, aksonal dejenerasyonu yöneten mekanizmalar hastalık evreleri arasında farklılık gösterebilir. MS'in etiyojisi hala anlaşılamamış olsa da, klinik olarak kesin MS'e dönüşümü öngörebilecek potansiyel prognostik biyobelirteçler mevcuttur. Serum ve BOS biyobelirteçleri, difüzyon tensör görüntüleme (DTI), OKT, görsel uyarılmış potansiyeller(VEP), MR spektroskopisi (MRS) gibi aksonal hasarı ve ayrılmayı tanımlayan özel laboratuvar ve görüntüleme teknikleri, MS ilerlemesinin öngörücü bir ölçütü olarak klinik uygulamada yer edinmeye başlamıştır(222). Bununla birlikte, bu görüntüleme teknikleri, lezyona özgü EDSS ile olan ilişkileri nedeniyle öngörücü biyobelirteçler olarak hala tartışılmaktadır.

2.12.1. MS ve İlişkili Biyolojik Belirteçler

Tablo 2.2. Multipl Skleroz İlişkili Biyolojik Belirteçler

Biyomarker	Biyoloji	Numune	Patoloji	Klinik yarar	Sonuç
IgG OKB	Intratekal IgG sentezi	BOS	İnflamasyon	Tanısal	↑
IgM indeksi	Intratekal IgM sentezi	BOS	İnflamasyon	Prognoz	↑
KFLC	B lenfositlerce sentezlenen	BOS	İnflamasyon	Tanısal/ Prognoz	↑
Nörofilament	Aksonal protein	BOS / Kan	Nöronal hasar	Tanısal/ Prognoz	↑
Tau protein	Microtubul yapısal protein	BOS	Nöronal hasar	Tartışmalı	Tartışmalı
GFAP	Astrositlerde bulunan sitoskeletal protein	BOS / Kan	Nöronal hasar	Tanısal / Prognoz	↑
S100β	Astrositlerce sentezlenen Ca ⁺² ve Zn ⁺² bağlayıcı protein	BOS	Nöronal hasar	Tanısal / Prognoz /Tedavi etkinliği	↑
MBP	Oligodendrogliaların sentezlediği miyelin	BOS	Demyelinizasyon	Tanısal	↑
CHI3L1	Astrositlerde, makrofajlarda, kondrositlerde, sinovyal hücrelerde, osteoblastlarda ve nötrofillerde ekspres edilen ekstraselüler monomerik tek zincirli glikoprotein	BOS	Nöronal hasar / İnflamasyon	Tanısal /Treatment efficacy	↑
Osteopontin	Ekstraselüler matriks proteini sekrete eden aktive makrofajlar lökositler ve aktive T lenfositler	BOS / Kan	İnflamasyon	Prognoz	↑
CXCL12	Sitokin	BOS	İnflamasyon	Tanısal	↑
CXCL13	Sitokin	BOS / Kan	İnflamasyon	Prognoz	↑

CD163	Monosit/Makrofaj membran spesifik membran markeri	BOS / Kan	İnflamasyon	Prognoz	↑
CD5 + B hücresi	B hücresi	Kan	İnflamasyon	Prognoz	↑ RRMS ↓ SPMS
Tubulin β	Mikrotubul	BOS	Nöronal hasar	Prognoz	↑
HSP70	Şaperonlar	BOS	İnflamasyon	MS inflamatuvar markeri	↑
IgG OKB	Intratekal Ig G sentezi	BOS	İnflamasyon	Tanısal	↑

BOS; Beyin Omurilik Sıvısı, CXCL; Kemokin ligandı, CHI3L1; Kitinaz 3 benzeri protein, GFAP; Glial fibriller asidik protein, HSP70; Isı şok proteini-70, Ig; Immünoglobulin, KFLC; Kappa içermeyen hafif zincir, OKB; Oligoklonal bant, MBP; Miyelin basic protein

2.12.2. Klinik Uygulamada Kullanılan Biyobelirteçler

BOS analizinde serumda bulunmayan oligoklonal bantların saptanması, yüksek IgG düzeyleri ve artmış IgG indeksi; MSS'ndeki plazma hücreleri ve oligoklonal B lenfositler tarafından lokal IgG üretiminin (intratekal sentez) göstergesidir(223). Bu nedenle, BOS'ta IgG OKB tespiti, yüksek intratekal sentezi kanıtlamak için “altın standart” laboratuvar testi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, OKB tespiti izoelektrik odaklama tekniği ve ardından agaroz jel elektroforezi ile gerçekleştirilir. Bu gerçekten de yüksek maliyetli, karmaşık bir protokoldür ve eğitimli personel ihtiyacı ve öznel gözleme bağlı yorumlama gibi metodolojik sınırlamaları vardır. MS tanısında IgG OKB'nin önemi, MS hastalarının %95'inde tespit edilmesine dayanmaktadır(224), ancak diğer kronik inflamatuvar MSS hastalıklarında da bulunabilirler. Dahası, CIS hastalarının BOS'unda bulunmaları MS dönüşümünün bir öngörücüsüdür(225) .

En yaygın kullanılan formül IgG indeksidir. Bu, serumdaki düzeylere kıyasla BOS'taki IgG miktarını değerlendirir ve serumdaki IgG'nin albümine oranına kıyasla BOS'taki IgG'nin albümine oranı olarak hesaplanır(226). Albümin endekse dahil edilmiştir çünkü albümin bölümü (Qalb) BOS/serum, MS'te KBB disfonksiyonunun bir ölçümü olarak kullanılmaktadır(227). IgG indeksinin 0,7'den yüksek olması intratekal B hücre yanıtının arttığını gösterir(217) ve dolayısıyla MS hastalarının yaklaşık %70'inde IgG indeksinin artmış olduğu gerçeğine dayanarak MS tanısını ortaya koyar(228). Bununla birlikte, IgG indeksinin artabileceği başka MSS hastalıkları da vardır.

2.12.3. DTI(Difüzyon Tensör Görüntüleme)

Yapılan çalışmalarda DTI ölçümlerindeki değişiklikler MS hastalarında iyi bir şekilde gösterilmiştir. MS hastalarında bozulan iki ana parametre ortalama difüzivite (su

difüzyonunun nicel bir ölçütü) ve fraksiyonel anizotropidir (bir yön boyunca difüzivitenin yaygınlığı). Ortalama difüzivitedeki artış genellikle ödem, aksonal ve miyelin kaybını yansıtırken, fraksiyonel anizotropideki azalma MS'te demiyelinizasyonu gösterir. Bu değişiklikler SPMS hastalarında CIS, RRMS ve benign MS'e kıyasla daha derindir (229). Ayrıca, bu difüzyon anormallikleri aksonal veya nörodejenerasyonun belirgin olduğu MS hastalarının gri cevherinde de bulunmuş ve SPMS'de diğer MS fenotiplerine kıyasla daha fazla olduğu gösterilmişti. Difüzyon değişikliğini EDSS ile ilişkilendirmek için girişimlerde bulunulmuştur, ancak bu çalışmaların sonuçları tartışmalı olmaya devam etmektedir(230).

2.12.4. VEP (Görsel Uyarılmış Potansiyeller) ve Diğer Elektrofizyolojik Yöntemler

Demiyelinizasyon, remiyelinizasyon ve ilişkili nöroaksonal hasarın etkilerini daha kesin bir şekilde yakalamak ve izlemek için daha iyi “biyobelirteçlere” duyulan ihtiyaç, MS alanında iyi bilinen bir zorluktur. Bu amaçla, görsel uyarılmış potansiyeller (VEP'ler), fonksiyonel olarak optik sinir boyunca demiyelinizasyonun boyutunu değerlendirmede bir role sahiptir. VEP testinde P100 latansı uzama göstererek MS tanısında ve tedavi izleminde kullanılmaktadır. Aynı zamanda VEP testi ON sonrası iyileşme derecesini tahmin etmek ve afferent görme yolundaki klinik ve subklinik demiyelinizasyon olaylarının engelleyici etkilerini yakalamak için kullanılabilir.

Optik nöritin MS'te yaygın bir başlangıç klinik bulgusu olduğu göz önüne alındığında, Klistorner ve arkadaşları optik siniri görüntüleyerek hastalığın klinik değerlendirmesine odaklanmışlardır. Bu araştırmacılar, yeni teknoloji multifokal VEP teknolojisi ile ölçülen azalmış genlik ve artmış latans (demiyelinizasyon belirteçleri) ile RNFL kalınlığındaki azalma ile aksonel dejenerasyon ile bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir(231). Bu teknoloji retinanın yüksek çözünürlüklü rekonstrüksiyonunu sağlayabilmektedir. Bu nedenle VEP' de, MS hastalarında aksonal dejenerasyonu ve dolayısıyla nörolojik bozukluğu öngörmek için bir yöntem olabilir ve hastalığın seyri sırasında nöroprotektif tedavilerin etkinliğini inceleme özelliği de eklenebilir.

Üst ve alt ekstremiteler için medyan ve tibial somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel (SEP) incelemeleri, spinal yerleşimli lezyonların tanımlanmasında katkıda bulunabilirler. Multimodal uyandırılmış potansiyeller (mmEP); VEP, MEP ve SEP kombinasyonları ile oluşturulur ve tanı ve izlemede değerli oldukları bildirilmektedir. Hasta özelliklerine göre seçilen mmEP ise prognostik değer taşıyabilmektedir(232).

Elektroretinogram ise optik nöritin tanısai çalışmasında veya gizli bir makülopati formundan şüphelenilen atipil durumlarda kullanılan bir görüntüleme aracıdır(233).

2.12.5. MRS (Manyetik Rezonans Spektroskopi)

Aksonal dejenerasyonun derecesinin incelenebileceği diğeri bir yöntem, manyetik rezonans spektroskopi(MRS) dir. MRS, aksonal bütünlüğün bir belirteci olan N-asetil aspartat (NAA) gibi metabolitlerdeki değışikliklerin tespit edilmesine olanak tanır. NAA seviyelerinde, aksonopati içeren nörolojik hastalıkların seyri sırasında belirgin aksonal hasarı gösterir(234). Tüm beyin MRS, normal sağlıklı kontrollere kıyasla CIS, RRMS ve SPMS'te NAA ve NAA/Kreatin (NAA/Cr) oranında önemli bir azalma olduğunu başarılı bir şekilde göstermiştir. Rutin beyin MR da normal görünen beyaz cevherinde MRS de gösterilen NAA/Cr oranında azalma da EDSS ile korelasyon göstermiştir(235).

2.13. MS'te Beyin Volümetrik Ölçümleri

Nörodejenerasyon, MS'te volümetrik MRG kullanılarak güvenilir bir şekilde ölçülebilir ve engellilik ile inflamatuvar markerlarla güçlü bir korelasyon gösterir(236). Hatta nörodejeneratif belirteçler arasında, bölgesel ölçümler MS'te klinik gidişatı öngörücü özellikte olabilmektedir(237), Özellikle bölgesel gri maddenin etkileniminin klinik değeri (GM), beyaz maddeden (WM) daha fazladır(238).

Farklı beyin bölgeleri, hastalık evreleri ve MS alt tipleri için bildirilen atrofi bölgeleri ve aralıkları zorluk olmaya devam etmektedir(239). Kortikal atrofi oranları progresif hastalarda RRMS hastalarına kıyasla daha yüksek görünürken derin gri madde atrofi oranları klinik alt tipler arasında nispeten sabit görünmektedir(240). Spinal kord atrofisi de engellilikle güçlü korelasyonlar gösterir ve en yüksek progresif MS de korelasyon gösterir(241). Spinal kord atrofisi oranları değışkenlik gösterir (yılda -%0,4 , -%2,1) ve en yüksek oranlar progresif MS'te görülür(242).

Bununla birlikte, normal yaşa bağıli atrofi oranları da beyin yapıları arasında farklılık göstermektedir(243). Özellikle, toplam beyin hacmi ile frontal ve temporal alanlarda belirgin atrofi ile yıllık -%0,1 ila -%0,5 oranlarında ve oldukça heterojen bölgesel etkilerle normal yaşlanmaya bağlanabilir(243). MS hastalığının süresi ve eş zamanlı olarak hastalığın ilerlemesi hastanın yaşıyla doğrusal olarak ilişkili olduğundan, heterojen kohortlarda bu faktörleri dikkate alan istatistiksel analizler zor olmaya devam etmektedir(244). Tüm bu

volümetrik değerdendirmeler MS hastalığından tanı, tedavi ve klinik gidişatı değerdendirmede volümetrik analizlerin önemini vurgulamaktadır. Hata oranını en aza indirerek optimal düzeyde yapılan volümetrik analizler MS hastalığındanki nörodejenerasyon sürecine ışık tutacaktır.

2.14. Multipl Skleroz ve Yapay Zeka

Multipl skleroz tanı ve tedavi açısından klinisyen için zorlu bir nörolojik hastalık olmaya devam etmektedir. Klinik olarak hastalığın değışken seyri ve heterojenliği nedeniyle, etiyojide öne sürülen mekanizmalar hastalık evreleri arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle tanı ve takipte kesin MS'e dönüşümü öngörebilecek potansiyel prognostik biyobelirteçler araştırma konusudur. Bunlar serum ve BOS biyobelirteçleri, OKT, VEP, DTI, MRS gibi laboratuvar ve görüntüleme teknikleri, MS progresyonunun öngörücü bir ölçütü olarak klinik uygulamada kullanılmaktadır(222). Hastalık tanı ve takibinde kullanılan laboratuvar ve görüntüleme verilerin entegrasyonu MS hastalığında yapay zeka (YZ) algoritma tabanlı değerdendirme için olanak sağlar.

Yapay zeka tabanlı Beyin Manyetik rezonans görüntüleme yoluyla MS'in doğru teşhisini kolaylaştıran lezyon segmentasyonu ve kantifikasyonunu içeren çalışmalar mevcuttur (245). Bu, radyologların ve nörologların görüntüleri analiz etmek için gereken manuel çabayı ve zamanı azalttığı için özellikle faydalıdır(246). YZ algoritmaları yeni aktif lezyonları doğru bir şekilde tespit edip ana hatlarını belirleyerek daha hızlı ve daha tutarlı bir tanımlama sağlamaktadır(247). Ayrıca, hastalık şiddetinin değerdendirilmesine yardımcı olmak için MS lezyon yükünü (lezyonların boyutunu, yerini ve sayısını analiz ederek) ölçmeye yardımcı olabilmektedir(248).

MS tanısında YZ'nın bir diğer kullanım alanı, genellikle MS hastalarında optik nöriti tespit etmek için kullanılan OKT'dir. MS hastalarında zamanla, relapslar ve hastalık ilerlemesiyle hızlanan retina katmanlarında ilerleyici incelme görülür(249). Son zamanlarda yapılan bir inceleme, OKT kalite kontrolü için kullanılan OSCAR-IB kriterlerinde YZ'nın da dahil edilmesi önemini açıklamaktadır(250). Bu OKT özellikleri ile birçok çalışmada kullanılan YZ makine öğrenme modelleri, MS hastalarını sağlıklı kontrollerden başarıyla ayırmıştır(250).

Multipl skleroz hastalarında kognitif bozukluk yaygındır, bu nedenle doğru kognisyon değerdendirmeleri hastalığın ilerlemesinin belirteci olarak kullanılabilir. Yakın

tarıhli bir çalışmada, SDMT performansı ve MRG nörogörüntülemenin (beyin dokusu hacmi, difüzyon tensör görüntüleme) bir kombinasyonu ile YZ modellemesi gerçekleştirmiştir. Yazarlar, bilateral nükleus akumbens ve sağ talamus hacim kaybının daha kötü bir SDMT skoru ile birlikte gittiği sonucuna varmışlardır. Bu modelin yüksek doğruluğu, ince kognitif değişikliklerin potansiyel bir göstergesi olabileceği sonucuna ulaşmışlardır(250).

Yapay zeka modelleri, genomik bilgiler, biyobelirteçler, görüntüleme verileri ve gerçek dünya kanıtları dahil olmak üzere büyük ölçekli hasta verilerini entegre ederek, bireysel hasta özelliklerine göre daha kesin ve özel tedavi nerileri sağlayabilir. YZ algoritmaları, hastalığın ilerlemesini, nks riskini ve tedavi yanıtını tahmin etmek için boylamsal hasta verilerinden yararlanabilir. Ancak YZ teknikleri, MS ve diğer tıbbi hastalıklarda sayısız fayda sağlasa da, etik hususları da beraberinde getirmektedir. Veri gizliliğinin sağlanması, YZ algoritmalarında şeffaflığın korunması ve önyargılar ele alınması gereken çok önemli hususlardır(251).

3. MATERİYAL METOD

Bu çalışmaya 2 ayrı grup olmak üzere toplamda 95 katılımcı alınmıştır.

Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Nöroloji kliniğinde düzenli takipli kesin MS tanısı almış EDSS skorları bilinen son 6 ay içinde Beyin MRG'ı olan 60 MS hastası ile Başkent Üniversitesi Nöroloji kliniğine herhangi bir nedenle başvuran yine son 6 ay içinde Beyin MR'ı çekilmiş ve normal raporlanmış olan 35 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır.

3.1. Çalışmanın Aşamaları

1. Katılımcıların tümüne çalışmanın amacı ve nasıl yapılacağı konusunda ayrıntılı bilgi verilip hasta ve sağlıklı kontrol grubu ayrı ayrı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra hasta grubuna yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalığın başlama yaşı, optik nörit geçirme öyküsü, almakta olduğu tedaviler, en son ne zaman atak geçirdiği sorulandı. Sağlıklı kontrol grubunun herhangi bir sistemik hastalığa sahip olmadığı hasta anamnezi ve e-nabız bilgilerinden teyit edildikten sonra her iki grubun demografik/klinik özellikleri olgu rapor formuna kaydedildi.

2. Katılımcıların tümüne tarafımızca ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayene yapıldı, dışlama kriterleri açısından değerlendirildi, MS hasta grubunun EDSS değerleri hesaplandı, kognitif performansı değerlendirmek için yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından benzer şekilde tüm katılımcılara PASAT, COWAT, Stroop testi, işitsel sözel öğrenme testi, Çizgi Yönünü Belirleme testi, iz sürme testi, işaretleme ve SDMT testi ile depresyon ve MS izlem ölçekleri uygulandı.

3. Katılımcıların tümüne Göz Hastalıkları AD tarafından ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldı, dışlama kriterleri açısından değerlendirildi, (Heidelberg Engineering, Heidelberg) marka Optik Koherans Tomografi (OKT) cihazı ile peripapiller RSLT kalınlığını belirlemek için tüm vakaların 2 gözüne de optik disk OKT'si ile yine tüm olgulara Heidelberg OKT-anjiyografi cihazı ile tüm vakaların 2 gözüne OKT-A çekimi yapıldı.

4. Katılımcıların tamamının son 6 ay içinde çekilen Beyin MR görüntüleri ile freesurfer versiyon 7.4.1 yazılımı kullanılarak beyin bölgelerinin volüm, alan ve kalınlık ölçümleri yapıldı.

5. Tüm katılımcıların demografik/klinik özellikleri, kognitif test skorları, OKT, OKT-A ile beyin hacim ölçümleri istatistiksel analiz sonrası yapay zeka tabanlı değerlendirmeye tabi tutuldu.

MS Hasta Grubu alışmaya Dahil Edilme Kriterleri ;

- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde takipli olmak,
- Mc Donald 2017 kriterlerine göre kesin MS tanısı almış olmak,
- 18-55 yaş aralığında olmak,
- Son 6 ay içinde Beyin MR'ı çekilmiş olmak
- Dominant sağ eli olmak
- Çalışma için gönüllü ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak.

Sağlıklı Kontrol Grubu alışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- Herhangi bir nedenle Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine başvurmuş olmak,
- Sistemik bir hastalığa sahip olmamak,
- 18-55 yaş aralığında olmak,
- Son 6 ay içinde Beyin MR'ı çekilmiş ve normal raporlanmış olmak
- Dominant sağ eli olmak
- Çalışma için gönüllü ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

MS hasta grubu için;

- MS dışında SSS hastalığı olan,
- Son 1 ay içinde atak geçirmiş olan,
- MS ve Sağlıklı kontrol grubu için,
- Retinayı etkileyen sistemik hastalıklar(Diyabetik retinopati, hipertansif retinopati),
- Retinayı etkileyen göz hastalıkları(yaşa bağlı makula dejeneransı, rod-kon distrofileri, retinitis pigmentosa),
- Yüksek kırma kusurları(miyopi-5D st, hipermetropi 3D st),
- Geçirilmiş intraoküler cerrahi(katarakt, retina dekolmanı),

- Belirgin affektif bozukluğu ya da ciddi psikiyatrik hastalık öyküsü olan, *Kognitif fonksiyonları etkileyen psikostimulan ya da psikotropik ilaç kullanan,
- Alkol ve madde bağımlılığı olan, *Geçmişinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve öğrenme güçlüğü tanısı olan,
- Nöropsikolojik testlerin uygulanmasını engelleyici ciddi vizüel fonksiyon bozukluğu ya da işitme kaybı olan,
- Dominant eli sol el olan hastalar, çalışma dışı bırakılmıştır.

EDSS Ölçeği ;

0 Normal nörolojik inceleme (tüm fonksiyonel sistemler sıfır puan).

1.0 Minimal bulgu ile bir fonksiyonel sistemde özürlülük olmaksızın değerlendirme.

1.5 Birden fazla fonksiyonel sistemde minimal bulgu bulunmasına rağmen özürlülük yok.

2.0 Minimal özürlülük sadece bir fonksiyonel sistemde mevcut.

2.5 İki fonksiyonel sistemde minimal özürlülük durumu mevcut.

3.0 Orta derecede özürlülük bir fonksiyonel sistemde ya da hafif özürlülük üç-dört fonksiyonel sistemde, ancak hasta tam ambulatuardır.

3.5 Tam ambulator hasta olmasına rağmen bir fonksiyonel sistemde orta derecede özürlülük, ayrıca bir veya iki fonksiyonel sistemde 2 puan ya da iki fonksiyonel sistemde 3 puan veya beş fonksiyonel sistemde 2 puan bulunur (diğer sistemler 0 veya 1 puan).

4.0 Yardımsız tam ambulator bir hasta, bir fonksiyonel sistemde 4 puan özürlülük gösterse bile (diğer sistemler 0 veya 1 puan) günde 12 saat veya daha fazla süre boyunca bağımsız olarak işlerini yapabilir ve dinlenmeden yaklaşık 500 metre yürüyebilir.

4.5 Yardımsız, tam ambulator hasta gününün büyük bir bölümünü bağımsız geçirebilir ancak tam gün çalışabilirlik kısıtlanabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir. Genellikle bir fonksiyonel sistemde 4 puanlık ağır özürlülük bulunur (diğer sistemler 0 veya 1 puan), ya da düşük puanların birleşimi önceki basamakları aşar ve hasta dinlenmeden yaklaşık 300 metre yürüyebilir.

5.0 Günlük aktivitelerini (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi) tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağır özürllülük, yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri, bir fonksiyonel sistemde tek başına 5 puan (diğerleri 0 veya 1) ya da daha düşük puanların 4. basamaktakini aşan birleşimleri.

5.5 Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir, özürllülük günlük aktivitelerini engelleyecek kadar ağırdır, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri bir fonksiyonel sistemde tek başına 5 puan (diğerleri 0 veya 1) ya da daha düşük puanların 4. basamaktakini aşan birleşimleri

6.0 Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri ikiden çok fonksiyonel sistemde 3 veya daha fazla puanlık bozukluğun birleşimi

6.5 Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için iki taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. Fonksiyonel sistem eşdeğerleri, ikiden çok fonksiyonel sistemde 3 veya daha fazla puanlık bozukluğun birleşimi.

7.0 Yardımla bile 5 metreden fazla yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirebilir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir, günde yaklaşık 12 saat veya daha fazla süreyi tekerlekli sandalyede geçirir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri bir fonksiyonel sistemde 4 puan ya da daha fazla, çok ender olarak yalnız piramidal sistem 5 puan.

7.5 Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir, tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirebilir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri 4 puan bozukluk içeren birden fazla fonksiyonel sistem.

8.0 Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir, birçok işini kendisi görebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü puanlar içerd.

8.5 Günün çoğunda yatağa bağımlıdır, kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili kullanabilir, bazı işlerini kendisi görebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü puanlar içerir.

9.0 Yatağa bağlı hasta, iletişim kurabilir, yiyebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri çoğu 4 puan ve üstü olan bileşimler.

9.5 Tümüyle yatağa bağlı hasta, etkin iletişim kuramaz ya da yutma- yeme bozulmuştur, fonksiyonel sistem eşdeğerleri neredeyse tümü 4 puan ve üstünün bileşimleri.

10.0 MS'e bağlı solunum yetmezliği, koma veya durdurulamayan epileptik nöbetler sonucu ölüm.

Göz Muayenesi, OKT ile RSLT Kalınlığı, Makula Hacmi ve OKT-A ile Total Retina Kalınlığı, Yüzeyel ve Derin Damar Dansitelerinin Değerlendirilmesi

Nörolojik değerlendirme sonrasında, tüm katılımcılara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda RSLT, makula hacmi ve damar dansitelerini etkileyebilecek göz patolojilerinin dışlanması amacıyla görme keskinliği, oküler motilite, intraoküler basınç ölçümü, ön segment ve retina muayenesini içeren ayrıntılı bir oftalmolojik değerlendirme yapılmıştır.

Oftalmolojik muayene sonrası, hastalar SD-EDI-OKT yöntemiyle (Spectralis-OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg) değerlendirilmiştir. Tüm katılımcıların OKT taramaları, aynı cihaz ile karanlık bir odada ve deneyimli aynı teknisyen tarafından gerçekleştirilmiştir. Taramalar sırasında göz hareketlerine uyumlu göz takip sistemi ve internal fiksasyon hedefi kullanılmıştır. Foveal horizontal kesit ölçüm için temel alınmıştır. Fovea merkezli maküler kalınlık haritaları, 25 çizgisel raster volüm taraması içermektedir. Disk ve maküla ölçümleri, yüksek hız modunda ve otomatize gerçek zaman (ART - "Automated Real Time") özelliği kullanılarak elde edilmiştir. Bu ölçümler dokuz farklı alan şeklinde bölümlendirilmiş ve segmentlere ayrılarak RSLT kalınlığı ile makula hacmi değerlendirilmiştir. Ölçümler, Heidelberg cihazının yazılımı kullanılarak kaydedilmiş ve tüm katılımcıların her iki gözünden yapılan ölçümler belgelenmiştir.

OKT çekimlerinin ardından, hasta ve kontrol grubu üzerinde 70 kHz frekansında, 840 nm dalga boyundaki ışık yardımıyla saniyede 70.000 A-mod tarama yapan RTVue-XR Avanti cihazı (versiyon 2017.1.0.151) ile OKT-A verileri toplanmıştır. SSADA algoritması

kullanan bu cihaz sayesinde daha kısa sürede yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilmiştir. Retina kalınlık analizi, cihazın 6x6 mm görüntüleri aracılığıyla, iç limitan membran (ILM) ve retina pigment epiteli (RPE) arasındaki uzaklığın otomatik olarak ölçülmesiyle gerçekleştirilmiştir.

Vasküler dansite ölçümleri, optik disk merkezini esas alarak 2 mm ve 4 mm çapındaki çemberler yardımıyla yapılmıştır. Disk OKT-A çekimlerinde, diskin içindeki 2 mm'lik çemberle tanımlanan bölge "intrapapiller alan", 2-4 mm arasındaki halka şeklindeki bölge ise "peripapiller alan" olarak adlandırılmıştır. Disk OKT-A ölçümlerinde, 4,5x4,5 mm'lik bir alanda hesaplanan tüm damar dansite yüzdesi "tüm imaj peripapiller vasküler dansite" olarak tanımlanmıştır.

Bu ölçümlerle, disk içi radyal peripapiller bölgedeki kapiller yapıların damar dansite yüzdelерinin yanı sıra büyük vasküler yapıların da damar dansite yüzdeleri hesaplanmıştır. Çalışma boyunca tüm OKT-A çekimleri, deneyimli aynı teknisyen tarafından gerçekleştirilmiştir.

MRG çekimi

Beyin MRG her iki grup için 18 kanallı faz dizili kafa bobinine sahip bir tarayıcı (Siemens Magnetom Avanto 1.5 Tesla MRG sistemi, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Görüntüleme protokolü T1 ağırlıklı görüntüleri (eko süresi (TE)=12 ms ve tekrarlama süresi (TR)=664 ms) içeriyordu. İnce kesit görüntüleri (1 mm) aksiyal, sagittal ve koronal görünümde alınmıştır.

Beyin MRG Volümetrik Değerlendirilmeleri

Katılımcıların tamamının son 6 ay içinde çekilen Beyin MR görüntüleri ile freesurfer versiyon 7.4.1 yazılımı kullanılarak beyin bölgelerinin volüm ölçümleri yapıldı.

MRG tabanlı beyin hacim ölçümü

Kortikal rekonstrüksiyon ve volumetrik segmentasyon free surfer görüntü versiyon 7.4.1 analiz paketi ile yapılmıştır. Hasta/kontrol grubunun klinik durumundan habersiz volümetrik analizler tecrübeli bir anatomist tarafından gerçekleştirilmiştir. Freesurfer versiyon 7.4.1 Beyin MR görüntüleri MP-RAGE taramaları üzerinde; segmentasyonla bir bütün olarak beynin, serebral hemisferlerin ve diğer supratentöryel yapılar ile serebellumun

ve beyin sapının (infratentöryel yapıların) hacimlerini ölçmüştür. Segmentasyon işleminde farklı beyin yapılarını bölümlere ayırmak için referans olarak stereotaktik bir atlas kullanılmıştır. Bu atlas otomatik segmentasyon atlası(aseg) olarak bilinir. 4 farklı yaş grubu kullanılarak Randy Buckner ve arkadaşları tarafından oluşturulan beyin segmentasyon atlası temel alınarak freesurfer analizleri gerçekleştirir(252).

Nöropsikolojik Değerlendirme

MS'li bireylerde kognitif açıdan başlıca etkilenen işlevler; bilgi işleme hızı, çalışma belleği, öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler, vizyospasyal işleme ve kelime geri çağırma becerisi olarak sayılabilir(253). Çalışmamızda saydığımız kognitif işlevleri değerlendiren ulusal geçerlilik güvenilirlik çalışmalarının yapıldığı MS'te ayırt ediciliği yüksek kapsamlı bir değerlendirme sağlayabilecek testler tercih edilmiştir. Bu testler MACFIMS ve BRB-N'nin ortak alt testlerinden çalışma belleği, bilgi işleme hızı ve lisan becerisini değerlendiren PASAT ve COWAT'ı, dikkat ve dış uyaranlarla birlikte bilgi işlemeyi değerlendiren STROOP'u, pek çok çalışmada kullanılan geçerliği, güvenilirliği kanıtlanmış, işitsel sözel öğrenme testini ve İz Sürme testlerini, görsel uzaysal algılama, sürdürülen dikkat ve tepki hızını ölçen Benton çizgi yönü belirleme testi ve işaretleme testi ile MS'te en yaygın kullanılan ve kapsamlı nöropsikolojik testlerin en iyi öngörücüsü kabul edilen SDMT testini (254) tercih ettik. Ayrıca hastaların sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini değerlendiren, günlük yaşam aktiviteleri, psikolojik olarak iyi hissetme, semptomlar, arkadaş ve aile ilişkileri, duygusal ve cinsel hayat, başa çıkma, reddetme gibi kognisyona etki edecek faktörlerinde sorgulandığı Beck depresyon ile MS izlem ölçeği uygulanmıştır.

Fischer ve meslektaşları, nöropsikolojik değerlendirme sonucuna dayanarak, MS'te kognitif kaybın aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin varlığıyla tanımlanabileceğini öne sürmüşlerdir(154):

- Test parametrelerinin en az %20-30'unda normatif ortalamaya kıyasla 1,5 veya 2 standart sapmanın (SD) altında bir performans,
- En az iki kognitif alanda 1,5 veya 2 SD'nin altında bir performans.

Bu iki ölçüt MS hastalarında kognitif kaybın varlığını güvenilir bir şekilde tanımlamaktadır(153).

Hem sağlıklı hem de hasta grubuna uygulanan nöropsikolojik testler, sessiz ve sakin bir odada deneyimli nörolog tarafından uygulanmıştır.

Aşağıda uygulanan testler ile ulusal geçerlilik güvenilirlik referansları ile ilgili bilgiler sunulmuştur;

SDMT(Sembol sayı modaliteleri testi): 90 saniye sürede kodlanmış bir set üzerinde rakamlar yerine semboller yazılarak bilgi işleme hızı, uzun süreli dikkat ve konsantrasyonu değerlendirir. Birçok çalışmada MS hastalarında kognitif performansı değerlendiren en duyarlı ölçü kabul edilmiştir(158, 255).

İşaretleme Testi: Görsel-uzaysal algılama, sürdürülen dikkat (vijilans), ataklık ve tepki hızını değerlendiren bir testtir. Test, 4 alt testten oluşur: 1. Düzenli harfler, 2. Düzensiz harfler, 3. Düzenli şekiller ve 4. Düzensiz şekiller. Her bir alt testte 60 harf ya da şekil bulunur. Hedef olarak bir harf ve bir şekil belirlenir. Katılımcının görevi, hedef harf ya da şekli test formunda bularak hızlı bir şekilde işaretlemektir. Puanlama, doğru tepkilerin sayısı (işaretlenen hedef sayısı), yanlış tepkilerin sayısı (atlanan hedef sayısı ve yanlış işaretlenen hedef sayısı) ve toplam hata üzerinden yapılır. Parietal lob işlevselliğini temsil eden bu testin yetişkinler üzerindeki ulusal normatif veri çalışması ülkemizde gerçekleştirilmiştir (163).

PASAT (Tempolu işitsel seri ekleme testi) Çalışma belleği, bilgi işleme hızı ve dikkati değerlendirmek için kullanılan PASAT testinde, bir ses kaydında 3 saniye aralıklarla söylenen 61 tek haneli sayı duyulur. Katılımcıdan her bir sayı ile bir önceki sayıyı toplaması ve sonucu söylemesi istenir. Bu testten alınabilecek maksimum puan 60'tır. Ülkemizde PASAT'ın ulusal normatif veri çalışması 2016 yılında yapılmıştır (256).

Stroop TBAG Testi Algısal kurulumun taleplere göre değiştirilebilmesi, enterferansa (uygunsuz cevap eğilimine) karşı koyabilme, bilgi işleme hızı ve dikkat edilen/edilmeyen uyaranları birlikte işleme becerisini değerlendiren bir testtir. Stroop (1935) tarafından geliştirilmiş ve daha sonra çeşitli versiyonları düzenlenmiştir. Test, üç aşamadan oluşur: bir şekil dizisinin renklerini söyleme, yazılmış renk isimlerini okuma ve bu renk isimlerinin yazıldığı renkleri söyleme. Her aşama için süre ve hatalı tepkiler kaydedilir. Yürütücü işlevlerin ölçümünde kullanılan Stroop TBAG testinin ülkemizde normatif veri çalışması yapılmıştır (257).

Kontrollü sözel kelime çağırma testi (COWAT) Sözel akıcılığı ve dil becerisini değerlendiren bu test, aynı harfle başlayan ya da aynı kategoriden kelimeleri üretme becerisini ölçer. Katılımcıdan, 60 saniye içinde mümkün olduğunca çok kelime bulması istenir. Bulunan toplam kelime sayısı (3 harf için kurala uygun ve tekrar edilmeyen sözcükler), perseverasyon (tekrarlanan kelimeler) ve intrüzyonlar (kategori dışında veya yanlış harfle başlayan kelimeler) kaydedilir (258).

Rey İşitsel Verbal Öğrenme Testi (RAVLT) işitsel-sözel öğrenme, anlık bellek ve kısa ile uzun süreli belleği ölçmeye yönelik bir testtir. Rey tarafından geliştirilen bu testte, katılımcıya 15 kelimededen oluşan bir liste okunur ve bu listedeki kelimelerin ne kadarının kaydedilebildiği değerlendirilir. Aynı liste beş kez tekrar edildikten sonra, farklı bir 15 kelimelik liste okunur. Yirmi dakika sonra, katılımcıdan ilk listeden hatırlayabildiği kelimeleri geri çağırması istenir (259).

Benton's Çizgi Yönü Belirleme Testi (Judgement of Line Orientation-BJLO) Görsel-uzaysal algılama ve yönelim becerisini ölçen bu test, sağ serebral hemisferin işlevselliği hakkında fikir verir. Benton ve arkadaşları tarafından 1978'de geliştirilen testte, cevap seçenekleri 18 derecelik açılarla yerleştirilmiş 11 adet 3.8 cm uzunluğundaki çizgiden oluşur. Katılımcıdan, soru maddesi olarak verilen çizgi çiftlerinin cevap seçeneklerindeki hangi iki çizgi ile aynı yönde olduğunu belirlemesi istenir. Toplamda 30 çift çizgi gösterilir ve maksimum puan 30'dur. Testin standardizasyon çalışması ülkemizde Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (163).

İz Sürme Testi Görsel tarama, dikkat, görsel-uzaysal işlevler, motor fonksiyon, set değiştirme, sıralama, problem çözme ve dürtü kontrolü gibi pek çok alanı değerlendiren bu test iki aşamadan oluşur. İlk aşamada (Form A), ardışık sayılar birleştirilir (dikkat ve çalışma belleği). İkinci aşamada (Form B), sayı ve harfler sırasıyla birleştirilir (zihinsel esneklik ve dürtü kontrolü). Her iki aşamada da testi tamamlama süreleri kaydedilir. Testin Türk örneklem üzerinde norm belirleme ve standardizasyon çalışması yapılmıştır (260).

Depresyon ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Depresyon belirtilerini değerlendiren, 21 sorudan oluşan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Sorular 0-3 puan arasında derecelendirilir ve ölçekten alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Puan aralıkları, depresyonun şiddetini hafif

(10-17), orta (18-29) ve ciddi (30-63) olarak belirler. BDÖ'nün Türkçe geçerlilik çalışması yapılmıştır ve kesme puanı 17 olarak belirtilmiştir (261).

Multipl Skleroz İzlem Ölçeği (International Organization of MS Nurses-IOMSN) Multipl Skleroz İzlem Ölçeği: MS'li hastaların sağlık durumlarını ve yaşam kalitelerini değerlendirmek için Gulick ve arkadaşları tarafından 2011'de geliştirilmiştir. Ülkemizde 2017 yılında Polat ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye uyarlanmış ve geçerlilik-güvenilirlik çalışması yapılmıştır (262).

Yapay Zeka Analizi

Giriş ve Yöntem

Makine Öğrenmesi (Machine Learning (ML)), bir sistemin önceden tanımlanmış kurallara dayanarak değil, veri ile beslenerek veya bu verilerden öğrenerek kararlar almasını sağlayan bir yapay zekâ dalıdır. Veriler aracılığıyla modeller oluşturur ve bu modeller gelecekteki veriler üzerinde tahminler yapabilir ya da kararlar verebilir. Son yıllarda, ML sağlık alanında tıbbi bilgileri çıkarmak ve hastalıkları ve gelişim aşamalarını tahmin etmek gibi önemli klinik parametreleri incelemek için sıklıkla kullanılmaktadır(263, 264).

Makine öğrenimi, örüntü tanıma ve görüntü işleme alanlarında öznitelik çıkarımı, ölçülen verileri kullanarak türetilmiş değerler (öznitelikler) oluşturur. Öznitelikler, makine öğrenimi süreçlerinde kritik bir rol oynar; türetilen değerlerin bilgilendirici, anlamlı ve uzmanlar tarafından daha kolay yorumlanabilir olması hedeflenir.

Öznitelikler, çalışmaların çeşitliliğine göre farklılaşabilir ancak genel olarak veri seti içinde yer alan ayırt edici bölgelerdir. Bir özellik, nesnenin önemli özelliklerini ölçmek için hesaplanan bir veya daha fazla ölçümün bir fonksiyonudur ve makine öğrenimi modellerindeki bağımsız değişkenlerdir.

Öznitelik çıkarımı, büyük veri setlerini açıklamak için gereken kaynak miktarını azaltmayı amaçlar. Bu bağlamda, karmaşık veriler üzerinde analiz yapılırken karşılaşılan en büyük sorunlardan biri, kullanılan değişken sayısının artmasıdır. Çok sayıda değişken, daha fazla bellek ve işlem gücü gerektirir ve sınıflandırma algoritmalarının eğitim setine aşırı uyum sağlamasına neden olarak tahmin performansını düşürebilir. Öznitelik çıkarımı, değişkenlerin kombinasyonlarını oluşturarak, bu sorunları aşmayı ve veriyi yeterli doğrulukla açıklayabilir hale getiren yöntemleri tanımlayan bir terimdir.

Bu sayede, analiz süreçleri kolaylaşır ve modelin performansı artar. Öznitelik çıkarımı, boyut indirgeme ile doğrudan ilişkilidir. İndirgeme işlemi için konunun uzmanları tarafından destek alınabileceği gibi, eğer uzman bilgisi yoksa genel boyut indirgeme yöntemleri ile de öznitelikler belirlenebilir.

Bunlardan bazıları şunlardır:

- Temel Bileşen Analizi (PCA)
- Doğrusal Ayırma Analizi (LDA)
- Faktör Analizi
- Otomatik Kodlayıcı (Autoencoder)
- Eşölçülü Özellik Haritalama (Isomap)
- Derin Öznitelik Sentez

Sonuç olarak, öznitelik çıkarımı ve boyut indirgeme, makine öğrenimi modellerinin başarısını artırmada kritik öneme sahiptir.

Çalışmamız için ilk olarak veri setleri ayrı ayrı düzenlenmiştir. Başlangıçta küçük bir veri grubu kullanılarak ön denemeler yapılmıştır. Kognitif testlere bakılarak hasta ve sağlıklı bireylere etiket değerleri (0 veya 1 olmak üzere) verilmiştir. Beyin volümetrik ölçümleri için kullanılan beyin hemisferlerinin segmentlere ayrılmış şekilde hacim değerlerine ait veriler ile demografik/klinik, klinik ve göz ölçümlerine dayalı tüm veriler olmak üzere 6 farklı veri grubu için denemeler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde elde edilen sonuçların gelişmeye açık umut verici olduğu görülmüştür. Birleştirilen ham veriler üzerinde yapılan ön çalışmalarda (öznitelik çıkarımı) boyut indirgendiğinde modelin performansında düşüş görülmemektedir. Bu da veri setinde gereksiz verilerin olduğunu göstermektedir. Ön çalışmaların genişletilmesinin performans üzerinde olumlu etkisi olacağı öngörülmektedir.

Makine öğrenmesi algoritmaları, öğrenme sürecinde veriyi temel alarak modeller oluşturduğu için veri sayısı ve çeşitliliği kritik bir rol oynamaktadır, ayrıca modelin performansını ve başarısını da doğrudan etkilemektedir. Bununla birlikte, sağlık alanında veriye erişim genellikle kısıtlı olabilmektedir. Hasta gizliliği, etik kaygılar ve yüksek kaliteli verilerin toplanmasının zorluğu bu kısıtlamaların başında gelmektedir. Ancak, bu sınırlamalara rağmen, ML algoritmaları az miktarda veriyle de etkili sonuçlar verebilmektedir.

Çalışmada kullanılan ML algoritmaları sırasıyla özetlenmiştir:

Destek Vektör Makinesi (Support Vector Machine (SVM)): SVM, sınırlı veri ile genellikle iyi performans gösteren güçlü bir sınıflandırma algoritmasıdır. SVM'nin amacı, verileri mümkün olduğunca doğru bir şekilde ayıran en uygun hiper-düzlemi bulmaktır. Ayrıca, çekirdek (kernel) fonksiyonları sayesinde doğrusal olmayan verilerde de etkili olabilmektedir.

Karar Ağaçları (Decision Trees): Karar ağaçları, verileri sınıflandırma ya da regresyon problemlerine göre dallara ayırarak çalışmaktadır. Her düğümde bir özneliğe göre veri iki ya da daha fazla alt gruba ayrılır; yaprak düğümler ise tahmin edilen sınıf veya değerleri temsil etmektedir. Model, if-else kurallarıyla veriyi bir yol boyunca dallandırarak sonuca ulaşmaktadır. Karar ağaçları hem sayısal hem de kategorik verilerle çalışabilmekte ve aşırı öğrenmeyi (overfitting) önlemek için budama (pruning) gibi tekniklerle optimize edilebilmektedir(265).

K-En Yakın Komşuluk (K-Nearest Neighbors (KNN)): KNN, yeni bir verinin sınıfını veya değerini belirlerken, o veri noktasına en yakın k adet komşuyu dikkate almaktadır. Veriler arasındaki mesafe genellikle Öklid mesafesi ile hesaplanır ve en yakın komşular arasında en sık görülen sınıf, yeni veriye atanır. Ayrıca, KNN'nin performansı veri sayısı arttıkça büyüdükçe yavaşlar, bu yüzden küçük veri setleri daha uygundur(265).

Naive Bayes: Bayes teoremini temel alan ve sınıflar arasındaki bağımsızlık varsayımına dayanan bir yöntemdir. Bu algoritma, her öznelik için her sınıfın olasılığını hesaplar ve yeni bir veri noktasının hangi sınıfa ait olabileceğini belirlemek için bu olasılıkları birleştirir. Basitliği ve hızının yanı sıra, veri seti küçük ve öznelikler birbirine bağımlı olsa dahi, genellikle kabul edilebilir sonuçlar sunmaktadır(265) .

Lojistik Regresyon (Logistic Regression): Bağımlı değişkenin iki veya daha fazla sınıfa ait olma olasılığını tahmin etmek amacıyla kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. Girdi değişkenleri ile hedef sınıf arasındaki ilişkiyi belirlemek için doğrusal bir model kullanır ve çıktıyı 0 ile 1 arasında sınırlamak için sigmoid fonksiyonu uygular. Lojistik regresyon, özellikle iki sınıflı (binary) problemler için etkilidir ve Modelin genelleme yeteneği yüksek olduğundan, az sayıda veriyle iyi sonuçlar verebilmektedir(265) .

Çalışma süresince ML algoritmaları ile gerçekleştirilen analizler Başkent Üniversitesi Mühendislik Fakültesi bünyesinde bulunan lisanslı MATLAB2024a yazılım programının “Statistics and Machine Learning Toolbox”ı kullanılmıştır.

İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS v23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Spiro Wilk Testi ile incelendi. İki kategorili bağımsız gruplarda normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması Bağımsız iki örnek t testi ile incelendi. İki kategorili bağımsız gruplarda normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki bağlantı Ki-kare testi ve Monte Carlo düzeltilmeli Fisher Exact testi ile incelendi. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Tek yönlü ANOVA kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Bonferroni testi ile incelendi. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken kognitif bozukluğa etki eden risk faktörleri üzerine etkisi Univariate ve Multiple olarak Binary Lojistik regresyon analizi ile incelendi. İki gruplu kategorik değişkenler ile sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler point-biserial korelasyon katsayısı ile incelendi. Nicel verilerin gösteriminde Ortalama±standart sapma ve Ortanca (minimum-maksimum) ile verilmişken kategorik değişkenlerin gösteriminde n ve % kullanıldı. Önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniklerinde takipli 60 MS hastası ile herhangi bir nedenle nöroloji polikliniğine başvuran, santral sinir sisteminin inflamatuvar ya da demyelinizan hastalığı tanısı ve bulgusu olmayan, kognitif olarak normal 35 birey kontrol grubu olarak alınmıştır.

Tablo 1. MS Hasta ve Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Cinsiyet; n(%)	MS Hasta grubu	Kontrol	Toplam	p
Kadın	45(65)	23 (65,7)	68 (71,6)	0,478 ^x
Erkek	15 (35)	12 (34,3)	27 (28,4)	
Yaş; (ortalama+-standart sapma) (minimum,maximum)	35,48± 9,6 18-55	32,3 ± 9,2 18-55	34,3 ± 9,5 18-55	0,117 ^z

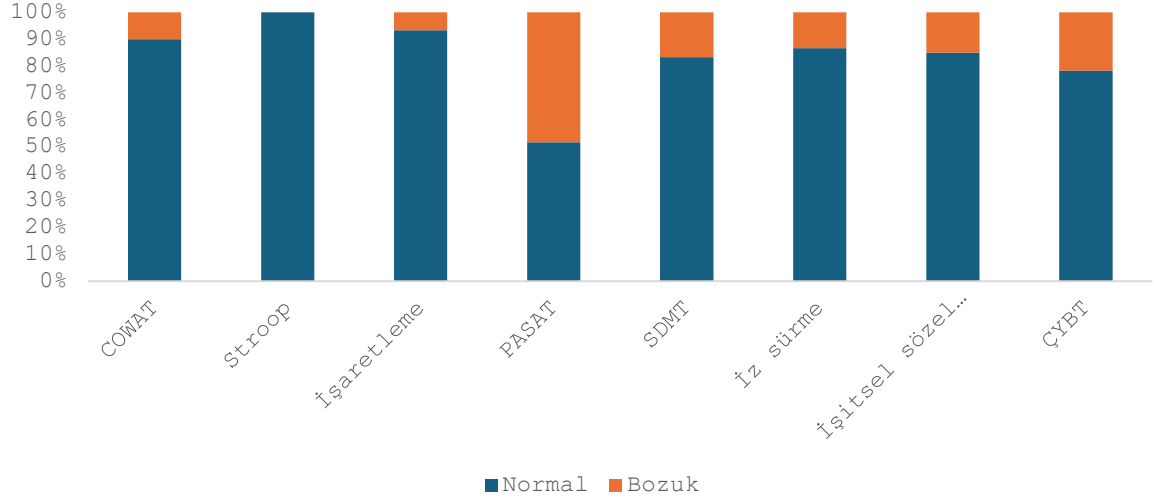
^x Ki-kare testi ;

^zYaş faktörü-Tek yönlü ANOVA testi

MS ve kontrol grubunda yer alan hastaların yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.1)

MS Hasta grubunun Kognitif durumunun belirlenmesi

Tüm katılımcılara ulusal geçerlilik güvenilirlik çalışmaları yapılan COWAT (kontrollü sözel kelime çağırma testi), Stroop, İşaretleme, PASAT (Paced Auditory Serial Addition test), SDMT (Sembol sayı modaliteleri testi), İz sürme, İşitsel sözel öğrenme testi ve ÇYBT (çizgi yönü belirleme testi) testleri uygulanmış olup bu testlerde 2 ve daha üzeri testten -1,5 SD altında kalan 23 MS hastası kognitif olarak kayıp olan grup (Cognitive impairment (Cİ)) olarak değerlendirilmiştir. Test performansı 1,5 SD üstü olan 37 MS hastası ise kognitif olarak korunmuş (CS:Cognitive stabil) hasta grubu olarak değerlendirilmiştir(154). Sağlıklı kontrol grubunun tamamının tüm kognitif testlerden başarılı olduğu görülmüştür.



COWAT: Kontrollü sözel kelime çağırma testi

PASAT: Tempolu işitsel seri ekleme testi

SDMT: Sembol sayı modaliteleri testi

ÇYBT: Çizgi yönü belirleme testi

Şekil 4.1. MS hasta grubu Kognitif test başarı dağılımının

Şekil 4.1’de 60 MS hastasının kognitif testlerde ulusal norm değerlerine göre -1,5 SD üzerinde başarı gösteren hasta olaraları verilmiştir. Hastalarda en yüksek oranda başarı Stroop testinde (%100), en düşük oranda başarı ise PASAT testinde elde edilmiştir (%51,6).

Tablo 4.2. Kognitif değerlendirmeye göre hasta ve kontrol grubun demografik/klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	MS CI grubu (n=23)	MS CS grubu (n=37)	Kontrol (n=35)	Toplam (n=95)	p
Cinsiyet; n(%)					
Kadın	16 (69,6)	29 (78,4)	23 (65,7)	68 (71,6)	0,478 ^x
Erkek	7 (30,4)	8 (21,6)	12 (34,3)	27 (28,4)	
Eğitim düzeyi; n(%)					
İlkokul	1 (4,4)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0,513 ^y
Ortaokul	1 (4,4)	0 (0)	2 (5,7)	3 (3,2)	
Lise	5 (21,7)	6 (16,2)	9 (25,7)	20 (21,1)	
Önlisans	1 (4,4)	7 (18,9)	4 (11,4)	12 (12,6)	
Lisans	10 (43,5)	19 (51,3)	16 (45,7)	45 (47,4)	
Yüksek lisans ve üzeri	5 (21,7)	5 (13,5)	4 (11,4)	14 (14,7)	
Sigara kullanımı; n(%)					
Sigara kullanmayan	15 (65,2)	27 (73)	21 (60)	63 (66,3)	0,504 ^x
Sigara kullanan	8 (34,8)	10 (27)	14 (40)	32 (33,7)	
Yaş; (ortalama±-standart sapma)	37,61 ± 10,54	34,16 ± 9,03	32,3 ± 9,2	34,3 ± 9,5	0,117 ^z

^x Ki-kare testi ; ^y Fisher-Freeman-Halton testi

^z Yaş faktörü-Tek yönlü ANOVA testi

MS CI:Cognitive impairment(Kognitif kaybı olan MS hasta grubu)

MS CS:Cognitive stabil(Kognitif korunmuş MS hasta grubu)

Tablo 4.2’de; Kognitif değerlendirmeye sonrası kognitif kaybı olan MS hasta grubu, kognitif korunmuş MS hasta grubu ile kontrol grubunun demografik/klinik özellikleri sunulmuştur.

Kognitif değerlendirme sonrası kognitif kaybı olan MS hasta grubu ile kognitif olarak korunmuş MS hasta grubunun demografik/klinik özellikleri Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Çalışmamıza katılanların çoğunluğu eğitim düzeyi yüksek katılımcılar olup MS CS grubunun %83,7’si MS CI grubunun ise %69,6 si üniversite ve üzeri mezuniyet derecesine sahiptir (Tablo 4.2). Kontrol grubunun da bu oran %68,5’dir (Tablo 4.2). Demografik/klinik veriler açısından, MS CS, MS CI ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4.2)

Tablo 4.3. Kognitif değerlendirmeye göre hasta ve kontrol grubun klinik fenotiplerin ve ilaçların karşılaştırılması

	MS CI(n=23)	MS CS(n=37)	p
Klinik fenotip; n(%)			
RRMS	18 (78,3) ^b	37 (100) ^a	0,006
PPMS	1 (4,3)	0 (0)	
SPMS	4 (17,4) ^b	0 (0) ^a	
Kullanılan ilaç n(%)			
Alemtuzumab	0 (0)	1 (4,5)	0,557
Dimetil Fumarat	7 (18,9)	1 (4,5)	
Fingolimod	2 (5,4)	2 (9,1)	
Glatiramer asetat	5 (13,5)	1 (4,5)	
İnterferon Beta-1a	4 (10,8)	2 (9,1)	
Kladribin	6 (16,2)	3 (13,6)	
Ocrelizumab	7 (18,9)	8 (36,4)	
Peginterferon beta-1a	2 (5,4)	1 (4,5)	
Teriflunamid	4 (10,8)	3 (13,6)	

*Monte Carlo düzeltilmeli Fisher’s Exact testi,

^{a-b}: Aynı harfe sahip gruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark yoktur.

MS CI:Cognitive impairment(Kognitif kaybı olan MS hasta grubu)

MS CS:Cognitive stabil(Kognitif korunmuş MS hasta grubu)

Kognitif değerlendirmeye sonrası MS CI ve MS CS hasta grubu arasında kullanılan ilaçlar açısından fark saptanmazken ($p>0,05$), klinik fenotipler karşılaştırıldığında progresif özellik gösteren 5 hastanın da MS CI grubunda yer aldığı gözlenmiştir ($p=0,006$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. MS hastalarının ON varlığına göre OKT parametrelerinin karşılaştırılması

	ON yok(n=28) Ortalama OKT RSLT± Standart Sapma	ON var (n=32) Ortalama OKT RSLT± Standart Sapma	p
Sağ göz Temporal kadran(μm)	66,43 $\pm$ 10,47	56,63 $\pm$ 19,08	0,016^x
Sağ göz Süperior kadran(μm)	116,36 $\pm$ 18,65	112,03 $\pm$ 18,46	0,371 ^x
Sağ göz Nazal kadran(μm)	73,82 $\pm$ 16,61	72,91 $\pm$ 20,66	0,852 ^x
Sağ göz İnfierior kadran(μm)	123,04 $\pm$ 13,52	115,47 $\pm$ 22,5	0,116 ^x
Sağ göz Santral kadran(μm)	95,18 $\pm$ 10,11	89,28 $\pm$ 15,76	0,095 ^x
Sol göz Temporal kadran(μm)	62,29 $\pm$ 8,65	55,34 $\pm$ 18,21	0,061 ^x
Sol göz Süperior kadran(μm)	122,25 $\pm$ 17,83	116,16 $\pm$ 24,29	0,279 ^x
Sol göz Nazal kadran(μm)	75,5 $\pm$ 16,39	72,31 $\pm$ 14,19	0,423 ^x
Sol göz İnfierior kadran(μm)	124,5 $\pm$ 13,54	118,5 $\pm$ 24,31	0,140 ^y
Sol göz Santral kadran(μm)	95,93 $\pm$ 9,93	89,22 $\pm$ 17,39	0,068 ^x

^x Bağımsız iki örnek t testi; ^y Mann-Whitney U testi

OKT:Optik koherans tomografi

RSLT:Retina sinir lifi tabakası

ON:Optik nörit

Tablo 4.4'te optik nörit öyküsü olan ve olmayan MS hastaları OKT ile ölçülen RSLT değerleri sunulmuştur. Optik nörit öyküsü olan MS hastalarının optik nörit öyküsü olmayan MS hastalarına göre OKT sonuçlarını karşılaştırdığımızda tüm kadrantlarda ortalama RSLT kalınlıklarında incelmeye görülmektedir. Özellikle temporal kadrantta elde edilen ölçümlerde bu fark daha belirgin olup sağ gözden elde edilenlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede iken ($p=0,016$), sol gözden elde edilenlerde ise anlamlılığa yakındır. Santral bölgelerde elde edilen RSLT ölçümlerinde de diğer kadrantlarla karşılaştırıldığında RSLT kalınlığı ON geçiren MS hastalarında daha belirgin olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı gözlenmektedir ($p>0,05$).

Tablo 4.5. MS hastalarının ON varlığına göre makula hacmi ölçümlerinin karşılaştırılması

	ON yok(n=28) Ort. Makula hacmi± Standart Sapma	ON var (n=32) Ort. Makula hacmi± Standart Sapma	p
Sağ göz Temporal kadran(mm^3)	0,51 $\pm$ 0,02	0,5 $\pm$ 0,03	0,043^x
Sağ göz Süperior kadran(mm^3)	1,59 $\pm$ 0,08	1,54 $\pm$ 0,09	0,014^x
Sağ göz Nazal kadran(mm^3)	0,53 $\pm$ 0,02	0,51 $\pm$ 0,04	0,030^x
Sağ göz İnfierior kadran(mm^3)	1,55 (1,38 - 1,95)	1,49 (1,29 - 1,69)	0,012^y
Sol göz Temporal kadran(mm^3)	0,51 (0,46 - 0,55)	0,5 (0,44 - 0,55)	0,100 ^y
Sol göz Süperior kadran(mm^3)	0,53 (0,48 - 0,58)	0,52 (0,46 - 0,58)	0,070 ^y
Sol göz Nazal kadran(mm^3)	0,53 $\pm$ 0,03	0,51 $\pm$ 0,04	0,043^x
Sol göz İnfierior kadran(mm^3)	1,53 $\pm$ 0,08	1,48 $\pm$ 0,1	0,047^x

^x Mann-Whitney U testi; ^y Bağımsız iki örnek t testi

Tablo 4.5'te; Optik nörit öyküsü olan ve olmayan MS hastalarının makula hacmi ölçüm değerleri sunulmuştur. Optik nörit öyküsü olan MS hastalarının optik nörit öyküsü olmayan MS hastalarına göre ortalama makula hacmi ölçümlerine baktığımızda tüm kadrarlarda ortalama makula hacminde azalma görülmekte olup, sol göz temporal ve superior kadrar dışında tüm kadrarlarda bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. MS hastalarının ON varlığına göre total retina kalınlığı parametrelerinin karşılaştırılması

	ON yok(n=28) Ort. Total retina kalınlığı± Standart Sapma	ON var(n=32) Ort. Total retina kalınlığı± Standart Sapma	p
Sağ göz Whole Image(μm)	278,57 ± 11,01	270,47 ± 15,44	0,025^x
Sağ göz Fovea(μm)	243,39 ± 14,13	241,94 ± 21,09	0,752 ^x
Sağ göz Parafovea(μm)	314,07 ± 12,86	302,81 ± 20,38	0,015^x
Sağ göz Parafovea-Temporal(μm)	306,11 ± 11,85	296,5 ± 19,4	0,023^x
Sağ göz Parafovea-Superior(μm)	319,25 ± 13,53	306 ± 20,5	0,005^x
Sağ göz Parafovea-Nasal(μm)	316,39 ± 14	304,72 ± 21,29	0,016^x
Sağ göz Parafovea-Inferior(μm)	314,79 ± 13,07	304 ± 21,94	0,023^x
Sol göz Whole Image(μm)	276,93 ± 14,12	269,88 ± 17,32	0,092 ^x
Sol göz Fovea(μm)	243,04 ± 17,21	240,56 ± 18,81	0,599 ^x
Sol göz Parafovea(μm)	314,39 ± 16,52	304,47 ± 21,77	0,054 ^x
Sol göz Parafovea-Temporal(μm)	305,11 ± 15,08	296,13 ± 20,64	0,057 ^x
Sol göz Parafovea-Superior(μm)	319 ± 18,38	308,34 ± 22,91	0,054 ^x
Sol göz Parafovea-Nasal(μm)	317,29 ± 18,79	307,75 ± 20,96	0,070 ^x
Sol göz Parafovea-Inferior(μm)	315,36 ± 16,55	305,41 ± 24,06	0,065 ^x

^x Bağımsız iki örnek t testi; ^y Mann-Whitney U testi

Tablo 4.6'da; Optik nörit öyküsü olan ve olmayan MS hastalarının Total Retina kalınlığı değerleri sunulmuştur.

Optik nörit öyküsü olan MS hastalarının Optik nörit öyküsü olmayan MS hastalarına göre ortalama total retina kalınlığı ölçümlerine baktığımızda tüm bölgelerde ortalama total retina kalınlığında azalma görülmektedir. Ancak ortalama total retina kalınlığında sağ göz fovea bölgesi dışındaki diğer tüm sağ göz bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken($p<0,05$), sol gözden elde edilen değerlerde istatistiksel korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7. MS hastalarının ON varlığına göre süperfacial damar dansitesi parametrelerinin karşılaştırılması

	ON yok(n=28) Ort. Süperfacial damar dansitesi± Standart Sapma	ON var(n=32) Ort. Süperfacial damar dansitesi± Standart Sapma	p
Sağ göz Whole Image(%)	49,55 ± 3,04	47,18 ± 3,64	0,009^x
Sağ göz Fovea(%)	18,53 ± 5,61	18,07 ± 7,73	0,796 ^x
Sağ göz Parafovea(%)	52,2 (44,1 - 58,5)	50 (37,8 - 56,3)	0,024^y
Sağ göz Parafovea-Temporal(%)	53 (42,4 - 59)	50,1 (33,8 - 58,1)	0,008^y
Sağ göz Parafovea-Superior(%)	53,5 (39,8 - 58,3)	50,4 (37,8 - 57,4)	0,025^y
Sağ göz Parafovea-Nasal(%)	51,3 (41,9 - 57,8)	50,3 (35,5 - 58,8)	0,200 ^y
Sağ göz Parafovea-Inferior(%)	53,95 (42,6 - 59)	50,4 (39 - 59)	0,014^y
Sol göz Whole Image(%)	49,3(42,1 - 53,9)	46,75 (35,3 - 53)	0,014^x
Sol göz Fovea(%)	17,25 ± 6,32	18,78 ± 6,55	0,361 ^y
Sol göz Parafovea(%)	53,8 (41,6 - 57,8)	50,15 (38 - 56,2)	0,014^x
Sol göz Parafovea-Temporal(%)	53,4 (37,9 - 57,9)	49,6 (37,9 - 56)	0,003^x
Sol göz Parafovea-Superior(%)	52,56 ± 5	49,72 ± 4,47	0,023^y
Sol göz Parafovea-Nasal(%)	52,3(26,5 - 56)	48,9(37,3 - 55,8)	0,025^x
Sol göz Parafovea-Inferior(%)	52,83 ± 4,47	49,84 ± 5,41	0,024^y

^x Bağımsız iki örnek t testi; ^y Mann-Whitney U testi

Tablo 4.7’de; Optik nörit öyküsü olan ve olmayan MS hastalarının ortalama süperfacial damar dansitesi değerleri sunulmuştur.

Optik nörit öyküsü olan MS hastalarının Optik nörit öyküsü olmayan MS hastalarına göre ortalama süperfacial damar dansitesi ölçümlerine baktığımızda tüm bölgelerde ortalama süperfacial damar dansitesinde azalma görülmekte, her iki gözden elde edilen fovea, sağ göz parafovea ve nazal bölgeler dışında bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0,05).

Tablo 4.8. MS hastalarının ON varlığına göre DEEP damar dansitesi parametrelerinin karşılaştırılması

	ON yok(n=28) Ort. Deep damar dansitesi± Standart Sapma	ON var(n=32) Ort. Deep damar dansitesi± Standart Sapma	p
Sağ göz Whole Image(%)	48,65 ± 6,61	48,82 ± 6,12	0,922 ^x
Sağ göz Fovea(%)	36,1 (11,1 - 44,5)	35,8 (6,2 - 50,5)	0,976 ^y
Sağ göz Parafovea(%)	54,09 ± 4,66	54,24 ± 4,98	0,904 ^x
Sağ göz Parafovea-Temporal(%)	55,37 ± 4,34	55,12 ± 5,05	0,837 ^x
Sağ göz Parafovea-Superior(%)	53,21 ± 5,2	53,62 ± 4,42	0,742 ^x
Sağ göz Parafovea-Nasal(%)	55,25 (34,8 - 61,7)	55,2 (34,8 - 62,3)	0,847 ^y

Sağ göz Parafovea-Inferior(%)	52,87 ± 5,39	53,58 ± 5,64	0,623 ^x
Sol göz Whole Image(%)	50,45 (27,9 - 61,3)	51,05 (27,9 - 59,6)	0,847 ^x
Sol göz Fovea(%)	34,75 ± 9,39	35,56 ± 10,46	0,755 ^y
Sol göz Parafovea(%)	55,3 (22,1 - 63,7)	56,45 (22,1 - 61,1)	0,912 ^x
Sol göz Parafovea-Temporal(%)	56,25 (30,6 - 65,5)	56,95 (30,6 - 63,2)	1,000 ^x
Sol göz Parafovea-Superior(%)	54,95 (22,1 - 63,1)	55,45 (22,1 - 62,1)	0,859 ^x
Sol göz Parafovea-Nasal(%)	56,35 (18,9 - 64,2)	57,25 (18,9 - 62,1)	0,947 ^x
Sol göz Parafovea-Inferior(%)	55,15 (17 - 62,5)	54,5 (17 - 60,1)	0,923 ^x

^x Bağımsız iki örnek t testi; ^y Mann-Whitney U testi

Tablo 4.8’de; Optik nörit öyküsü olan ve olmayan MS hastalarının ortalama deep damar dansitesi değerleri sunulmuştur. Optik nörit öyküsü olan ve olmayan hastaların deep damar dansiteleri ölçümleri arasında fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.9. Kognisyon kaybı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun OKT parametrelerinin karşılaştırılması

	MS CI grubu(n=23) Ortalama OKT RSLT± Standart Sapma	MS CS grubu(n=37) Ortalama OKT RSLT± Standart Sapma	Kontrol(n=35) Ortalama OKT RSLT± Standart Sapma	p
Sağ göz Temporal kadran(μm)	61,48 ± 13,55 ^a	61,03 ± 17,98 ^a	70,97 ± 8,71 ^b	0,002^x
Sağ göz Süperior kadran(μm)	113,65 ± 18,9 ^b	114,3 ± 18,54 ^b	128,37 ± 16,46 ^a	0,001^x
Sağ göz Nazal kadran(μm)	79,52 ± 21,95 ^{ab}	69,49 ± 15,52 ^a	79,14 ± 12,67 ^b	0,015^x
Sağ göz İnfierior kadran(μm)	122,35 ± 21,29 ^{ab}	116,92 ± 17,55 ^b	133,09 ± 14,99 ^a	< 0,001^x
Sağ göz Santral kadran(μm)	94,35 ± 12,52 ^b	90,59 ± 14,27 ^b	102,91 ± 8,98 ^a	< 0,001^x
Sol göz Temporal kadran(μm)	64 (29 - 76) ^{ab}	57 (25 - 91) ^a	65 (51 - 88) ^b	0,011^y
Sol göz Süperior kadran(μm)	116,39 ± 25,05 ^b	120,62 ± 19,27 ^b	133,86 ± 16 ^a	0,002^x
Sol göz Nazal kadran(μm)	74 (34 - 90)	74 (51 - 126)	77 (52 - 130)	0,498 ^y
Sol göz İnfierior kadran(μm)	124 (42 - 139) ^a	122 (74 - 151) ^a	133 (92 - 159) ^b	0,003^y
Sol göz Santral kadran(μm)	96 (42 - 112) ^a	94 (60 - 121) ^a	102 (86 - 119) ^b	0,001^y

^x Tek yönlü ANOVA; ^y Kruskall Wallis H Test; ^{a-b} aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

MS CI:Cognitive impairment(Kognitif kaybı olan MS hasta grubu)

MS CS:Cognitive stabil(Kognitif korunmuş MS hasta grubu)

Tablo 4.9’da; Kognisyon kaybı olan ve kognisyon kaybı olmayan MS hastaları ile kontrol grubunun OKT ile RSLT ölçüm değerleri sunulmuştur.

Kognisyon kaybı olan ve kognisyon kaybı olmayan MS hastalarının kontrol grubuna göre tüm kadrarlarda RSLT değerlerinin incelendiği görülmektedir ($p<0,05$).

Kognisyon kaybı olan MS hastaları ile kognisyon kaybı olmayan MS hastalarının RSLT kalınlıkları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$).

Tablo 4.10. Kognisyon kaybı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun makula hacmi parametrelerinin karşılaştırılması

	MS CI grubu(n=23) Ort. Makula hacmi± Standart Sapma	MS CS grubu(n=37) Ort. Makula hacmi± Standart Sapma	Kontrol(n=35) Ort. Makula hacmi± Standart Sapma	p
Sağ göz Temporal kadrar(mm ³)	0,51 (0,44 - 0,55) ^{ab}	0,5 (0,43 - 0,56) ^a	0,52 (0,49 - 0,59) ^b	0,002^y
Sağ göz Süperior kadrar(mm ³)	0,53 ± 0,03 ^b	0,52 ± 0,03 ^b	0,55 ± 0,02 ^a	<0,001^x
Sağ göz Nazal kadrar(mm ³)	0,53 ± 0,03 ^b	0,51 ± 0,03 ^b	0,55 ± 0,02 ^a	<0,001^x
Sağ göz İnfierior kadrar(mm ³)	0,53 ± 0,03 ^a	0,52 ± 0,03 ^a	0,55 ± 0,02 ^b	<0,001^x
Sol göz Temporal kadrar(mm ³)	0,52 (0,44 - 0,55) ^{ab}	0,5 (0,45 - 0,55) ^a	0,52 (0,49 - 1,55) ^b	0,015^y
Sol göz Süperior kadrar(mm ³)	0,53 (0,46 - 0,58) ^{ab}	0,53 (0,46 - 0,58) ^a	0,55 (0,5 - 1,61) ^b	0,003^y
Sol göz Nazal kadrar(mm ³)	0,52 ± 0,04 ^a	0,52 ± 0,03 ^a	0,55 ± 0,02 ^b	<0,001^x
Sol göz İnfierior kadrar(mm ³)	0,52 (0,44 - 0,57) ^{ab}	0,52 (0,44 - 0,58) ^a	0,55 (0,5 - 0,6) ^b	0,002^y

^x Tek yönlü ANOVA; ^y Kruskal Wallis H Test; ^{a-b} aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

MS CI:Cognitive impairment(Kognitif kaybı olan MS hasta grubu)

MS CS:Cognitive stabil(Kognitif korunmuş MS hasta grubu)

Tablo 4.10’da; Kognisyon kaybı olan ve kognisyon kaybı olmayan MS hastaları ile kontrol grubunun makula hacmi ölçümleri özetlenmiştir. Kognisyon kaybı olan ve kognisyon kaybı olmayan MS hastalarının kontrol grubuna göre makula hacminin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığı görülmektedir($p<0,05$).

Kognisyon kaybı olan MS hastaları ile kognisyon kaybı olmayan MS hastalarının göre makula hacmi sonuçlarına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$).

Tablo 4.11. Kognisyon kaybı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun total retina kalınlığı parametrelerinin karşılaştırılması

	MS CI grubu(n=23) Ort. Total retina kalınlığı± Standart Sapma	MS CS grubu(n=37) Ort. Total retina kalınlığı± Standart Sapma	Kontrol(n=35) Ort. Total retina kalınlığı± Standart Sapma	p
Sağ göz Whole Image(μm)	276,57 ± 13,28 ^b	272,81 ± 14,49 ^b	288,94 ± 9,75 ^a	< 0,001 ^x
Sağ göz Fovea(μm)	242,78 ± 19,02	242,51 ± 17,68	246,91 ± 16,49	0,519 ^x
Sağ göz Parafovea(μm)	310,91 ± 17,36 ^b	306,3 ± 18,49 ^b	324,74 ± 11,42 ^a	< 0,001 ^x
Sağ göz Parafovea-Temporal(μm)	302,43 ± 15,51 ^b	300,08 ± 17,85 ^b	314,57 ± 12,25 ^a	< 0,001 ^x
Sağ göz Parafovea-Superior(μm)	315 ± 19,39 ^b	310,43 ± 18,27 ^b	330,4 ± 11,68 ^a	< 0,001 ^x
Sağ göz Parafovea-Nasal(μm)	314,57 ± 18,67 ^b	307,43 ± 18,99 ^b	327,8 ± 11,77 ^a	< 0,001 ^x
Sağ göz Parafovea-Inferior(μm)	311,74 ± 17,33 ^b	307,35 ± 19,99 ^b	326,46 ± 11,59 ^a	< 0,001 ^x
Sol göz Whole Image(μm)	272,7 ± 17,83 ^a	273,46 ± 15,3 ^a	287,31 ± 10,16 ^b	< 0,001 ^x
Sol göz Fovea(μm)	239 (208 - 271)	239 (219 - 280)	246 (214 - 292)	0,181 ^y
Sol göz Parafovea(μm)	308,87 ± 21,14 ^a	309,24 ± 19,5 ^a	325,11 ± 11,97 ^b	< 0,001 ^x
Sol göz Parafovea-Temporal(μm)	300,35 ± 19,4 ^a	300,3 ± 18,46 ^a	314,2 ± 12,74 ^b	< 0,001 ^x
Sol göz Parafovea-Superior(μm)	313,13 ± 24,05 ^a	313,43 ± 19,97 ^a	330,51 ± 13,04 ^b	< 0,001 ^x
Sol göz Parafovea-Nasal(μm)	311,74 ± 20,79 ^a	312,49 ± 20,41 ^a	328,94 ± 12,98 ^b	< 0,001 ^x
Sol göz Parafovea-Inferior(μm)	309,96 ± 21,88 ^a	310,11 ± 21,27 ^a	326,63 ± 11,99 ^b	< 0,001 ^x

^x Tek yönlü ANOVA; ^y Kruskal Wallis H Test; ^{a-b} aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

MS CI:Cognitive impairment(Kognitif kaybı olan MS hasta grubu)

MS CS:Cognitive stabil(Kognitif korunmuş MS hasta grubu)

Tablo 4.11’de; Kognisyon kaybı olan ve kognisyon kaybı olmayan MS hastaları ile kontrol grubunun total retina kalınlığı ölçüm değerlerine bakıldığında fovea dışında kalan bölgelerde kontrol grubuna göre anlamlı oranda incelendiği görülmekle birlikte (p<0,05), kognitif duruma göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır(p>0,05).

Tablo 4.12. Kognisyon kaybı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun süperfişial damar dansitesi parametrelerinin karşılaştırılması

	MS CI grubu(n=23) Ort. Süperfişial damar dansitesi± Standart Sapma	MS CS grubu(n=37) Ort. Süperfişial damar dansitesi± Standart Sapma	Kontrol(n=35) Ort. Süperfişial damar dansitesi± Standart Sapma	p
Sağ göz Whole Image(%)	48,1 (42,4 - 53,6) ^a	49,2 (37,4 - 55,6) ^a	51 (41,4 - 54,8) ^b	0,002 ^x
Sağ göz Fovea(%)	17,23 ± 7,45	18,94 ± 6,33	20,13 ± 6,09	0,260 ^y
Sağ göz Parafovea(%)	51,2 (43,6 - 56,3) ^a	51,22 (37,8 - 58,5) ^{ab}	53,5 (41 - 58,1) ^b	0,023 ^x
Sağ göz Parafovea-Temporal(%)	50,2 (40,3 - 56,1) ^a	52 (33,8 - 59) ^{ab}	53,3 (39,2 - 58,4) ^b	0,035 ^x
Sağ göz Parafovea-Superior(%)	51,3 (39,8 - 56,1) ^a	51,9 (37,8 - 58,3) ^{ab}	55 (40,6 - 59,6) ^b	0,015 ^x
Sağ göz Parafovea-Nasal(%)	51,2 (41,1 - 58,8) ^{ab}	50,7 (35,5 - 57,8) ^a	52 (40,5 - 58,9) ^b	0,023 ^x
Sağ göz Parafovea-Inferior(%)	51,7 (44,4 - 59)	52,2 (39 - 59)	54,1 (43,7 - 58,7)	0,060 ^x

Sol göz Whole Image(%)	46,87 ± 5,02 ^a	48,28 ± 3,64 ^a	49,77 ± 3,06 ^a	0,030^x
Sol göz Fovea(%)	16,6 (1,6 - 27,4)	19,1 (10,8 - 32,1)	19,4 (7,6 - 34)	0,077 ^y
Sol göz Parafovea(%)	50 (38 - 56,2) ^a	50,9 (43,4 - 57,8) ^{ab}	53,4 (43,6 - 57,3) ^b	0,044^y
Sol göz Parafovea-Temporal(%)	51,2 (37,9 - 56,8)	51,3 (41,9 - 57,9)	53 (41,9 - 56,7)	0,221 ^y
Sol göz Parafovea-Superior(%)	50,5 (39,4 - 58,7)	51,8 (43,5 - 58,7)	54,2 (44,2 - 58,1)	0,093 ^y
Sol göz Parafovea-Nasal(%)	48,5 (26,5 - 55,2) ^a	50,5 (42,1 - 56) ^{ab}	52,8 (38,6 - 57,6) ^b	0,016^y
Sol göz Parafovea-Inferior(%)	50,1 (34,8 - 59,1)	52,3 (43 - 59,7)	54 (40,7 - 59,5)	0,089 ^y

^x Kruskall Wallis H Test; ^y Tek yönlü ANOVA; ^{a-b} aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

MS CI:Cognitive impairment(Kognitif kaybı olan MS hasta grubu)

MS CS:Cognitive stabil(Kognitif korunmuş MS hasta grubu)

Tablo 4.12’de; Kognisyon kaybı olan ve kognisyon kaybı olmayan MS hastaları ile kontrol grubunun süperfacial damar dansitesi ölçüm değerleri özetlenmiştir. MS hastalarında süperfacial damar dansitesi kognitif durumdan bağımsız olarak kontrol grubuna göre azalmıştır.

Kognisyon kaybı olan MS hastaları ile kognisyon kaybı olmayan MS hastalarının süperfacial damar dansitesi sonuçlarına baktığımızda sağ gözde parafovea-nazal bölge dışında tüm bölgelerde kognisyon kaybı olan MS hastaları azalma daha fazladır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Tablo 4.13. Kognisyon kaybı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun deep damar dansitesi parametrelerinin Karşılaştırılması

	MS CI grubu(n=23) Ort. Deep damar dansitesi± Standart Sapma	MS CS grubu(n=37) Ort. Deep damar dansitesi± Standart Sapma	Kontrol(n=35) Ort. Deep damar dansitesi± Standart Sapma	p
Sağ göz Whole Image(%)	46,3 (33 - 61,1)	51,6 (38,6 - 58,4)	50,8 (34,9 - 58,3)	0,080 ^x
Sağ göz Fovea(%)	29,48 ± 12,4 ^a	37,05 ± 6,73 ^b	37,59 ± 8,29 ^b	0,024^y
Sağ göz Parafovea(%)	51,9 (43,2 - 62,4) ^a	55,8 (45,3 - 62,2) ^b	55,6 (40,8 - 61,3) ^{ab}	0,029^x
Sağ göz Parafovea-Temporal(%)	53,2 (42,5 - 62,8) ^a	56,3 (45,6 - 62,9) ^b	57,1 (43,3 - 63,2) ^{ab}	0,022^x
Sağ göz Parafovea-Superior(%)	51,6 (40,5 - 63,6)	54,5 (45 - 62,9)	54,7 (37,3 - 60,7)	0,204 ^x
Sağ göz Parafovea-Nasal(%)	53,5 (34,8 - 61,5) ^a	55,5 (48,1 - 62,3) ^b	56,1 (41,9 - 63,4) ^{ab}	0,028^x
Sağ göz Parafovea-Inferior(%)	50,3 (40,7 - 62,1) ^a	55,5 (42,5 - 63,2) ^b	53,8 (40,5 - 62,3) ^{ab}	0,039^x
Sol göz Whole Image(%)	46,65 ± 8,93 ^b	51,39 ± 5,32 ^a	50,57 ± 6,58 ^{ab}	0,028^x
Sol göz Fovea(%)	34,6 (6,4 - 45,7)	38,8 (16,4 - 53)	37,1 (14 - 53,9)	0,228 ^y
Sol göz Parafovea(%)	54,6 (22,1 - 62,3)	57 (49,5 - 63,7)	56,1 (46,5 - 64,8)	0,092 ^y
Sol göz Parafovea-Temporal(%)	56,2 (30,6 - 62,4)	57,2 (47,9 - 65,5)	57,3 (46,1 - 65,2)	0,309 ^y
Sol göz Parafovea-Superior(%)	51,9 (22,1 - 63,1)	55,9 (47,1 - 62,6)	55,1 (43,4 - 63,9)	0,109 ^y
Sol göz Parafovea-Nasal(%)	55,7 (18,9 - 63)	57,5 (48,1 - 64,2)	56,1 (49,1 - 65,3)	0,242 ^y
Sol göz Parafovea-Inferior(%)	52,3 (17 - 61,5) ^a	56,5 (48 - 62,5) ^b	55,1 (40,3 - 64,8) ^{ab}	0,022^y

^x Kruskall Wallis H Test; ^y Tek yönlü ANOVA; ^{a-b} aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

MS CI:Cognitive impairment(Kognitif kaybı olan MS hasta grubu)

MS CS:Cognitive stabil(Kognitif korunmuş MS hasta grubu)

Tablo 4.13’de; Kognisyon kaybı olan ve kognisyon kaybı olmayan MS hastaları ile kontrol grubunun deep damar dansitesi ölçüm değerleri özetlenmiştir. Kognisyon kaybı olan hastaların kognisyon kaybı olmayan MS hastaları ile kontrol grubuna göre deep damar dansitesi sonuçlarına baktığımızda tüm bölgelerde kognitif kaybı olan MS hastalarında ortalama deep damar dansitesinin azaldığı görülmektedir.

Tablo 4.14. MS grubu içerisinde kognitif duruma göre beyin yarı küre segmente hacim parametrelerinin karşılaştırılması

	MS CI grubu(n=23)	MS CS grubu(n=37)	p
Left-Lateral-Ventricle(mm ³)	8356 (2136,6 - 25422,6)	7199,2 (2404,6 - 30537,9)	0,245 ^x
Left-Inf-Lat-Vent(mm ³)	203,9 (53,6 - 533,3)	237,7 (16,5 - 1356)	0,443 ^x
Left-Cerebellum-White-Matter(mm ³)	12990,3 (9690,2 - 23377,7)	13353,4 (8485,4 - 23377,7)	0,837 ^x
Left-Cerebellum-Cortex(mm ³)	51711,1 (37826,9 - 66280,8)	49702,8 (26174,4 - 63320,1)	0,958 ^x
Left-Thalamus(mm ³)	8059,42 ± 1396,22	8020,1 ± 804,86	0,890 ^y
Left-Caudate(mm ³)	2979 (1909,1 - 3758,3)	3097 (1909,1 - 3616,2)	0,470 ^x
Left-Putamen(mm³)	4024,39 ± 760,77	4410,01 ± 678,15	0,046^y
Left-Pallidum(mm ³)	1709,03 ± 271,98	1784,55 ± 249,69	0,276 ^y
3rd-Ventricle(mm ³)	1296,7 (624,7 - 2061)	1114 (626,1 - 3355,7)	0,452 ^x
4th-Ventricle(mm³)	1174,6 (734,2 - 2907,4)	1542,5 (630,6 - 2514,3)	0,031^x
Brain-Stem(mm ³)	19218,43 ± 2361,07	19656,58 ± 2943,21	0,549 ^y
Left-Hippocampus(mm ³)	3664,1 (2685,7 - 6419,3)	3615,3 (2965,2 - 4467,5)	0,538 ^x
Left-Amygdala(mm ³)	1302,5 (1095,1 - 1909,6)	1331,7 (514,3 - 1680,4)	0,849 ^x
CSF(mm ³)	821,62 ± 350,58	775,85 ± 270,91	0,572 ^y
Left-Accumbens-area(mm ³)	486,34 ± 145,24	462,79 ± 122,35	0,503 ^y
Left-VentralDC(mm ³)	4162,12 ± 533,59	4210,99 ± 526,99	0,729 ^y
Right-Lateral-Ventricle(mm ³)	8471,8 (1762 - 27533,9)	6398,1 (1909,6 - 23936)	0,334 ^x
Right-Inf-Lat-Vent(mm ³)	230,2 (58,2 - 812,1)	311,6 (62,9 - 1271,1)	0,053 ^x
Right-Cerebellum-White-Matter(mm ³)	12430,1 (9939,8 - 21268,6)	12774,6 (9513,7 - 21367,5)	0,334 ^x
Right-Cerebellum-Cortex(mm ³)	50399,04 ± 6344,01	51122,41 ± 6777,09	0,682 ^y
Right-Thalamus(mm ³) (mm ³)	7314,82 ± 1317,28	7473,52 ± 947,37	0,590 ^y
Right-Caudate(mm ³)	2895,91 ± 532,81	3000,29 ± 395,57	0,389 ^y
Right-Putamen(mm ³)	4227,7 (2517 - 5869,7)	4396,7 (2383,8 - 5483,9)	0,105 ^x
Right-Pallidum(mm ³)	1802,21 ± 282,19	1813,24 ± 290,15	0,885 ^y
Right-Hippocampus(mm ³)	3679,5 (1757,2 - 6448,8)	3647,5 (2933,5 - 4647,6)	0,687 ^x
Right-Amygdala(mm ³)	1523,2 ± 278,53	1534,12 ± 226,62	0,869 ^y
Right-Accumbens-area(mm ³)	459,49 ± 145,97	488,8 ± 106,77	0,374 ^y
Right-VentralDC(mm ³)	307 (109,8 - 654,9)	269,9 (113,9 - 688,9)	0,508 ^x
WM-hypointensities(mm ³)	2034,1 (859,7 - 34896)	2133,9 (918,6 - 99663,2)	0,814 ^x
Optic-Chiasm(mm ³)	129,55 ± 44,42	125,32 ± 42,11	0,712 ^y
CC_Posterior(mm ³)	1286,83 ± 275,22	1305,74 ± 191,16	0,755 ^y
CC_Mid_Posterior(mm ³)	731,37 ± 211,7	765,21 ± 233,64	0,574 ^y
CC_Central(mm ³)	822,5 (194,4 - 2027,8)	814,2 (326,2 - 1301,6)	0,767 ^x
CC_Mid_Anterior(mm ³)	745,87 ± 206,74	782,1 ± 263,45	0,577 ^y
CC_Anterior(mm ³)	988,39 ± 210,9	966,96 ± 162,92	0,660 ^y
BrainSegVol(mm ³)	1083287,48 ± 117194,48	1111132,84 ± 93580,53	0,314 ^y
BrainSegVolNotVent(mm ³)	1023122 (891624 - 1308251)	1086567 (890594 - 1390305)	0,199 ^x
lhCortexVolv(mm ³)	222137,55 (116951,03 - 280805,05)	230311,54 (114122,1 - 268910,99)	0,221 ^x
rhCortexVol(mm ³)	221389,39 (118728,11 - 272238,54)	228834,66 (100033,79 - 267480,89)	0,264 ^x
CortexVol(mm ³)	444309,25 (235679,14 - 553043,58)	458309,55 (229987,4 - 536391,88)	0,251 ^x
lhCerebralWhiteMatterVol(mm ³)	219624,5 (172665,5 - 279453)	220765,5 (168116,5 - 478370)	0,921 ^x

rhCerebralWhiteMatterVol(mm ³)	220379,5 (173334,5 - 280954)	216934 (173881,5 - 522700)	0,946 ^x
CerebralWhiteMatterVol(mm ³)	440561 (349379 - 560407)	437362 (341998 - 967578)	0,958 ^x
SubCortGrayVol(mm ³)	53950,7 ± 7662,55	54849 ± 5565,57	0,602 ^y
TotalGrayVol(mm ³)	596250,76 (345975,14 - 720138,58)	615494,27 (392632,4 - 707290,88)	362,500
SupraTentorialVol(mm ³)	923074 (814003 - 1175194)	975958 (825973 - 1260218)	345,500
SupraTentorialVolNotVent(mm ³)	902496 (791161 - 1157405)	956367 (793189 - 1248192)	342,500

^x Mann Whitney U Test; ^y Independent T Test

MS CI:Cognitive impairment(Kognitif kaybı olan MS hasta grubu)

MS CS:Cognitive stabil(Kognitif korunmuş MS hasta grubu)

Tablo 4.14'te; MS grubu içerisinde kognitif duruma göre beyin yarı küre segmente hacim ölçüm değerleri sunulmuştur. İki grup karşılaştırıldığında sol putamen ve 4. Ventrikül boyutları MS CI grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda küçüktür (p<0,05)

Tablo 4.15. Kognisyon kaybı olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun beck depresyon ve MS izlem ölçeği parametrelerinin karşılaştırılması

	MS CI grubu(n=23) (Ortanca,min-max)	MS CS grubu (n=37) (Ortanca,min-max)	Kontrol(n=35) (Ortanca,min-max)	Toplam (n=95) (Ortanca,min-max)	p
BECK Depresyon Ölçeği Skoru	10 (1 - 29)	8 (0 - 32)	11 (1 - 43)	10 (0 - 43)	0,379 ^x
MS İzlem Ölçeği Skoru	74,87 ± 14,55	77,27 ± 11,38		76,35 ± 12,62	0,478 ^y

^x Kruskal Wallis H Test; ^y Bağımsız iki örnek t testi

MS CI:Cognitive impairment(Kognitif kaybı olan MS hasta grubu)

MS CS:Cognitive stabil(Kognitif korunmuş MS hasta grubu)

Beck depresyon ve MS izlem ölçeklerinin Kognisyon kaybı olan ve kognisyon MS hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (Tablo 4.15)

Tablo 4.16. EDSS skoru <3 ile EDSS skoru ≥3.5 olan hastaların OKT ile RSLT ölçümlerinin karşılaştırılması

	EDSS skoru 3 ve altı olan hastalar(n=36) Ort. RSLT kalınlığı± Standart Sapma	EDSS skoru 3.5 ve üstü olan hastalar(n=24) Ort. RSLT kalınlığı± Standart Sapma	p
Sağ göz Temporal kadran(μm)	62,31 ± 14,86	59,54 ± 18,47	0,525 ^x
Sağ göz Süperior kadran(μm)	118,5 (61-151)	112 (75 - 147)	0,277 ^y
Sağ göz Nazal kadran(μm)	73,94 ± 14,24	72,42 ± 24,29	0,783 ^x
Sağ göz İnfierior kadran(μm)	121,44 ± 14,69	115,33 ± 24,13	0,274 ^x
Sağ göz Santral kadran(μm)	93,72 ± 9,74	89,5 ± 17,94	0,300 ^x
Sol göz Temporal kadran(μm)	60,5 ± 12,78	55,71 ± 17,41	0,255 ^x
Sol göz Süperior kadran(μm)	120,5 ± 15,99	116,75 ± 28,19	0,558 ^x
Sol göz Nazal kadran(μm)	75,75 ± 12,97	70,88 ± 17,96	0,227 ^x
Sol göz İnfierior kadran(μm)	124 (77 - 148)	118,5 (42 - 151)	0,172 ^y
Sol göz Santral kadran(μm)	94,61 ± 10,11	88,96 ± 19,42	0,199 ^x

^x Bağımsız iki örnek t testi; ^y Mann-Whitney U testi

Tablo 4.16’de; EDSS skoru <3 ve altı olan hastalar ile EDSS skoru 3.5 ve üstü olan hastaların OKT RSLT ölçümleri sunulmuştur.

EDSS skoru 3 ve altı olan hastalar ile EDSS skoru 3.5 ve üstü olan hastaların OKT sonuçlarına baktığımızda tüm kadrarlarda EDSS skoru 3.5 ve üzeri olan grupta ortalama RSLT değerlerinin incelendiği görülmekte ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.17. EDSS skoru <3 ile EDSS skoru ≥3.5 olan hastaların makula hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

	EDSS skoru 3 ve altı olan hastalar(n=36) Ort. Makula hacmi± Standart Sapma	3.5 ve üstü olan hastalar(n=24) Ort. Makula hacmi± Standart Sapma	p
Sağ göz Temporal kadran(mm^3)	0,51 ± 0,02	0,49 ± 0,03	0,048^x
Sağ göz Süperior kadran(mm^3)	0,53 ± 0,02	0,51 ± 0,03	0,061 ^x
Sağ göz Nazal kadran(mm^3)	0,52 (0,43 - 0,57)	0,51 (0,45 - 0,58)	0,187 ^y
Sağ göz İnfierior kadran(mm^3)	0,53 ± 0,02	0,51 ± 0,04	0,080 ^x
Sol göz Temporal kadran(mm^3)	0,51 (0,45 - 0,55)	0,51 (0,44 - 0,55)	0,177 ^y
Sol göz Süperior kadran(mm^3)	0,53 (0,47 - 0,58)	0,52 (0,46 - 0,57)	0,082 ^y
Sol göz Nazal kadran(mm^3)	0,53 ± 0,03	0,51 ± 0,04	0,045^x
Sol göz İnfierior kadran(mm^3)	0,53 ± 0,03	0,51 ± 0,04	0,064 ^x

^x Bağımsız iki örnek t testi; ^y Mann-Whitney U testi

Tablo 4.17’de EDSS skoruna göre maküla hacim ölçümleri özetlenmiştir. EDSS <3 olan hastaların maküla hacimleri EDSS skoru ≥ 3.5 olan hastalara göre tüm kadranlarda daha yüksek olmakla birlikte, bu fark sağ göz temporal ve sol göz nazal kadran dışında istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p < 0,05$).

Tablo 4.18. EDSS skoru <3 ile EDSS skoru ≥ 3.5 olan hastaların TOTAL RETİNA KALINLIĞI ölçümlerinin karşılaştırılması

	EDSS skoru 3 ve altı olan hastalar(n=36) Ort. Total retina kalınlığı± Standart Sapma	3.5 ve üstü olan hastalar(n=24) Ort. Total retina kalınlığı± Standart Sapma	p
Sağ göz Whole Image(μm)	277,61 $\pm$ 11,46	269,21 $\pm$ 16,19	0,022^x
Sağ göz Fovea(μm)	240 (223 - 276)	239,5 (207 - 286)	0,385 ^y
Sağ göz Parafovea(μm)	312,31 $\pm$ 14,33	301,71 $\pm$ 21,29	0,039^x
Sağ göz Parafovea-Temporal(μm)	305,39 $\pm$ 13,19	294,38 $\pm$ 19,79	0,012^x
Sağ göz Parafovea-Superior(μm)	316,69 $\pm$ 14,87	305,42 $\pm$ 21,88	0,034^x
Sağ göz Parafovea-Nasal(μm)	309 (263 - 342)	305,5 (269 - 345)	0,111 ^y
Sağ göz Parafovea-Inferior(μm)	313,56 $\pm$ 15,21	302,25 $\pm$ 22,19	0,036^x
Sol göz Whole Image(μm)	276,14 $\pm$ 14,63	268,71 $\pm$ 17,63	0,081 ^x
Sol göz Fovea(μm)	238,5 (213 - 280)	237,5 (208 - 274)	0,424 ^y
Sol göz Parafovea(μm)	313,67 $\pm$ 18,15	302,25 $\pm$ 20,98	0,029^x
Sol göz Parafovea-Temporal(μm)	304,44 $\pm$ 16,76	294,13 $\pm$ 19,98	0,035^x
Sol göz Parafovea-Superior(μm)	317,78 $\pm$ 20,15	306,63 $\pm$ 21,95	0,047^x
Sol göz Parafovea-Nasal(μm)	315,5 (285 - 344)	303 (266 - 339)	0,035^y
Sol göz Parafovea-Inferior(μm)	315,14 $\pm$ 19,17	302,42 $\pm$ 22,48	0,022^x

^x Bağımsız iki örnek t testi; ^y Mann-Whitney U testi

EDSS skoru <3 ile EDSS skoru ≥ 3.5 olan hastaların total retina kalınlığı ölçümlerine baktığımızda tüm bölgelerde EDSS skoru 3,5 ve üzeri olan grupta total retina kalınlığında azalma görülmektedir bu fark bilateral foveadan elde edilen ölçümler dışında kalan bölgelerde istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Tablo 4.19. EDSS skoru <3 ile EDSS skoru ≥ 3.5 olan hastaların süperfisial damar dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması

	EDSS skoru 3 ve altı olan(n=24) Süperfisial damar dansitesi $\pm$ Standart Sapma	3.5 ve üstü olan(n=36) Süperfisial damar dansitesi $\pm$ Standart Sapma	p
Sağ göz Whole Image(%)	49,45 $\pm$ 2,4	46,53 $\pm$ 4,27	0,005^x
Sağ göz Fovea(%)	18,83 $\pm$ 5,86	17,46 $\pm$ 8,01	0,446 ^x
Sağ göz Parafovea(%)	52,27 $\pm$ 2,91	48,7 $\pm$ 5,21	0,005^x
Sağ göz Parafovea-Temporal(%)	52,19 $\pm$ 3,05	48,88 $\pm$ 6,06	0,019^x
Sağ göz Parafovea-Superior(%)	53,15 (39,8 - 57,5)	50,05 (37,8 - 58,3)	0,040^y
Sağ göz Parafovea-Nasal(%)	51,68 $\pm$ 2,85	47,35 $\pm$ 5,83	0,002^x
Sağ göz Parafovea-Inferior(%)	52,92 $\pm$ 3,61	49,05 $\pm$ 5,43	0,004^x
Sol göz Whole Image(%)	48,59 $\pm$ 3,6	46,46 $\pm$ 4,85	0,056 ^x
Sol göz Fovea(%)	17,91 $\pm$ 6,33	18,31 $\pm$ 6,72	0,813 ^x
Sol göz Parafovea(%)	51,7 (43,3 - 56,2)	50 (38 - 57,8)	0,022^y
Sol göz Parafovea-Temporal(%)	52,65 (37,9 - 56,8)	49,25 (37,9 - 57,9)	0,032^y
Sol göz Parafovea-Superior(%)	50,9 (44,2 - 58,7)	50,55 (39,4 - 58,7)	0,124 ^y
Sol göz Parafovea-Nasal(%)	51,35 (38,1 - 55,7)	47,95 (26,5 - 56)	0,016^y
Sol göz Parafovea-Inferior(%)	53,35 (43 - 57,7)	50 (34,8 - 59,7)	0,025^y

^x Bağımsız iki örnek t testi; ^y Mann-Whitney U testi

Tablo 4.19’da; EDSS skoru 3 ve altı olan hastalar ile EDSS skoru 3.5 ve üstü olan hastaların ortalama süperfisial damar dansitesi ölçüm değerleri sunulmuştur.

EDSS skoru 3 ve altı olan hastalar ile EDSS skoru 3.5 ve üstü olan hastaların ortalama süperfisial damar dansitesi ölçümlerine baktığımızda fovea bölgesi dışında tüm bölgelerde EDSS skoru 3,5 ve üzeri olan grupta süperfisial damar dansitesinde azalma görülmektedir. Bu fark sol göz parafovea superior segment dışında kalan kadranlarda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Tablo 4.20. EDSS skoru <3 ile EDSS skoru ≥ 3.5 olan hastaların deep damar dansitesi ölçümlerinin karşılaştırılması

	EDSS skoru 3 ve altı olan(n=24) Deep damar dansitesi $\pm$ Standart Sapma	3.5 ve üstü olan(n=36) Deep damar dansitesi $\pm$ Standart Sapma	p
Sağ göz Whole Image(%)	50,14 $\pm$ 5,72	46,63 $\pm$ 6,66	0,033^x
Sağ göz Fovea(%)	37,45 (11,1 - 50,5)	32,65 (6,2 - 50,5)	0,419 ^y
Sağ göz Parafovea(%)	55,44 $\pm$ 3,92	52,26 $\pm$ 5,4	0,010^x
Sağ göz Parafovea-Temporal(%)	56,37 $\pm$ 3,66	53,53 $\pm$ 5,59	0,035^x
Sağ göz Parafovea-Superior(%)	54,5 $\pm$ 3,83	51,82 $\pm$ 5,6	0,031^x
Sağ göz Parafovea-Nasal(%)	56,2 (34,8 - 62,3)	54,05 (34,8 - 61,3)	0,010^y

Sağ göz Parafovea-Inferior(%)	54,63 ± 4,75	51,18 ± 5,95	0,016^x
Sol göz Whole Image(%)	51,7 (27,9 - 61,3)	50,05 (27,9 - 59,6)	0,222 ^x
Sol göz Fovea(%)	35,5 ± 9,03	34,71 ± 11,26	0,764 ^y
Sol göz Parafovea(%)	56,75 (22,1 - 63,7)	55 (22,1 - 61,1)	0,120 ^x
Sol göz Parafovea-Temporal(%)	57,15 (30,6 - 65,5)	56,25 (30,6 - 63,2)	0,386 ^x
Sol göz Parafovea-Superior(%)	55,8 (22,1 - 63,1)	54,05 (22,1 - 62,1)	0,258 ^x
Sol göz Parafovea-Nasal(%)	57,6 (18,9 - 64,2)	55,6 (18,9 - 61,2)	0,147 ^x
Sol göz Parafovea-Inferior(%)	56,2 (17 - 62,5)	52,8 (17 - 60,1)	0,087 ^x

^x Bağımsız iki örnek t testi; ^y Mann – Whitney U testi

EDSS skoru 3 ve altı olan hastalar ile EDSS skoru 3.5 ve üstü olan hastaların ortalama deep damar dansitesi ölçümlerine baktığımızda tüm bölgelerde EDSS skoru 3,5 ve üzeri olan grupta deep damar dansitesinde azalma görülmektedir (Tablo 4.20). Sağ gözden elde edilen ölçümlerde fovea dışında kalan alanlarda bu fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,05$) sol gözden elde edilen ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.21. EDSS skoru <3 EDSS skoru ≥ 3.5 olan hastaların beyin yarı küre segmente hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

	EDSS skoru 3 ve altı olan hastalar(n=24)	3.5 ve üstü olan hastalar(n=36)	p
Left-Inf-Lat-Vent(mm ³)	219,55 (16,5 - 610,4)	256,15 (56,7 - 1356)	0,361 ^x
Left-Cerebellum-White-Matter(mm ³)	13188,75 (8485,4 - 23294,9)	13445,05 (9690,2 - 23377,7)	0,613 ^x
Left-Cerebellum-Cortex(mm ³)	51355,87 ± 5799,55	49196,5 ± 7885,68	0,227 ^y
Left-Thalamus(mm ³)	8052,38 ± 729,59	8009,37 ± 1438,2	0,893 ^y
Left-Caudate(mm³)	3142,3 (2378,9 - 3758,3)	2889,05 (1909,1 - 3591,9)	0,015^x
Left-Putamen(mm ³)	4407,64 ± 583,7	4044 ± 874,01	0,058 ^y
Left-Pallidum(mm ³)	1789,08 ± 235,33	1705,38 ± 288,44	0,223 ^y
3rd-Ventricle(mm ³)	1085,4 (624,7 - 2303,6)	1397,05 (625,8 - 3355,7)	0,065 ^x
4th-Ventricle(mm ³)	1517,47 ± 487,99	1434,75 ± 499,91	0,527 ^y
Brain-Stem(mm ³)	19770,05 ± 2417,98	19066,49 ± 3130,87	0,331 ^y
Left-Hippocampus(mm ³)	3617,6 (2965,2 - 6419,3)	3671,3 (2685,7 - 4467,5)	0,521 ^x
Left-Amygdala(mm ³)	1328,1 (1095,1 - 1909,6)	1306,8 (514,3 - 1739,6)	0,734 ^x
CSF(mm ³)	736,49 ± 255,68	878,76 ± 348,68	0,073 ^y
Left-Accumbens-area(mm ³)	496,33 ± 111,49	435,05 ± 150,61	0,075 ^y
Left-VentralDC(mm ³)	4222,97 ± 450,78	4146,19 ± 628,96	0,584 ^y
Right-Inf-Lat-Vent(mm ³)	266,2 (62,9 - 581,9)	244,8 (58,2 - 1271,1)	0,734 ^x
Right-Cerebellum-White-Matter(mm ³)	12678,6 (9939,8 - 20081,9)	12638,2 (9513,7 - 21367,5)	0,934 ^x
Right-Cerebellum-Cortex(mm ³)	51350,42 ± 6320,43	50087,16 ± 6994,19	0,470 ^y
Right-Thalamus(mm ³) (mm ³)	7413,02 ± 838,27	7412,18 ± 1418,03	0,998 ^y
Right-Caudate(mm³)	3070,68 ± 338,02	2794,68 ± 549,2	0,035^y
Right-Putamen(mm³)	4483,8 (2383,8 - 5448,8)	4180,25 (2517 - 5869,7)	0,046^x
Right-Pallidum(mm ³)	1809,32 ± 280,78	1808,56 ± 296,72	0,992 ^y
Right-Hippocampus(mm ³)	3656,35 (2933,5 - 6448,8)	3616,25 (1757,2 - 4647,6)	0,910 ^x
Right-Amygdala(mm ³)	1553,99 ± 215,47	1493,85 ± 285,92	0,357 ^y
Right-Accumbens-area(mm³)	503,53 ± 101,9	438,61 ± 142,54	0,044^y
Right-VentralDC(mm ³)	4178,06 ± 432,17	4070,69 ± 719,24	0,516 ^y

WM-hypointensities(mm ³)	1935,15 (859,7 - 99663,2)	2409,9 (1110 - 58888,7)	0,182 ^x
Optic-Chiasm(mm ³)	128,05 (51,3 - 205,7)	134,05 (4,8 - 196,1)	0,970 ^x
CC_Posterior(mm ³)	1283,05 (920,4 - 1958,7)	1340,15 (661,3 - 1922,6)	0,803 ^x
CC_Mid_Posterior(mm ³)	765 (350,4 - 1185,2)	729,3 (341,7 - 1541,4)	0,922 ^x
CC_Central(mm ³)	848,65 (326,2 - 1301,6)	765,45 (194,4 - 2027,8)	0,455 ^x
CC_Mid_Anterior(mm ³)	763,53 ± 253,86	775,23 ± 228,42	0,856 ^y
CC_Anterior(mm ³)	994,64 ± 163,53	945,98 ± 205,42	0,313 ^y
BrainSegVol(mm ³)	1082669,5 (943194 - 1402331)	1115152 (914466 - 1307728)	0,700 ^x
BrainSegVolNotVent(mm ³)	1060112 (912477 - 1390305)	1090863 (890594 - 1299875)	0,815 ^x
lhCortexVolv(mm ³)	227506,34 (114122,1 - 268910,99)	228570,63 (116951,03 - 280805,05)	0,645 ^x
rhCortexVol(mm ³)	225249,15 (115865,3 - 267480,89)	227983,52 (100033,79 - 272238,54)	0,803 ^x
CortexVol(mm ³)	454785,04 (229987,4 - 536391,88)	456554,14 (235679,14 - 553043,58)	0,757 ^x
lhCerebralWhiteMatterVol(mm ³)	216196,5 (172665,5 - 478370)	223730,5 (168116,5 - 359141)	0,197 ^x
rhCerebralWhiteMatterVol(mm ³)	216704,25 (178100 - 489208)	219061,5 (173334,5 - 522700)	0,308 ^x
CerebralWhiteMatterVol(mm ³)	433429 (354792 - 967578)	443765,5 (341998 - 881841)	0,230 ^x
SubCortGrayVol(mm ³)	55254,25 ± 4673,1	53380,25 ± 8349,41	0,325 ^y
TotalGrayVol(mm ³)	610800,04 (392632,4 - 716175,87)	610956,45 (345975,14 - 720138,58)	0,613 ^x
SupraTentorialVol(mm ³)	949829 (843235 - 1260218)	984225,5 (814003 - 1226134)	0,827 ^x
SupraTentorialVolNotVent(mm ³)	934903 (812518 - 1248192)	966818 (791161 - 1218281)	0,910 ^x

^x Mann – Whitney U testi; ^y Bağımsız iki örnek t testi

Hastaların beyin yarı küre segmente ortalama hacim ölçümlerinin karşılaştırılmasına baktığımızda sağ ve sol caudate çekirdek, sağ putamen ve akumbens hacimleri EDSS<3 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark olacak şekilde yüksektir (p<0,05) (Tablo 4.21).

Tablo 4.22. PASAT, SDMT ve ÇYBT ile OKT, OKT-A ölçüm parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	PASAT(n=60)		SDMT(n=60)		ÇYBT(n=60)	
	r	p	r	p	r	p
Disk OKT Temporal kadran	0,097	0,459	0,224	0,085	0,064	0,627
Disk OKT Süperior kadran	0,008	0,950	0,043	0,747	0,093	0,478
Disk OKT Nazal kadran	0,182	0,164	0,108	0,413	0,250	0,054
Disk OKT İnfior kadran	0,074	0,574	0,191	0,143	0,017	0,897
Disk OKT Santral kadran	0,133	0,310	0,110	0,402	0,100	0,445
Makula OKT Temporal kadran	0,121	0,357	0,224	0,086	0,000	1,000
Makula OKT Süperior kadran	0,180	0,168	0,042	0,753	0,073	0,577
Makula OKT Nazal kadran	0,178	0,174	0,123	0,348	0,023	0,863
Makula OKT İnfior kadran	0,059	0,653	0,181	0,166	0,050	0,702
Retina kalınlığı Whole Imag	0,205	0,116	0,214	0,101	0,027	0,839
Retina kalınlığı Fovea	0,033	0,801	0,169	0,198	0,160	0,223
Retina kalınlığı Parafovea	0,179	0,171	0,229	0,078	0,025	0,852
Retina kalınlığı Parafovea-Temporal	0,130	0,321	0,256	0,049	0,041	0,759
Retina kalınlığı Parafovea-Superior	0,190	0,145	0,246	0,058	0,001	0,992
Retina kalınlığı Parafovea-Nasal	0,241	0,064	0,194	0,138	0,005	0,972
Retina kalınlığı Parafovea-Inferior	0,145	0,268	0,205	0,116	0,029	0,827
Süperficial Whole Image	0,048	0,716	0,193	0,141	0,122	0,353
Süperficial Fovea	0,132	0,316	0,170	0,195	0,261	0,044

Süperfacial Parafovea	0,048	0,714	0,169	0,197	0,093	0,481
Süperfacial Parafovea-Temporal	0,086	0,515	0,113	0,390	0,088	0,506
Süperfacial Parafovea-Superior	0,018	0,893	0,141	0,283	0,100	0,447
Süperfacial Parafovea-Nasal	0,067	0,612	0,190	0,145	0,073	0,580
Süperfacial Parafovea-Inferior	0,040	0,760	0,166	0,205	0,104	0,429
Deep Whole Image	0,188	0,150	0,379	0,003	0,027	0,836
Deep Fovea	0,185	0,157	0,293	0,023	0,109	0,407
Deep Parafovea	0,271	0,036	0,394	0,002	0,072	0,582
Deep Parafovea-Temporal	0,280	0,030	0,371	0,004	0,060	0,650
Deep Parafovea-Superior	0,135	0,302	0,317	0,013	0,096	0,466
Deep Parafovea-Nasal	0,298	0,021	0,413	0,001	0,039	0,769
Deep Parafovea-Inferior	0,283	0,028	0,352	0,006	0,080	0,541

r: Point-biserial korelasyon katsayısı

OKT: Optik koherans tomografi

OKT-A: Optik koherans tomografik anjiyografi

SDMT(Sembol sayı modaliteleri testi)

PASAT(Tempolu işitsel seri ekleme testi)

ÇYBT(Çizgi yönü belirleme testi)

Tablo 4.22’de; SDMT(Sembol sayı modaliteleri testi), PASAT(Tempolu işitsel seri ekleme testi) ve ÇYBT(Çizgi yönü belirleme testi) testleri ile göz(OKT, OKT-A) arasındaki korelasyon değerleri gösterilmiştir.

Çalışmamızda MS hastalarında kognitif kaybı belirleyen en önemli 3 test SDMT, PASAT ve ÇYBT testi idi. Bu üç kognitif testin OKT, OKT-A ile elde edilen ölçümler ile ilişkisi incelendiğinde SDMT testi ile OKT-A Deep damar dansiteleri arasında zayıf-orta korelasyon tespit ettik($p<0,05$). (Tablo 4.22)

Tablo 4.23. PASAT, SDMT ve ÇYBT ile beyin yarı küre segmente hacim parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	PASAT(n=60)		SDMT(n=60)		ÇYBT(n=60)	
	r	p	r	p	r	p
Left-Lateral-Ventricle	0,051	0,700	0,173	0,187	0,075	0,571
Left-Inf-Lat-Vent	0,100	0,448	0,038	0,770	0,045	0,730
Left-Cerebellum-White-Matter	0,026	0,844	0,003	0,985	0,208	0,110
Left-Cerebellum-Cortex	0,075	0,567	0,088	0,505	0,095	0,470
Left-Thalamus	0,073	0,577	0,179	0,171	0,187	0,152
Left-Caudate	0,121	0,356	0,253	0,051	0,019	0,886
Left-Putamen	0,232	0,074	0,303	0,019	0,085	0,519
Left-Pallidum	0,148	0,260	0,267	0,040	0,195	0,135
3rd-Ventricle	0,137	0,297	0,169	0,196	0,165	0,209
4th-Ventricle	0,197	0,131	0,063	0,633	0,182	0,164
Brain-Stem	0,034	0,796	0,143	0,277	0,152	0,245
Left-Hippocampus	0,168	0,199	0,205	0,116	0,026	0,843
Left-Amygdala	0,090	0,496	0,108	0,413	0,135	0,304
CSF	0,057	0,665	0,252	0,052	0,135	0,306

Left-Accumbens-area	0,114	0,387	0,325	0,011	0,157	0,231
Left-VentralDC	0,032	0,806	0,195	0,135	0,119	0,363
Right-Lateral-Ventricle	0,025	0,848	0,216	0,097	0,150	0,254
Right-Inf-Lat-Vent	0,113	0,389	0,027	0,836	0,010	0,940
Right-Cerebellum-White-Matter	0,014	0,915	0,030	0,821	0,176	0,180
Right-Cerebellum-Cortex	0,029	0,829	0,150	0,252	0,191	0,143
Right-Thalamus	0,024	0,853	0,200	0,126	0,201	0,123
Right-Caudate	0,136	0,299	0,217	0,096	0,045	0,731
Right-Putamen	0,113	0,391	0,274	0,034	0,015	0,908
Right-Pallidum	0,052	0,691	0,149	0,257	0,012	0,927
Right-Hippocampus	0,074	0,574	0,260	0,045	0,058	0,658
Right-Amygdala	0,042	0,748	0,286	0,027	0,057	0,666
Right-Accumbens-area	0,074	0,576	0,345	0,007	0,037	0,777
Right-VentralDC	0,073	0,578	0,204	0,118	0,074	0,576
WM-hypointensities	0,118	0,368	0,021	0,875	0,041	0,758
Optic-Chiasm	0,060	0,649	0,064	0,626	0,085	0,517
CC_Posterior	0,106	0,418	0,145	0,268	0,217	0,096
CC_Mid_Posterior	0,066	0,616	0,090	0,496	0,277	0,032
CC_Central	0,083	0,526	0,143	0,274	0,236	0,069
CC_Mid_Anterior	0,212	0,104	0,003	0,984	0,270	0,037
CC_Anterior	0,059	0,654	0,074	0,574	0,253	0,051
BrainSegVol	0,210	0,108	0,200	0,125	0,251	0,053
BrainSegVolNotVent	0,210	0,108	0,221	0,090	0,235	0,070
lhCortexVol	0,122	0,353	0,267	0,039	0,200	0,126
rhCortexVol	0,030	0,821	0,219	0,093	0,125	0,341
CortexVol	0,075	0,570	0,247	0,057	0,164	0,211
lhCerebralWhiteMatterVol	0,169	0,196	0,022	0,867	0,095	0,469
rhCerebralWhiteMatterVol	0,174	0,184	0,061	0,642	0,116	0,377
CerebralWhiteMatterVol	0,175	0,182	0,045	0,735	0,109	0,409
SubCortGrayVol	0,042	0,751	0,292	0,024	0,098	0,456
TotalGrayVol	0,057	0,668	0,256	0,049	0,172	0,188
SupraTentorialVol	0,224	0,085	0,192	0,141	0,232	0,075
SupraTentorialVolNotVent	0,224	0,086	0,214	0,101	0,215	0,099

r: Point-biserial korelasyon katsayısı
SDMT(Sembol sayı modaliteleri testi)
PASAT(Tempolu işitsel seri ekleme testi)
ÇYBT(Çizgi yönü belirleme testi)

SDMT(Sembol sayı modaliteleri testi), PASAT(Tempolu işitsel seri ekleme testi) ve ÇYBT(Çizgi yönü belirleme testi) testleri ile beyin volümetrik ölçüm değerleri arasındaki korelasyon değerleri gösterilmiştir (Tablo 4.23). Bu değerlendirmede PASAT ve ÇYBT ile beyin volümleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). SDMT ile ise bilateral putamen ve akkumbens, sol pallidum, sağ hipokampus, sağ amigdala volümleri arasında anlamlı ancak zayıf bir korelasyon saptanmıştır (Tablo 4.23). Ek olarak subkortikal gri cevher ve total kortikal volüm ile SDMT arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır .

Tablo 4.24. Kognitif bozukluğa etki eden risk faktörlerinin incelenmesi

(N=60)	Kognitif		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş(n,+SS)	34,16±9,03	37,61±10,54	1,039 (0,982 - 1,098)	0,182	1,023 (0,885 - 1,183)	0,754
Hastalık başlangıç yaşı(n,+SS)	25,7±8,42	26,61±9,62	1,012 (0,954 - 1,074)	0,697	0,976 (0,84 - 1,134)	0,749
Hastalık süresi(yıl+-SS)	8,55±6,09	10,91±6,44	1,063 (0,976 - 1,157)	0,161		
EDSS skoru	2,91±0,66	3,41±1,27	1,788 (0,977 - 3,274)	0,060	1,135 (0,344 - 3,745)	0,835
Son 2 yıldaki atak sayısı	0,49±0,69	0,57±0,73	1,175 (0,559 - 2,469)	0,670	1,427 (0,479 - 4,252)	0,523
Cinsiyet						
Kadın(n,%)	29 (78,4)	16 (69,6)	Referans			
Erkek (n,%)	8 (21,6)	7 (30,4)	1,586 (0,485 - 5,181)	0,445	2,871 (0,588 - 14,006)	0,192
Sigara(0 yok, 1 var)						
Yok	27 (73)	15 (65,2)	Referans			
Var	10 (27)	8 (34,8)	1,44 (0,468 - 4,43)	0,525	1,734 (0,36 - 8,343)	0,492
EDSS skoru						
3 ve altı olan hastalar	25 (67,6)	11 (47,8)	Referans			
3 üzeri olan hastalar	12 (32,4)	12 (52,2)	2,273 (0,78 - 6,62)	0,132		
ON varlığı						
Yok	18 (48,6)	10 (43,5)				
Var	19 (51,4)	13 (56,5)	1,232 (0,432 - 3,507)	0,696	0,691 (0,158 - 3,019)	0,623

EDSS: Genişletilmiş özürüllük durum ölçeği

Tüm bağımsız değişkenlerin kognitif bozukluk üzerindeki etkisinin olup olmadığı değerlendirilmiş yaş, cinsiyet , hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, EDSS skoru, son iki yıldaki atak sayısı ve sigara kullanımının anlamlı bir etki sağlamadığı gözlenmiştir(p>0,05).

Yapay Zeka Destekli Analiz Sonuçları

Tablo 4.25. Yapay zeka analizi model verisi ve öznitelik dağılımı

Model verileri	GİRDİ SAYISI	ÇIKTI SAYISI	ÖZNİTELİK SAYISI
DEMOGRAFIK/KLİNİK ^a	23 Kognitif kaybı olan ve 37 Kognitif korunmuş olmak üzere 60 hasta	0 Kognitif kayıp var ve 1 Kognitif korunmuş olmak üzere 2 sınıflandırma	11
OKT/OKTA ^b			112
VOLUME ^c			47
DEMOGRAFIK/KLİNİK-OKT/OKTA			123
DEMOGRAFIK/KLİNİK-VOLUME			58
VOLUME- OKT/OKTA			159
TÜM VERİLER-1			170
TÜM VERİLER-2			70
TÜM VERİLER-3			50

a: Demografik/klinik modeli yaş, eğitim düzeyi, klinik fenotip, hastalık süresi, EDSS skoru vb. verileri içermektedir.

b: OKT/OKTA modeli RSLT kalınlığı, makula hacmi, total retina kalınlığı, yüzeyel ve derin damar dansiteleri verilerini içermektedir.

c: Volüme modeli: Beynin 47 segmente ayrılmış bölümlerinin hacim değerini içermektedir.

*** Tüm çalışmalarda k=5 çapraz doğrulama (cross validation) yapılmıştır.

Tablo 4.25’da yapay zeka analizinde kognitif kayıp var=0/yok=1 demek için algoritmalara girilen veriler ve her bir verideki değişken (öznitelik sayısı) olarak gösterilmiştir. Geleneksel istatistiksel yöntemlerle etiketlenen 60 MS hastasından kognitif kaybı olan 23, olmayan 37 hastanın mevcut kognitif durumu yapay zeka algoritmaları ile aşağıdaki analizlerde ayrı ayrı tahmin edilmiş ve başarı oranları yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.26. Demografik/klinik verilerle (Model 1)

NO	Yapay Zeka Algoritmaları	Validation Accuracy (Doğrulama Doğruluğu)
1	Fine Tree	43,3
2	Medium Tree	43,3
3	Coarse Tree	33,3
4	Linear Discriminant	71,7
5	Quadratic Discriminant	-
6	Logistic Regression	66,7
7	Gaussian Naive Bayes	-
8	Kernel Naive Bayes	66,7
9	Linear Svm	65
10	Quadratic Svm	66,7
11	Cubic Svm	66,7
12	Fine Gaussian Svm	60
13	Medium Gaussian Svm	63,3
14	Coarse Gaussian Svm	61,7
15	Fine Knn	53,3
16	Medium Knn	58,3
17	Coarse Knn	61,7
18	Cosine Knn	53,3
19	Cubic Knn	53,3
20	Weighted Knn	61,7
21	Boosted Tree	61,7
22	Bagged Tree	56,7
23	Subspace Discriminant	68,3
24	Subspace Knn	46,7
25	Rusboosted Tree	43,3
26	Narrow Neural Network	60
27	Medium Neural Network	71,7
28	Wide Neural Network	73,3
29	Bilayered Neural Network	51,7
30	Trilayered Neural Network	70
31	SVM Kernel	58,3
32	Logistic Regression Kernel	61,7

Tablo 4.27. Demografik/klinik verilerle (Model 1) Ayırıcılık Ölçütleri

Sensitivite (Duyarlılık)	Spesifiklik (Özgünlük)	Pozitif Prediktif (öngörü) Değer	Negatif Prediktif (öngörü) Değer	F1 Skoru
0,47	0,89	0,73	0,26	0,57

Demografik/klinik (model 1) verilerle yapılan analizler sonucunda en iyi sonucu %73,3 doğrulukla Wide Neural Network vermiştir. Şekilde karmaşıklık matrisi (confusion matris) incelendiğinde bu makine öğrenmesi algoritması 11 kognitif kaybı olan ve 33 kognitifi korunmuş MS hastasını doğru sınıflandırırken; 12 kognitif kaybı olan MS hastasına kognitifi korunmuş, 4 kognitifi korunmuş MS hastasına kognitif kaybı var olarak yanlış sınıflandırmıştır.

Model 1’de yapılan analizler sonucunda Sensitivite (Duyarlılık); 0,47 Spesifiklik (Özgünlük); 0,89 Pozitif Prediktif (öngörü) Değer; 0,73 Negatif Prediktif (öngörü) Değer; 0,26 ve F1 skoru 0,57 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.28. OKT/OKTA verileriyle (Model 2)

NO	Yapay Zeka Algoritmaları	Validation Accuracy (Doğrulama Doğruluğu)
1	Fine Tree	56,7
2	Medium Tree	56,7
3	Coarse Tree	60
4	Linear Discriminant	61,7
5	Quadratic Discriminant	-
6	Logistic Regression	66,7
7	Gaussian Naive Bayes	60
8	Kernel Naive Bayes	60
9	Linear Svm	61,7
10	Quadratic Svm	63,3
11	Cubic Svm	68,3
12	Fine Gaussian Svm	61,7
13	Medium Gaussian Svm	60
14	Coarse Gaussian Svm	61,7
15	Fine Knn	56,7
16	Medium Knn	65
17	Coarse Knn	61,7
18	Cosine Knn	63,3
19	Cubic Knn	63,3
20	Weighted Knn	58,3
21	Boosted Tree	61,7
22	Bagged Tree	70
23	Subspace Discriminant	70
24	Subspace Knn	65
25	Rusboosted Tree	56,7
26	Narrow Neural Network	70
27	Medium Neural Network	71,7
28	Wide Neural Network	70
29	Bilayered Neural Network	60
30	Trilayered Neural Network	65
31	SVM Kernel	58,3
32	Logistic Regression Kernel	61,7

Tablo 4.29. OKT/OKTA verileriyle (Model 2) Ayırıcılık Ölçütleri

Sensitivite (Duyarlılık)	Spesifiklik (Özgünlük)	Pozitif Prediktif (öngörü) Değer	Negatif Prediktif (öngörü) Değer	F1 Skoru
0,56	0,81	0,65	0,25	0,6

OKT/OKTA(model 2) verileriyle yapılan analizler sonucunda en iyi sonucu %71,7 doğrulukla Medium Neural Network vermiştir. Şekilde karmaşıklık matrisi incelendiğinde bu makine öğrenmesi algoritması 13 kognitif kaybı olan ve 30 kognitifi korunmuş MS hastasını doğru sınıflandırırken; 10 kognitif kaybı olan MS hastasına kognitifi korunmuş, 7 kognitifi korunmuş MS hastasına kognitif kaybı var olarak yanlış sınıflandırmıştır.

Model 2’de yapılan analizler sonucunda Sensitivite (Duyarlılık); 0,56 Spesifiklik (Özgünlük); 0,81 Pozitif Prediktif (öngörü) Değer; 0,65 Negatif Prediktif (öngörü) Değer; 0,25 ve F1 skoru 0,6 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.30. Volume verileriyle (Model 3)

NO	Yapay Zeka Algoritmaları	Validation Accuracy (Doğrulama Doğruluğu)
1	Fine Tree	61,7
2	Medium Tree	61,7
3	Coarse Tree	61,7
4	Logistic Regression	61,7
5	Gaussian Naive Bayes	63,3
6	Kernel Naive Bayes	63,3
7	Linear Svm	61,7
8	Quadratic Svm	61,7
9	Cubic Svm	61,7
10	Fine Gaussian Svm	61,7
11	Medium Gaussian Svm	61,7
12	Coarse Gaussian Svm	61,7
13	Fine Knn	43,3
14	Medium Knn	38,3
15	Coarse Knn	61,7
16	Weighted Knn	38,3
17	Boosted Tree	61,7
18	Bagged Tree	61,7
19	Subspace Knn	61,7
20	Rusboosted Trees	38,3
21	Narrow Neural Network	61,7
22	Medium Neural Network	61,7
23	Wide Neural Network	61,7
24	Bilayered Neural Network	61,7
25	Trilayered Neural Network	61,7
26	SVM Kernel	61,7
27	Logistic Regression Kernel	61,7

Tablo 4.31. Volume verileriyle (Model 3) Ayırcılık ölçütleri

Sensitivite (Duyarlılık)	Spesifiklik (Özgünlük)	Pozitif Prediktif (öngörü) Değer	Negatif Prediktif (öngörü) Değer	F1 Skoru
0,17	0,91	0,57	0,35	0,26

Volume (model 3) verileriyle yapılan analizler sonucunda en iyi sonucu %63,3 doğrulukla Gaussian Naive Bayes ve Kernel Naive Bayes vermiştir. Şekillerde verilen iki

karmaşıklık matrisi incelendiğinde bu makine öğrenmesi algoritmaları 4 kognitif kaybı olan ve 34 kognitifi korunmuş MS hastasını doğru sınıflandırırken; 19 kognitif kaybı olan MS hastasına kognitifi korunmuş, 3 kognitifi korunmuş MS hastasına kognitif kaybı var olarak yanlış sınıflandırmıştır.

Model 3'te yapılan analizler sonucunda Sensitivite (Duyarlılık); 0,17 Spesifiklik (Özgünlük); 0,91 Pozitif Prediktif (öngörü) Değer; 0,57 Negatif Prediktif (öngörü) Değer; 0,35 ve F1 skoru 0,26 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.32. Demografik/klinik ile OKT/OKTA verileri birlikte (Model 4)

NO	Yapay Zeka Algoritmaları	Validation Accuracy (Doğrulama Doğruluğu)
1	Fine Tree	61,7
2	Medium Tree	61,7
3	Coarse Tree	60
4	Linear Discriminant	61,7
5	Quadratic Discriminant	-
6	Logistic Regression	58,3
7	Gaussian Naive Bayes	-
8	Kernel Naive Bayes	68,3
9	Linear Svm	61,7
10	Quadratic Svm	60
11	Cubic Svm	58,3
12	Fine Gaussian Svm	61,7
13	Medium Gaussian Svm	61,7
14	Coarse Gaussian Svm	61,7
15	Fine Knn	66,7
16	Medium Knn	61,7
17	Coarse Knn	61,7
18	Cosine Knn	65
19	Cubic Knn	70
20	Weighted Knn	63,3
21	Boosted Tree	61,7
22	Bagged Tree	60
23	Subspace Discriminant	60
24	Subspace Knn	63,3
25	Rusboosted Tree	70
26	Narrow Neural Network	68,3
27	Medium Neural Network	71,7
28	Wide Neural Network	68,3
29	Bilayered Neural Network	61,7
30	Trilayered Neural Network	65
31	SVM Kernel	65
32	Logistic Regression Kernel	65

Tablo 4.33. Demografik/klinik ile OKT/OKTA verileriyle (Model 4) Ayırıcılık ölçütleri

Sensitivite (Duyarlılık)	Spesifiklik (Özgünlük)	Pozitif Prediktif (öngörü) Değer	Negatif Prediktif (öngörü) Değer	F1 Skoru
0,56	0,81	0,65	0,25	0,6

Demografik/klinik ve OKT/OKTA(model 4) verileriyle yapılan analizler sonucunda en iyi sonucu %71,7 doğrulukla Medium Neural Network vermiştir. Şekilde karmaşıklık matrisi incelendiğinde bu makine öğrenmesi algoritması 13 kognitif kaybı olan ve 30 kognitifi korunmuş MS hastasını doğru sınıflandırırken; 10 kognitif kaybı olan MS hastasına kognitifi korunmuş, 7 kognitifi korunmuş MS hastasına kognitif kaybı var olarak yanlış sınıflandırmıştır.

Model 4'te yapılan analizler sonucunda Sensitivite (Duyarlılık); 0,56 Spesifiklik (Özgünlük); 0,81 Pozitif Prediktif (öngörü) Değer; 0,65 Negatif Prediktif (öngörü) Değer; 0,25 ve F1 skoru 0,6 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.34. Demografik/klinik ile volume verileri birlikte (Model 5)

NO	Yapay Zeka Algoritmaları	Validation Accuracy (Doğrulama Doğruluğu)
1	Fine Tree	60
2	Medium Tree	60
3	Coarse Tree	60
4	Logistic Regression	60
5	Gaussian Naive Bayes	-
6	Kernel Naive Bayes	65
7	Linear Svm	61,7
8	Quadratic Svm	60
9	Cubic Svm	60
10	Fine Gaussian Svm	61,7
11	Medium Gaussian Svm	60
12	Coarse Gaussian Svm	61,7
13	Boosted Tree	61,7
14	Bagged Tree	60
15	Rusboosted Tree	36,7
16	Narrow Neural Network	60
17	Medium Neural Network	60
18	Wide Neural Network	60
19	Bilayered Neural Network	60
20	Trilayered Neural Network	60
21	SVM Kernel	61,7
22	Logistic Regression Kernel	61,7

Tablo 4.35. Demografik/klinik ile volume verileri birlikte (Model 5) Ayırıcılık ölçütleri

Sensitivite (Duyarlılık)	Spesifiklik (Özgünlük)	Pozitif Prediktif (öngörü) Değer	Negatif Prediktif (öngörü) Değer	F1 Skoru
1	0,89	0,6	0	0,75

Demografik/klinik ve volüme(Model 5) verileriyle yapılan analizler sonucunda en iyi sonucu %65 doğrulukla Kernel Naive Bayes vermiştir. Şekilde karmaşıklık matrisi incelendiğinde bu makine öğrenmesi algoritması 6 kognitif kaybı olan ve 33 kognitifi

korunmuş MS hastasını doğru sınıflandırırken; 17 kognitif kaybı olan MS hastasına kognitif korunmuş, 4 kognitif korunmuş MS hastasına kognitif kaybı var olarak yanlış sınıflandırmıştır.

Model 5'te yapılan analizler sonucunda Sensitivite (Duyarlılık);1 Spesifiklik (Özgünlük); 0,89 Pozitif Prediktif (öngörü) Değer; 0,6 Negatif Prediktif (öngörü) Değer; 0 ve F1 skoru 0,75 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.36. Volume ile OKT/OKTA verileri birlikte (Model 6)

NO	Yapay Zeka Algoritmaları	Validation Accuracy (Doğrulama Doğruluğu)
1	Fine Tree	60
2	Medium Tree	60
3	Coarse Tree	60
4	Logistic Regression	63,3
5	Gaussian Naïve Bayes	55
6	Kernel Naïve Bayes	55
7	Linear Svm	60
8	Quadratic Svm	60
9	Cubic Svm	60
10	Fine Gaussian Svm	61,7
11	Medium Gaussian Svm	61,7
12	Coarse Gaussian Svm	61,7
13	Boosted Tree	61,7
14	Bagged Tree	60
15	Rusboosted Tree	36,7
16	Narrow Neural Network	60
17	Medium Neural Network	60
18	Wide Neural Network	60
19	Bilayered Neural Network	60
20	Trilayered Neural Network	60
21	SVM Kernel	61,7
22	Logistic Regression Kernel	61,7

Tablo 4.37. Volume ile OKT/OKTA verileri birlikte (Model 6)

Sensitivite (Duyarlılık)	Spesifiklik (Özgünlük)	Pozitif Prediktif (öngörü) Değer	Negatif Prediktif (öngörü) Değer	F1 Skor
0,04	1	1	0,37	0,08

Volume ve OKT/OKTA(Model 6) verileriyle yapılan analizler sonucunda en iyi sonucu %63,3 doğrulukla Logistic Regression vermiştir. Şekilde karmaşıklık matrisi incelendiğinde bu makine öğrenmesi algoritması 1 kognitif kaybı olan ve 37 kognitif korunmuş MS hastasını doğru sınıflandırırken; yalnızca 22 kognitif kaybı olan MS hastasına kognitif korunmuş olarak yanlış sınıflandırmıştır. Bunun yanı sıra kognitif korunmuş tüm hastaları doğru sınıflandırmayı başarmıştır.

Model 6’da yapılan analizler sonucunda Sensitivite (Duyarlılık); 0,04 Spesifiklik (Özgünlük); 1 Pozitif Prediktif (öngörü) Değer; 1 Negatif Prediktif (öngörü) Değer; 0,37 ve F1 skor 0,08 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.38. Tüm veriler birlikte (Model 7) (Öznitelik Sayısı 790)

NO	Yapay Zeka Algoritmaları	Validation Accuracy (Doğrulama Doğruluğu)
1	Fine Tree	60
2	Medium Tree	60
3	Coarse Tree	60
4	Logistic Regression	61,7
5	Gaussian Naive Bayes	-
6	Kernel Naive Bayes	58,3
7	Linear Svm	61,7
8	Quadratic Svm	60
9	Cubic Svm	61,7
10	Fine Gaussian Svm	61,7
11	Medium Gaussian Svm	61,7
12	Coarse Gaussian Svm	61,7
13	Boosted Tree	61,7
14	Bagged Tree	60
15	Rusboosted Tree	36,7
16	Narrow Neural Network	61,7
17	Medium Neural Network	60
18	Wide Neural Network	60
19	Bilayered Neural Network	63,3
20	Trilayered Neural Network	61,7
21	SVM Kernel	61,7
22	Logistic Regression Kernel	61,7

Tablo 4.39. Tüm veriler birlikte (Model 7) (Öznitelik Sayısı 790) Ayrıcılık Ölçütleri

Sensitivite (Duyarlılık)	Spesifiklik (Özgünlük)	Pozitif Prediktif (öngörü) Değer	Negatif Prediktif (öngörü) Değer	F1 Skoru
0,04	1	1	0,37	0,08

Tüm verilerle(model 7) yapılan analizler sonucunda en iyi sonucu %63,3 doğrulukla Bilayered Neural Network vermiştir. Şekilde karmaşıklık matrisi incelendiğinde bu makine öğrenmesi algoritması 1 kognitif kaybı olan ve 37 kognitifi korunmuş MS hastasını doğru sınıflandırırken; yalnızca 22 kognitif kaybı olan MS hastasına kognitifi korunmuş olarak yanlış sınıflandırmıştır. Bunun yanı sıra kognitifi korunmuş tüm hastaları doğru sınıflandırmayı başarmıştır.

Model 7’de yapılan analizler sonucunda Sensitivite (Duyarlılık); 0,04 Spesifiklik (Özgünlük); 1 Pozitif Prediktif (öngörü) Değer; 1 Negatif Prediktif (öngörü) Değer; 0,37 ve F1 skor 0,08 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.40. Tüm veriler birlikte (Model 8) (Öznitelik Sayısı 70'e İndirilmiş)

NO	Yapay Zeka Algoritmaları	Validation Accuracy (Doğrulama Doğruluğu)
1	Fine Tree	65
2	Medium Tree	65
3	Coarse Tree	65
4	Linear Discriminant	-
5	Quadratic Discriminant	-
6	Logistic Regression	50
7	Gaussian Naive Bayes	-
8	Kernel Naive Bayes	63,3
9	Linear Svm	60
10	Quadratic Svm	55
11	Cubic Svm	50
12	Fine Gaussian Svm	61,7
13	Medium Gaussian Svm	56,7
14	Coarse Gaussian Svm	61,7
15	Fine Knn	-
16	Medium Knn	-
17	Coarse Knn	-
18	Cosine Knn	-
19	Cubic Knn	-
20	Weighted Knn	-
21	Boosted Tree	61,7
22	Bagged Tree	56,7
23	Subspace Discriminant	58,3
24	Subspace Knn	51,7
25	Rusboosted Tree	55
26	Narrow Neural Network	60
27	Medium Neural Network	55
28	Wide Neural Network	55
29	Bilayered Neural Network	55
30	Trilayered Neural Network	58,3
31	SVM Kernel	58,3
32	Logistic Regression Kernel	61,7

Tablo 4.41. Tüm veriler birlikte (Model 8) (Öznitelik Sayısı 70'e İndirilmiş) Ayırıcılık Ölçütleri

Sensitivite (Duyarlılık)	Spesifiklik (Özgünlük)	Pozitif Prediktif (öngörü) Değer	Negatif Prediktif (öngörü) Değer	F1 Skoru
0,43	0,78	0,55	0,30	0,48

Tüm verilerde bulunan öznitelik sayısı 70(model 8)'e indirilmiştir. Burada Chi-square değerlerine bakılmış 1'in üstünde olanlar seçilmiştir. Yapılan analizler sonucunda en iyi sonucu %65 doğrulukla Fine Tree, Medium Tree ve Coarse Tree vermiştir. Şekillerde verilen üç karmaşıklık matrisi incelendiğinde bu makine öğrenmesi algoritmaları 10 kognitif kaybı olan ve 29 kognitifi korunmuş MS hastasını doğru sınıflandırırken; 13 kognitif kaybı

olan MS hastasına kognitifi korunmuş, 8 kognitifi korunmuş MS hastasına kognitif kaybı var olarak yanlış sınıflandırmıştır.

Model 8’de yapılan analizler sonucunda Sensitivite (Duyarlılık); 0,43 Spesifiklik (Özgünlük); 0,78 Pozitif Prediktif (öngörü) Değer; 0,55 Negatif Prediktif (öngörü) Değer; 0,3 ve F1 skor 0,48 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.42. Tüm veriler birlikte (Model 9) (Öznitelik Sayısı 50’ye İndirilmiş)

NO	Yapay Zeka Algoritmaları	Validation Accuracy (Doğrulama Doğruluğu)
1	Fine Tree	63,3
2	Medium Tree	63,3
3	Coarse Tree	61,7
4	Linear Discriminant	48,3
5	Quadratic Discriminant	-
6	Logistic Regression	48,3
7	Gaussian Naive Bayes	-
8	Kernel Naive Bayes	65
9	Linear Svm	63,3
10	Quadratic Svm	63,3
11	Cubic Svm	60
12	Fine Gaussian Svm	61,7
13	Medium Gaussian Svm	60
14	Coarse Gaussian Svm	61,7
15	Fine Knn	51,7
16	Medium Knn	65
17	Coarse Knn	61,7
18	Cosine Knn	61,7
19	Cubic Knn	66,7
20	Weighted Knn	66,7
21	Boosted Tree	61,7
22	Bagged Tree	55
23	Subspace Discriminant	63,3
24	Subspace Knn	63,3
25	Rusboosted Tree	68,3
26	Narrow Neural Network	65
27	Medium Neural Network	66,7
28	Wide Neural Network	65
29	Bilayered Neural Network	65
30	Trilayered Neural Network	63,3
31	SVM Kernel	61,7
32	Logistic Regression Kernel	58,3

Tablo 4.43. Tüm veriler birlikte (Model 9) (Öznitelik Sayısı 50’ye İndirilmiş)

Sensitivite (Duyarlılık)	Spesifiklik (Özgünlük)	Pozitif Prediktif (öngörü) Değer	Negatif Prediktif (öngörü) Değer	F1 Skoru
0,56	0,75	0,59	0,26	0,57

Son olarak tüm veriler tekrar kullanılmıştır. Yapılan bu analizlerde 50 öznitelik(model 9) kullanılmış ve en iyi sonucu %68,3 doğrulukla Rusbooted Tree vermiştir. Şekilde karmaşıklık matrisi incelendiğinde bu makine öğrenmesi algoritması 13 kognitif kaybı olan ve 28 kognitifi korunmuş MS hastasını doğru sınıflandırırken; 10 kognitif kaybı olan MS hastasına kognitifi korunmuş, 9 kognitifi korunmuş MS hastasına kognitif kaybı var olarak yanlış sınıflandırmıştır.

Model 9’da yapılan analizler sonucunda Sensitivite (Duyarlılık); 0,56 Spesifiklik (Özgünlük); 0,75 Pozitif Prediktif (öngörü) Değer; 0,59 Negatif Prediktif (öngörü) Değer;0,26 ve F1 skor 0,57 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.44. Yapay zeka tüm model analiz sonuçları

Model no	Klinik özellik	Doğruluk Oranı(%)	F1 Skoru
Model 1	Demografik/klinik	73,3	0,57
Model 2	OKT/OKT-A	71,7	0,6
Model 3	Volüme	63,3	0,26
Model 4	Demografik/klinik+OKT	71,7	0,6
Model 5	Demografik/klinik+Volüme	65	0,49
Model 6	Volüme+OKT	63,3	0,08
Model 7	Tüm veriler	63,3	0,08
Model 8	Tüm veriler(70 öznitelik)	65	0,48
Model 9	Tüm veriler(50 öznitelik)	68,3	0,57

5. TARTIŞMA

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliosis ile seyreden inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıdır. MS hastalığı genellikle genç erişkinleri etkileyen ve bireylerde ciddi dizabiliteye neden olarak yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen hastalıklardan biridir.

MS'li bireylerde kognitif bozukluk %50-60 prevalans ile sık görülen bir semptomdur(164). MS hastalarının yaşadığı kalıcı kognitif gerilemenin büyük kısmı, inflamasyon ve demiyelinizasyona ikincil olan aksonal ve nöronal dejenerasyona atfedilebilir(266, 267) ve bu durum beyin atrofisine yol açarak kognitif gerilemeye neden olabilmektedir(268). En sık etkilenen kognitif alanlar bilgi işleme hızı, dikkat, çalışma belleği, görsel-uzamsal yetenek ve yürütücü işlevlerdir(155, 164, 269). Kognitif durum her zaman EDSS skoru ile korelasyon göstermez. Kognitif kayıp MS'in erken dönemlerinde (270) ve Radyolojik İzole Sendrom gibi MS'in asemptomatik formlarında da bulunabilir(164, 271). Erken evrelerde bu kognitif kaybın biyolojik belirteçleri olabileceği düşünülen kan, BOS belirteçleri ile volumetrik MR ve OKT ile yapılan ölçümlerin yer aldığı çalışmalar sürdürülmektedir.

OKT tabanlı ölçümler, kognitif performansı öngören nörodejenerasyonu değerlendirmek için non-invaziv bir yöntem sağlar(272). Çalışmalarda, retinal sinir lifi tabakası(RSLT) kalınlığı ve makula hacmi gibi OKT ölçümlerinin MS hastalarında kognitif performans ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Biz de MS hasta ve kontrol grubumuzda çekilen OKT ölçümlerimizi değerlendirdiğimizde; çalışmamızda MS hasta grubunun makula hacmi ve RSLT kalınlığının tüm kadrantlarda sağlıklı kontrol grubundakinden daha düşük olduğunu gördük. MS hasta grubu içerisinde ON geçiren ve geçirmeyen hastaların RSLT kalınlığı ve makula hacmi ölçümlerine baktığımızda ON geçiren hastalar geçirmeyenlere göre daha ince RSLT kalınlığı ve daha düşük makula hacmine sahipti. RSLT ölçümlerinde temporal, süperior, nasal ve inferior kadrantlarının etkilenimine bakılacak olursa ON öyküsü olan ve olmayan MS hastaları karşılaştırıldığında, sadece nazal kadranın diğer kadrantlara göre korunduğu ve diğer üç kadrantın da daha belirgin etkilendiği söyleyebiliriz. Bizim çalışmamızda ON olan grupta en belirgin RSLT incelmesinin temporal bölgede olduğunu saptadık. Literatür verilerine baktığımızda Tatrai ve arkadaşları tarafından MS tanılı hastalarda yapılan bir

çalışmada retina morfolojisini OKT ile değerlendirmiş ON öyküsü olmayan gözlerde kontrol grubuna kıyasla sadece temporal kadranda RSLT kalınlığının azaldığı görülmüş. ON öyküsü olan hastalarla ON öyküsü olmayan hastaların RSLT kalınlığı incelendiğinde ise tüm kadrarlarda daha düşük RSLT sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca, nazal kadrana hariç tüm kadrarlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit etmişlerdir(273). Başka iki çalışmada yine ON öyküsü olan gözlerle, ON öyküsü olmayan gözlerle karşılaştırıldığında, temporal ve inferior kadrarlarda anlamlı derecede daha düşük RSLT kalınlığı olduğu gösterilmiş, nazal kadranda ise RSLT kalınlığında anlamlı bir fark bulunmamış(274, 275). Yeni bir çalışma, daha önce optik nörit geçirmemiş MS hastalarında temporal RSLT'nin incelendiğini ve bunun DTI ile tespit edilen optik radyasyonlardaki enflamatuvar lezyonlarla korele olduğunu göstermiştir(276). Sonuçlarımız, temporal kadrana incelenmesinin papillomaküler demet hasarına seçici bir duyarlılığa işaret edebileceğini bildiren bir çalışma ile tutarlı olmasına rağmen, bu konuyu açıklama ihtiyacı devam etmektedir(175, 277). Ancak bu bulgular, MS hastalarında ON öyküsünden bağımsız olarak retinal nöronal hasarın devam ettiğini göstermektedir.

RSLT incelenmesinin tüm kadralları etkileyen diffüz nörodejenerasyonun bir parçası mı olduğu yoksa kadrallara göre değişen lokal hasarın bir göstergesi mi olduğu ve hastalık progresyonunu izlemek için uygun bir yöntem olup olmadığı henüz net değildir(278).

ON öyküsü olan ve olmayan gözlerde makula hacmi ölçüm verilerini değerlendirdiğimizde RSLT incelenmesine benzer şekilde MS hastalarında hem iç hem de dış makula hacimleri azalır, ancak iç makula hacmi ve RSLT kalınlığının azlığı, ON öyküsü olan gözlerde ON olmayanlara kıyasla daha güçlü korelasyon gösterilmiştir(279). Çalışmamızda da makula hacmi ölçümlerinde temporal, süperior, nazal ve inferior kadrallarının etkilenimine bakılacak olursa ON olan ve olmayan MS hastalarını karşılaştırıldığında ON olan grupta tüm kadrarlarda benzer oranlarda düşük makula hacmi izlenmiştir. Eslami ve arkadaşları tarafından 120 MS hastası üzerinde yapılan çalışmada ON olan gözlerde olmayan gözlerle kıyasla anlamlı ölçüde makula hacminde azalma gösterildi(279). ON'li gözlerdeki aksonal dejenerasyon ilerlemesi ve maküler retinal ganglion hücresinin sekonder kaybı, RSLT nin incelenmesine ve makula hacminde kayba neden olarak, MS ve ON tanısında hastalık şiddetini ölçmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir(280).

MS ile vasküler hastalıklar arasındaki sık ilişki, vasküler değişikliklerin MS hastalarında nörodejeneratif disfonksiyona katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Maküla bölgesindeki ve peripapiller alandaki vasküler yapıları kantitatif olarak değerlendiren OKT-A, MS hastalarının gözlerindeki retinal mikrovasküler patolojileri değerlendirmede önemli bir gelişmedir(281).

Bu nedenle son zamanlarda MS hastalığında OKT-A kullanılarak, ON'nin yüzeysel ve derin retina damar yoğunluğundaki azalma gösterilmiştir(282). OKT-A, kontrast kullanmadan saniyeler içinde anjiyografik görüntüler oluşturmak için yüksek çözünürlüklü kan akışının hareket kontrast görüntülemesi için kullanılan yeni, noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir. OKT anjiyogramlarının en-face görüntüleri ile internal limiting membrandan koroide ayrıca vasküler pleksus ile iç ve dış retinanın koryokapiller segmentlerine kadar görüntülenebilir(283).

Bizim çalışmamızda ON öyküsü olan MS hastalarında total retina kalınlığında çoğu kadranda, yüzeysel tabaka vaskülatüründe ise tüm kadrarlarda ON öyküsü olmayan hastalara göre belirgin azalma gözlenirken, derin tabaka vaskülatüründe anlamlı farklılık izlenmedi. Literatür verilerine baktığımızca MS tanılı hastaların ON öyküsünden bağımsız olarak retina perfüzyonunda azalma olduğu bilinmektedir(281).

Murphy ve arkadaşlarının 111 MS hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada ON öyküsü olan MS li bireylerin gözlerindeki yüzeysel (SCP) yoğunluğundaki azalmalar ON öyküsü olmayan MS li bireylerin gözlerine kıyasla önemli ölçüde daha fazlaydı. Derin(DCP) damar dansitelerinde ise ON olan MS li bireylerin olmayan bireylere göre anlamlı farklılık gözlenmedi(284). Jiang ve arkadaşlarının 80 RRMS hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada, ON öyküsü olan MS hastalarının ON öyküsü olmayan MS hastalarına kıyasla SCP ve DCP damar dansiteleri önemli ölçüde düşük bulunmuştur (285). Balıkçı ve arkadaşlarının 83 MS hastası üzerinde yaptığı diğer bir çalışmada ise ON öyküsü olan ve olmayan MS li gözlerde SCP ve DCP damar dansitelerinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir(285, 286).

Retinada, vasküler pleksuslar merkezi retinal arter (oftalmik arterin bir dalı) tarafından beslenir. SVP, RSLT ve GHT katmanlarını besler ve INL ve dış pleksiform katmanı besleyen DVP'ye dal veren arterioller sağlar. ON ve optik nöropatinin pRNFL ve GC IPL'nin atrofisine neden olduğu göz önüne alındığında, MS gözlerinde gözlenen SVP yoğunluğundaki azalmalar için bu katmanlardaki metabolik talepteki bir azalmayla, hasarlı

nöronlarda nörodejenerasyonun ve mitokondriyal disfonksiyonun ikincil bir etkisine bağlı olabilir, Ancak bu etkinin kanıtlanabilmesi için uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(287).

Görme bozukluğu ile kognitif performans arasındaki ilişkinin nedensel mi yoksa tesadüfi mi olduğu hala bilinmemektedir. Kognitif kaybı olan ve olmayan hastaların görme temelli ölçümler arasındaki ilişkinin araştırılması, bu ilişkilerin anlaşılmasında daha fazla yardımcı olabilir. Birçok çalışmada daha ince RSLT' nin, daha kötü bir kognitif işlevle ilgili olduğu öne sürülmüştür (288-290). Çalışmamızda da literatür verilerine uygun olarak MS grubunun sağlıklı kontrol grubundan daha düşük RSLT ve makula volümü değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Ancak MS grubu içerisinde de kognitif kaybın olduğu MS (CI MS) hasta grubu bazı kadranlarda kognitif açıdan stabil MS (CS MS) grubundan daha düşük RSLT ve makula volümü değerlerine sahip olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. OKT de gözlenen incelleme kognitif kaybın nedeni olarak ON'un klinik ve subklinik ataklarından, retinal ganglion hücrelerinin ve aksonlarının primer nörodejenerasyonundan veya posterior görsel yollardaki MS lezyonları nedeniyle ganglion hücrelerinin ve aksonlarının retrograd transsinaptik dejenerasyonundan kaynaklanıyor olabileceği öne sürülmektedir(291). MS hastalarında ON ve görme yollarını ilgilendiren diğer çalışmalarda RSLT'nin 10-20 µm aralığında yaygın atrofi, doğrudan optik siniri içeren patoloji ile yaygınken, yaklaşık 2-10 µm'lik bir atrofi, beyin patolojisinden kaynaklanan retrograd-trans-sinaptik aksonal dejenerasyonun ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (201, 292).

OKT-A verilerimize baktığımızda MS grubunun sağlıklı kontrol grubundan tüm kadranlarda daha düşük yüzeyel ve derin damar dansite ve total retina kalınlığı değerlerine sahip olduğu ve MS grubu içerisinde de kognitif kaybın olduğu MS (CI MS) hasta grubu tüm kadranlarda kognitif açıdan stabil MS (CS MS) grubundan yine daha düşük yüzeyel ve derin damar ve total retina kalınlığı değerlerine sahip olduğu görülmüştür. OKT-A ile MS li bireylerde kognisyonu karşılaştıran doğrudan bir literatür verisine rastlanmamış olup patofizyolojik mekanizma retina perfüzyonunda azalma ve hipoksinin neden olduğu beyin yapılarının ön planda talamus, putamen, corpus callosum, hipokampus, kaudat nücleus ve accumbensin etkilenimlerinin kognitif kayba sebep olduğu savunulabilir.

Beyin atrofi MS hastalarında Beyin MR çekimi sonrası volümetrik ölçümler kullanılarak tespit edilir. MS'de beyaz cevher atrofi yanında gri madde atrofisinin de

dizabilite ve kognitif bozukluk ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(293). Çalışmamızda MS grubu içerisinde de kognitif kaybın olduğu MS (CI MS) hasta grubu ile kognitif açıdan stabil MS(CS MS) grubunun volümetrik farklılıklarına baktığımızda ise sol putamen hacminde MS CI grubu aleyhine bir atrofinin olduğunu görmekteyiz. Tedavi edilmeyen MS hastalarında beyin atrofi oranları normal yaşlanmanın iki katı olabilse de(294), tedavi edilen MS hastalarında atrofi oranları yılda yaklaşık %0,5'tir(295). Birçok çalışmada MS hastalarında kognitif kaybın gelişiminde ana itici gücün beyaz cevher yükü ve talamus volümü olduğu ortaya konsa da bölgesel kortikal incelme, korpus kallozum atrofi, hipokampus, caudat nucleus, putamen ve accumbens etkilenimi sonucu kognitif kaybın CI'yi fiziksel semptomlar kadar ciddiye almanın gerekliliğini vurguladığını göstermektedir(296, 297).

Depresyon ve duygudurum düzensizliği, multipl skleroz (MS) hastalarında teşhis edilen yaygın durumlardır ve yaşam kalitesini etkileyen önemli semptomlardan biridir. MS'li kişilerin yaklaşık %50'sinde depresyon teşhisi konmaktadır (298). Depresyon ve kognitif işlev bozukluğu multipl sklerozda yaygındır ve hastalar arasındaki depresyon belirtileri daha kötü dikkat ve yürütücü işlevle ilişkilendirilmiştir(299, 300). Çalışmamızda kognitif kaybı olan ve olmayan MS hastaları ile sağlıklı kontrol grubuna uyguladığımız Beck depresyon ölçeği sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamadık. Ancak takipli MS hastalarımızın birçoğu psikiyatri bölümünce takip edildiğini, antidepresan kullanımının mevcut çalışmada dışlama kriteri olmadığını mevcut sonuçları yorumlarken göz önünde tutmak gerektiğini düşünmekteyiz.

MS hastalarına uyguladığımız ulusal geçerlilik güvenilirliği yapılmış olan sağlık algılarını ve yaşam kalitelerini kendi kendilerine değerlendirmelerinde kullanılan MS izlem ölçeği sonuçlarının da kognitif kaybı olan ve olmayan hastalar üzerinde istatistiksel olarak bir fark olmadığını tespit ettik. Neden olarak kliniğimizde takip ettiğimiz hastalarımızın eğitim düzeylerinin yüksek oluşu, düzenli spor ve egzersiz yapmaları ile psikiyatri kontrolünde olmaları sayılabilir.

EDSS skoru kliniklerde hastalık şiddetini belirlemek için kullanılan bir ölçektir. OKT ölçümleri ile elde edilen RSLT kalınlığı gelecekteki fiziksel engelliliğin kötüleşmesini tahmin etmek için birçok çalışma mevcuttur(301). Önceki çalışmalarda RFNL kalınlığı ile EDSS skorları arasında ters bir ilişki saptanırken, birkaç çalışmada saptanmamış ve bazı araştırmacılar korelasyon analizine bakmamıştır(302, 303).

Bizim çalışmamızda OKT RSLT değeri EDSS 3.5 ve üstü olanlarda EDSS skoru 3 ve altı olanlara göre daha düşük bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Analiz sonuçlarına göre diğer 3 kadrana göre nasal kadrandaki korunmanın daha fazla olduğu dikkati çekmiştir. Benzer şekilde ON öyküsü olan ve olmayan hastalarımızın korelasyonunda da diğer üç kadrana göre nasal etkilenim daha az olduğu gözlenmiştir. Literatür verilerine baktığımızda Martinez-Lapiscina ve arkadaşları tarafından iç retina katmanlarının atrofisinin EDSS skorlarında kötüleşmenin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır (303). Bir başka boylamsal çalışmada Ortalama RSLT'sı belirli bir değerin altında olan hastalarda, 1-3 yıl sonra herhangi bir noktada engelliliğin kötüleşmesi riski iki katına çıkmıştır. Graham ve arkadaşları, RRMS hastaları da dahil olmak üzere 3 yıllık bir takipte retina aksonlarının ilerleyici kayıplarının RSLT kalınlığının diğer retina tabakalarına göre daha belirgin etkilendiğini göstermiştir (304). Behbehani ve arkadaşları tarafından 104 RRMS hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise yine bizim çalışmamıza benzer şekilde EDSS ile ortalama RSLT kalınlığı arasında nasal dışında 3 kadranda(T,S,I) korelasyon saptanmıştır. Ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(305). Koç ve arkadaşları tarafından 39 MS hastası üzerinde yapılan çalışmada ise EDSS skorları ile RSLT kalınlığı arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Çalışmalardaki farklı sonuçların nedeni alınan hastalardaki klinik farklılıklar ve kullanılan cihazlardaki farklılıklar olabilir (306). Çalışmalarda makula hacminin de RSLT kalınlığı ölçüm sonuçlarında olduğu gibi EDSS skoruyla belirlenen fiziksel engellilik ile korelasyon gösterdiği ifade edilmektedir. Makula hacminin EDSS ile muhtemel korelasyonu bize MS'e bağlı nöronal hasarın uygun maliyetli takibini sağlayabilir(273). Ancak bizim çalışmamız makula hacmi korelasyonuna baktığımızda sonuçların EDSS skoru 3.5 ve üstü olanlarda EDSS skoru 3 ve altı olanlara göre daha düşük bulunduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadığını söyleyebiliriz. Çalışmamız sonuçlarına benzer şekilde Behbehani ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada makula hacmi ile EDSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamış olup makula hacmi-EDSS korelasyonu EDSS-RSLT ilişkisinin gerisinde kalmıştır. Eslami ve arkadaşları tarafından yapılan 120 MS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada ise makula hacmi ve RSLT ölçümleri ile EDSS değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

EDSS skoru 3.5 ve üstü olanlarda EDSS skoru 3 ve altı olanlara göre total retina kalınlığı ve yüzeyel ve derin retina tabaka dansite ölçümleri değerlendiren OKT-Anjiyografi

sonuçlarımızda istatistiksel anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir. Bu azalma yüzeysel damar tabakasında daha belirgin saptanmıştır. Bu farklılık muhtemelen oftalmik arterden gelen mikrovasküler pleksusun anatomik olarak retinanın yüzeysel ve derin pleksuslara dağılımından kaynaklanmaktadır. Literatür verilerine baktığımızda Lanzillo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada damar dansiteleri ile EDSS skorları arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (307). Murphy ve arkadaşlarının çalışmasında ise MS hastalarında OKT-A damar yoğunluklarının EDSS ve yaşam kalitesi sonuçlarının değerlendirmesine göre; daha zayıf görsel işlev, daha uzun hastalık süresi ve daha yüksek düzeyde genel sakatlık ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Aynı çalışma ekibi OKT-A'nın özellikle retina tabakası kalınlığı ölçümleriyle birlikte yorumlandığında, MS hastalarında nörodejenerasyonun yararlı bir biyobelirteci olabileceğini savunmuşlardır(284).

Tüm bu veriler ışığında çalışmamızda literatür verilerine uygun şekilde EDSS skorları ile OKT-A ile ölçülen damar yoğunluğu parametreleri arasında klinik bir korelasyon mevcuttur, OKT-anjionun MS'te hastalık ve sakatlığın iyi bir belirteci olabileceğini ve klinik çalışmalarda progresyon göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda EDSS skoru 3.5 ve üstü olanlarda EDSS skoru 3 ve altı olanlara göre beyin MR volümetrik değerlendirmesinde sol ve sağ Caudate, sağ putamen ve sağ accumbens volümlerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür. EDSS skorunun aksonal dejenerasyonun klinik bir göstergesi olduğu bilinmektedir (229). Çalışmamızda talamus, hipokampus, amigdala, corpus callosum, cerebellum ve diğer beyin bölgelerinde de EDSS artışı ile volüm kaybı korelasyonu mevcuttur, ancak istatistik olarak anlamlı değildir. Literatür verilerine baktığımızda MS'li hastaların zaman içinde tüm beyin atrofi geliştiği bilinmektedir, ancak hacim değişiklikleri MS hastalığının ilerlemesini ve fonksiyonel dizabilite (EDSS) artışı öngörmede biyobelirteç olarak kullanılabilecek bazı subkortikal yapılar vardır. Örneğin, MS hastalarında putamen, korpus kallozum ve kaudat çekirdeğin önemli atrofi daha önce gösterilmiş ve talamusun MS'in erken evrelerinde özellikle duyarlı bir subkortikal yapı olabileceği belirtilmiştir(308, 309). Ancak bir çalışmada MS hastalarının 5 yıllık takibinde yapılan volümetrik ölçümlerde talamus ve corpus callosum yapılarının farklılık göstermediği kaudat nükleus, putamen ve korpus kallozumun ön planda etkilendiği vurgulanmıştır (293). Diğer iki çalışmada ise MS'in erken evrelerinde atrofiye özellikle duyarlı bir yapı olarak ve kaudat nükleus, putamen ve korpus kallozum atrofi olduğu bildirilmektedir (310, 311).

Aksonal dejenerasyonun MS patogeneğinde dizabilite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle birçok klinik çalışma MS hastalarında aksonal dejenerasyon düzeyini belirleyerek hastanın dizabilite düzeyini en iyi şekilde ortaya koymak için parametreler üzerinde çalışmaktadır. Hastalık progresyonunun ana nedeni aksonal kayıptır. Bu yüzden aksonal hasarı yansıtan biyolojik belirteçlerin tayini hastalık progresyonunu gösterme açısından yardımcı olmaktadır(229).

Son olarak MS hastalarımıza uyguladığımız 8 kognitif testin CS ve CI grup ayrımını yaparken en seçici olan PASAT, SDMT ve ÇYBT testlerinin göz ve volümetrik analizlerle olan ilişkisine baktık. Bu testlerden özellikle SDMT testinin OKT-A ile DVP damar dansitesi ile korelasyonunu ve volümetrik MR çalışmalarıyla ise putamen , globus pallidus, accumbens, hippocampus, amygdala ve corpus callosum yapıları ile zayıf bir korelasyonu olduğunu tespit ettik. Literatür verilerine baktığımızda birçok çalışmada düşük SDMT test skorlarının MS hastalarında beyin hacmi, dizabilite skorları, lezyon yükü ve kognitif işlevlere olan olumsuz etkisi gösterilmiştir(263, 312, 313).

Hastaların demografik/klinik özellikleri, yıllık atak sayısı, kullandığı DMT tedavisi, yapılan nöropsikolojik testler ile tüm OKT, OKT-A volümetrik analizlerinin kognitif bozukluğa olan etkisinin değerlendirildiğinde korelasyon saptanmamıştır.

Günümüzde MS hastalarının takip süreçlerinde klinik değerlendirme yanında OKT, MR gibi tetkikler kullanılmaktadır. Rutin takipte kullandığımız bu tetkiklerin hastaların kognitif durumlarını ön görme de bize fayda sağlayıp sağlayamayacağını belirlemek adına yapay zeka destekli bir analiz gerçekleştirdik. Farklı veri setleri ve farklı sayıda öznitelik kullanılarak yapılan çalışmalarda %60-70 arasında değişen oranlarda doğruluk oranları elde ettik. Ancak pratikte kullanım için testlerin doğruluk oranlarının yanında kesinlik ve duyarlılık değerleri de göz önüne alınarak halen geliştirilmesi gerekmektedir.

Yapay zeka destekli test sonuçlarımızda tüm analizler incelendiğinde az verinin çok özneteliğin olduğu veri setlerinde makine öğrenmesi algoritmalarının belli bir başarının üzerinde (%60-70) sonuçlar verdiği bu çalışmada da görülmektedir. Çalışmada kullanılan veri sayısını az ve kategoriler arasında farklılıklar olması başarının artmasını engelleyici faktörlerden bir tanesidir. İkili yapılan ölçümlerde demografik/klinik ve OKT/OKTA verilerinin sınıflandırması daha başarılı sonuçlar verdiği görülmektedir. Buradan yola çıkarak demografik/klinik ve OKT/OKTA verilerinin volüm verilerine göre sınıflandırma

için daha ayırıcı olduğu öngörülmektedir. Çünkü volümetrik ölçümlerin eklendiği modellerde test başarılarının düştüğü görülmektedir, ancak daha net sonuçlar için veri setinin dengeli kategorilerle ve daha çok veriyle yapılması gerekmektedir.

Makine öğrenmesi modellerinin test performansını değerlendirirken yalnızca doğruluk yüzdesi ile değerlendirme yapılmamalıdır. Modelin ayırt ediciliği önemlidir, çalışmamız özelinde modeller kognitif kaybı olan hastaları yüksek oranda doğru tahmin edebilirler kognitif kaybı olmayanları da kognitif stabil hasta olarak ayırabilmelidir. Bu ayrımı değerlendirebilmek için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleriyle birlikte doğruluk oranlarının analizi model test performansını daha sağlıklı bir şekilde anlamamızı sağlar. Bu nedenle doğruluk yerine F1 Skoru değerinin kullanılmasının en temel sebebi eşit dağılmayan veri kümelerinde hatalı bir model seçimi yapmamaktır. Çalışmamızda olduğu gibi kognitif kaybı olan ve olmayan hasta sayıları eşit değildir. Ayrıca sadece negatif ya da yanlış pozitif değil tüm hata durumlarını de içerecek bir ölçme metriğine ihtiyaç duyulduğu çalışmamız özelinde ve tüm eşit dağılmayan çalışmaların veri kümelerinin değerlendirilmesinde F1 Skoru çok önemlidir.

Çalışmamızda doğruluk oranları %70 leri bulsa da negatif prediktif değerler tüm modellerde düşüktür. Sensitivite, spesifite ve pozitif prediktif değerlere baktığımızda ise model 1 ve 2 dışında (demografik/klinik veriler ve OKT/OKT-A tabanlı verilerinin kullanıldığı modeller) diğer modellerde oranlar düşük kalmıştır. F1 skor performanslarına baktığımızda model 1,2,4 ve 9'un (demografik/klinik veriler, OKT/OKT-A, demografik/klinik+OKT/OKT-A ile 50'ye indirilen öznitekle tüm veriler) diğer modellere göre daha başarılı olduğunu görmekteyiz (F1 skor sırasıyla 0,57-0,6-0,6-0,57). Mevcut analizlerle F1 skoru istenilen seviyede olmasa da kognisyon tahmininde demografik/klinik veriler (yaş, eğitim düzeyi, klinik fenotip, hastalık süresi, EDSS skoru vb.) ile OKT/OKT-A (RSLT kalınlığı, makula hacmi, total retina kalınlığı, yüzeyel ve derin damar dansiteleri)'nın önem arz ettiği görülmektedir. Daha net ve yüksek doğrulukta yapay zeka analizleri için büyük veri setlerinde, seçici özniteliklerle değerlendirme yapmak gereklidir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS), geçirilmiş ON öyküsü, OKT ve OKT-A tabanlı ölçümler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ölçümleri kullanılarak yapılan volümetrik analizler MS hastalarının kognisyonunu tahmininde ayrı ayrı bir çok çalışmada kullanılmış parametrelerdir. Çalışmamız tüm bu testlerin birlikte yapılması ve büyük veri setlerinin hem geleneksel istatistiksel yöntemlerle hem de yapay zeka destekli yöntemlerle analiz edilmesi bakımından özgündür. Hastalık seyrinde gelişebilecek kognitif kaybı öngörebilmek için büyük veri setlerini analiz edebilecek daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. REFERANSLAR

Uncategorized References

1. Portaccio E, Amato MP. Cognitive impairment in multiple sclerosis: an update on assessment and management. *NeuroSci*. 2022;3(4):667-76.
2. Dreyer-Alster S, Gal A, Achiron A. Optical coherence tomography is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2022;42(1):e14-e21.
3. Kashani AH, Asanad S, Chan JW, Singer MB, Zhang J, Sharifi M, et al. Past, present and future role of retinal imaging in neurodegenerative disease. *Progress in retinal and eye research*. 2021;83:100938.
4. Höftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handbook of clinical neurology*. 2018;145:263-83.
5. Correale J, Marrodan M, Ysraelit MC. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in progressive multiple sclerosis. *Biomedicines*. 2019;7(1):14.
6. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(14):1816-21.
7. Prosperini L, Lucchini M, Ruggieri S, Tortorella C, Haggiag S, Mirabella M, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2022;93(10):1137-9.
8. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RH, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(6):329-42.
9. Jakimovski D, Eckert SP, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Considering patient age when treating multiple sclerosis across the adult lifespan. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2021;21(3):353-64.
10. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue neurologique*. 2016;172(1):3-13.
11. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei IA, Taylor BV. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019;90(11):1193-200.
12. Etemadifar M, Nikanpour Y, Neshatfar A, Mansourian M, Fitzgerald S. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in persian gulf area: a systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;40:101959.

13. 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;30(7):790-9.
14. Attfield KE, Jensen LT, Kaufmann M, Friese MA, Fugger L. The immunology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*. 2022;22(12):734-50.
15. Pytel V, Matías-Guiu JA, Torre-Fuentes L, Montero P, Gómez-Graña Á, García-Ramos R, et al. Familial multiple sclerosis and association with other autoimmune diseases. *Brain and Behavior*. 2018;8(1):e00899.
16. Consortium*† IMMSG, ANZgene, IIBDGC, WTCCC2. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019;365(6460):eaav7188.
17. Eraksoy M. *Multipl Skleroz*. 4.Baskı ed. İstanbul Nobel Yayın Dağıtım; 2022.
18. Wang J, Jelcic I, Mühlenbruch L, Haunerding V, Toussaint NC, Zhao Y, et al. HLA-DR15 molecules jointly shape an autoreactive T cell repertoire in multiple sclerosis. *Cell*. 2020;183(5):1264-81. e20.
19. Logsdon AF, Erickson MA, Rhea EM, Salameh TS, Banks WA. Gut reactions: How the blood–brain barrier connects the microbiome and the brain. *Experimental Biology and Medicine*. 2018;243(2):159-65.
20. Zhou X, Baumann R, Gao X, Mendoza M, Singh S, Sand IK, et al. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. *Cell*. 2022;185(19):3467-86. e16.
21. Zierfuss B, Larochelle C, Prat A. Blood–brain barrier dysfunction in multiple sclerosis: Causes, consequences, and potential effects of therapies. *The Lancet Neurology*. 2024;23(1):95-109.
22. Bäcker-Koduah P, Bellmann-Strobl J, Scheel M, Wuerfel J, Wernecke K-D, Dörr J, et al. Vitamin D and Disease severity in multiple sclerosis—baseline data from the randomized controlled trial (EVIDIMS). *Frontiers in neurology*. 2020;11:129.
23. Cortese M, Munger KL, Martínez-Lapiscina EH, Barro C, Edan G, Freedman MS, et al. Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS: 11-year follow-up of BENEFIT. *Neurology*. 2020;94(18):e1950-e60.
24. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schlupe M, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology*. 2019;93(20):e1906-e16.
25. Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature reviews immunology*. 2008;8(9):685-98.

26. Baskara I, Kerbrat S, Dagouassat M, Nguyen HQ, Guillot-Delost M, Surenaud M, et al. Cigarette smoking induces human CCR6+ Th17 lymphocytes senescence and VEGF-A secretion. *Scientific reports*. 2020;10(1):6488.
27. Munji RN, Soung AL, Weiner GA, Sohet F, Semple BD, Trivedi A, et al. Profiling the mouse brain endothelial transcriptome in health and disease models reveals a core blood–brain barrier dysfunction module. *Nature neuroscience*. 2019;22(11):1892-902.
28. Lauer K. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*. 2010;10(3):421-40.
29. Alrouji M, Manouchehrinia A, Gran B, Constantinescu CS. Effects of cigarette smoke on immunity, neuroinflammation and multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2019;329:24-34.
30. Hedström AK, Katsoulis M, Hössjer O, Bomfim IL, Oturai A, Sondergaard HB, et al. The interaction between smoking and HLA genes in multiple sclerosis: replication and refinement. *European journal of epidemiology*. 2017;32:909-19.
31. Nishanth K, Tariq E, Nzvere FP, Miqdad M, Cancarevic I. Role of smoking in the pathogenesis of multiple sclerosis: a review article. *Cureus*. 2020;12(8).
32. Montgomery S, Hiyoshi A, Burkill S, Alfredsson L, Bahmanyar S, Olsson T. Concussion in adolescence and risk of multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2017;82(4):554-61.
33. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(1):25-36.
34. Zhang SL, Yue Z, Arnold DM, Artiushin G, Sehgal A. A circadian clock in the blood-brain barrier regulates xenobiotic efflux. *Cell*. 2018;173(1):130-9. e10.
35. Artiushin G, Zhang SL, Tricoire H, Sehgal A. Endocytosis at the *Drosophila* blood–brain barrier as a function for sleep. *Elife*. 2018;7:e43326.
36. Sun J, Wu J, Hua F, Chen Y, Zhan F, Xu G. Sleep deprivation induces cognitive impairment by increasing blood-brain barrier permeability via CD44. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:563916.
37. Nishihara H, Perriot S, Gastfriend BD, Steinfort M, Cibien C, Soldati S, et al. Intrinsic blood–brain barrier dysfunction contributes to multiple sclerosis pathogenesis. *Brain*. 2022;145(12):4334-48.
38. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375(6578):296-301.
39. Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, Moon J-S, Jude KM, Fernandez D, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature*. 2022;603(7900):321-7.

40. Tengvall K, Huang J, Hellström C, Kammer P, Biström M, Ayoglu B, et al. Molecular mimicry between Anoctamin 2 and Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 associates with multiple sclerosis risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(34):16955-60.
41. Zhang N, Zuo Y, Jiang L, Peng Y, Huang X, Zuo L. Epstein-Barr virus and neurological diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;8:816098.
42. Slight-Webb S, Bourn RL, Holers VM, James JA. Shared and unique immune alterations in pre-clinical autoimmunity. *Current opinion in immunology*. 2019;61:60-8.
43. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2023;19(8):509-24.
44. Benton ML, Abraham A, LaBella AL, Abbot P, Rokas A, Capra JA. The influence of evolutionary history on human health and disease. *Nature Reviews Genetics*. 2021;22(5):269-83.
45. Shah A, Panchal V, Patel K, Alimohamed Z, Kaka N, Sethi Y, Patel N. Pathogenesis and management of multiple sclerosis revisited. *Disease-a-Month*. 2023;69(9):101497.
46. Mrass P, Weninger W. Immune cell migration as a means to control immune privilege: lessons from the CNS and tumors. *Immunological reviews*. 2006;213(1):195-212.
47. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2017;19(1):1.
48. Ramaglia V, Rojas O, Naouar I, Gommerman JL. The ins and outs of central nervous system inflammation—lessons learned from multiple sclerosis. *Annual review of immunology*. 2021;39(1):199-226.
49. Bell AH, Miller SL, Castillo-Melendez M, Malhotra A. The neurovascular unit: effects of brain insults during the perinatal period. *Frontiers in neuroscience*. 2020;13:1452.
50. Spencer JJ, Bell JS, DeLuca GC. Vascular pathology in multiple sclerosis: reframing pathogenesis around the blood-brain barrier. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2018;89(1):42-52.
51. Abadier M. Pathways Across the Blood-Brain Barrier In: R. Lyck & G. Enzmann (eds). *The Blood Brain Barrier and Inflammation*. (Progress in Inflammation Research). Springer International Publishing, Cham; 2017.
52. Marchetti L, Francisco D, Soldati S, Haghayegh Jahromi N, Barcos S, Gruber I, et al. ACKR1 favors transcellular over paracellular T-cell diapedesis across the blood-brain barrier in neuroinflammation in vitro. *European journal of immunology*. 2022;52(1):161-77.
53. Broux B, Zandee S, Gowing E, Charabati M, Lécuyer M-A, Tastet O, et al. Interleukin-26, preferentially produced by TH17 lymphocytes, regulates CNS barrier function. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2020;7(6):e870.

54. Charabati M, Grasmuck C, Ghannam S, Bourbonnière L, Fournier AP, Lécuyer M-A, et al. DICAM promotes TH17 lymphocyte trafficking across the blood-brain barrier during autoimmune neuroinflammation. *Science Translational Medicine*. 2022;14(626):eabj0473.
55. Fournier AP, Tastet O, Charabati M, Hoornaert C, Bourbonnière L, Klement W, et al. Single-cell transcriptomics identifies brain endothelium inflammatory networks in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2022;10(1):e200046.
56. Charabati M, Zandee S, Fournier AP, Tastet O, Thai K, Zaminpeyma R, et al. MCAM+ brain endothelial cells contribute to neuroinflammation by recruiting pathogenic CD4+ T lymphocytes. *Brain*. 2023;146(4):1483-95.
57. Fournier AP, Zandee S, Charabati M, Peelen E, Tastet O, Alvarez JJ, et al. CLMP promotes leukocyte migration across brain barriers in multiple sclerosis. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2022;9(6):e200022.
58. Michel L, Grasmuck C, Charabati M, Lécuyer M-A, Zandee S, Dhaeze T, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule regulates B lymphocyte migration across central nervous system barriers. *Science translational medicine*. 2019;11(518):eaaw0475.
59. Wimmer I, Tietz S, Nishihara H, Deutsch U, Sallusto F, Gosselet F, et al. PECAM-1 stabilizes blood-brain barrier integrity and favors paracellular T-cell diapedesis across the blood-brain barrier during neuroinflammation. *Frontiers in immunology*. 2019;10:711.
60. Larochelle C, Uphaus T, Broux B, Gowing E, Paterka M, Michel L, et al. EGFL7 reduces CNS inflammation in mouse. *Nature communications*. 2018;9(1):819.
61. Van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, Van Luijn MM. B and T cells driving multiple sclerosis: identity, mechanisms and potential triggers. *Frontiers in immunology*. 2020;11:760.
62. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung H-P, Maniar T, et al. Epstein–Barr virus in multiple sclerosis: theory and emerging immunotherapies. *Trends in molecular medicine*. 2020;26(3):296-310.
63. Pender MP, Csurhes PA, Burrows JM, Burrows SR. Defective T-cell control of Epstein–Barr virus infection in multiple sclerosis. *Clinical & translational immunology*. 2017;6(1):e126.
64. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer C, Patsopoulos N, Moutsianas L, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium Wellcome Trust Case Control Consortium 2 Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214-9.
65. Marshall NA, Vickers MA, Barker RN. Regulatory T cells secreting IL-10 dominate the immune response to EBV latent membrane protein 1. *The Journal of Immunology*. 2003;170(12):6183-9.

66. Dominguez-Villar M, Baecher-Allan CM, Hafler DA. Identification of T helper type 1–like, Foxp3+ regulatory T cells in human autoimmune disease. *Nature medicine*. 2011;17(6):673-5.
67. Kumar M, Putzki N, Limmroth V, Remus R, Lindemann M, Knop D, et al. CD4+ CD25+ FoxP3+ T lymphocytes fail to suppress myelin basic protein-induced proliferation in patients with multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2006;180(1-2):178-84.
68. Hartmann FJ, Khademi M, Aram J, Ammann S, Kockum I, Constantinescu C, et al. Multiple sclerosis-associated IL2RA polymorphism controls GM-CSF production in human TH cells. *Nature communications*. 2014;5(1):5056.
69. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *The Journal of experimental medicine*. 2006;203(7):1701-11.
70. Baughman EJ, Mendoza JP, Ortega SB, Ayers CL, Greenberg BM, Frohman EM, Karandikar NJ. Neuroantigen-specific CD8+ regulatory T-cell function is deficient during acute exacerbation of multiple sclerosis. *Journal of autoimmunity*. 2011;36(2):115-24.
71. Frisullo G, Nociti V, Iorio R, Plantone D, Patanella AK, Tonali PA, Batocchi AP. CD8+ Foxp3+ T cells in peripheral blood of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Human immunology*. 2010;71(5):437-41.
72. Rawlings DJ, Metzler G, Wray-Dutra M, Jackson SW. Altered B cell signalling in autoimmunity. *Nature reviews Immunology*. 2017;17(7):421-36.
73. Barnett BE, Staupe RP, Odorizzi PM, Palko O, Tomov VT, Mahan AE, et al. Cutting edge: B cell–intrinsic T-bet expression is required to control chronic viral infection. *The Journal of Immunology*. 2016;197(4):1017-22.
74. Rubtsova K, Rubtsov AV, van Dyk LF, Kappler JW, Marrack P. T-box transcription factor T-bet, a key player in a unique type of B-cell activation essential for effective viral clearance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(34):E3216-E24.
75. van Langelaar J, Rijvers L, Janssen M, Wierenga-Wolf AF, Melief MJ, Siepmann TA, et al. Induction of brain-infiltrating T-bet–expressing B cells in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2019;86(2):264-78.
76. Jackson SW, Jacobs HM, Arkatkar T, Dam EM, Scharping NE, Kolhatkar NS, et al. B cell IFN- γ receptor signaling promotes autoimmune germinal centers via cell-intrinsic induction of BCL-6. *Journal of Experimental Medicine*. 2016;213(5):733-50.
77. Morandi E, Jagessar SA, Hart BA, Gran B. EBV infection empowers human B cells for autoimmunity: role of autophagy and relevance to multiple sclerosis. *The Journal of Immunology*. 2017;199(2):435-48.

78. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(7):676-88.
79. Galli E, Hartmann FJ, Schreiner B, Ingelfinger F, Arvaniti E, Diebold M, et al. GM-CSF and CXCR4 define a T helper cell signature in multiple sclerosis. *Nature medicine*. 2019;25(8):1290-300.
80. Takeuchi A, Saito T. CD4 CTL, a cytotoxic subset of CD4+ T cells, their differentiation and function. *Frontiers in immunology*. 2017;8:194.
81. Peeters LM, Vanheusden M, Somers V, Van Wijmeersch B, Stinissen P, Broux B, Hellings N. Cytotoxic CD4+ T cells drive multiple sclerosis progression. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1160.
82. Meckiff BJ, Ladell K, McLaren JE, Ryan GB, Leese AM, James EA, et al. Primary EBV infection induces an acute wave of activated antigen-specific cytotoxic CD4+ T cells. *The Journal of Immunology*. 2019;203(5):1276-87.
83. Harp CT, Ireland S, Davis LS, Remington G, Cassidy B, Cravens PD, et al. Memory B cells from a subset of treatment-naïve relapsing-remitting multiple sclerosis patients elicit CD4+ T-cell proliferation and IFN- γ production in response to myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein. *European journal of immunology*. 2010;40(10):2942-56.
84. Herich S, Schneider-Hohendorf T, Rohlmann A, Khaleghi Ghadiri M, Schulte-Mecklenbeck A, Zondler L, et al. Human CCR5^{high} effector memory cells perform CNS parenchymal immune surveillance via GZMK-mediated transendothelial diapedesis. *Brain*. 2019;142(11):3411-27.
85. Machado-Santos J, Saji E, Tröscher AR, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain*. 2018;141(7):2066-82.
86. Ramaglia V, Sheikh-Mohamed S, Legg K, Park C, Rojas OL, Zandee S, et al. Multiplexed imaging of immune cells in staged multiple sclerosis lesions by mass cytometry. *Elife*. 2019;8:e48051.
87. Planas R, Metz I, Martin R, Sospedra M. Detailed characterization of T cell receptor repertoires in multiple sclerosis brain lesions. *Frontiers in immunology*. 2018;9:509.
88. Muraro PA, Robins H, Malhotra S, Howell M, Phippard D, Desmarais C, et al. T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(3):1168-72.
89. Stern JN, Yaari G, Vander Heiden JA, Church G, Donahue WF, Hintzen RQ, et al. B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. *Science translational medicine*. 2014;6(248):248ra107-248ra107.
90. Tzartos JS, Craner MJ, Friese MA, Jakobsen KB, Newcombe J, Esiri MM, Fugger L. IL-21 and IL-21 receptor expression in lymphocytes and neurons in multiple sclerosis brain. *The American journal of pathology*. 2011;178(2):794-802.

91. Olsson T. Cytokines in neuroinflammatory disease: role of myelin autoreactive T cell production of interferon-gamma. *Journal of neuroimmunology*. 1992;40(2-3):211-8.
92. Renno T, Lin J-Y, Piccirillo C, Antel J, Owens T. Cytokine production by cells in cerebrospinal fluid during experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice. *Journal of neuroimmunology*. 1994;49(1-2):1-7.
93. Bsibsi M, Peferoen LA, Holtman IR, Nacken PJ, Gerritsen WH, Witte ME, et al. Demyelination during multiple sclerosis is associated with combined activation of microglia/macrophages by IFN- γ and alpha B-crystallin. *Acta neuropathologica*. 2014;128:215-29.
94. Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *Journal of Experimental Medicine*. 2012;209(5):1001-10.
95. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nature immunology*. 2018;19(7):696-707.
96. Piovesan D, Tempny J, Di Pietro A, Baas I, Yiannis C, O'Donnell K, et al. c-Myb regulates the T-bet-dependent differentiation program in B cells to coordinate antibody responses. *Cell reports*. 2017;19(3):461-70.
97. Castellazzi M, Contini C, Tamborino C, Fasolo F, Roversi G, Seraceni S, et al. Epstein-Barr virus-specific intrathecal oligoclonal IgG production in relapsing-remitting multiple sclerosis is limited to a subset of patients and is composed of low-affinity antibodies. *Journal of neuroinflammation*. 2014;11:1-12.
98. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain pathology*. 2004;14(2):164-74.
99. Lünemann JD, Jelčić I, Roberts S, Lutterotti A, Tackenberg Br, Martin R, Münz C. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN- γ and IL-2. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(8):1763-73.
100. Serafini B, Scorsi E, Rosicarelli B, Rigau V, Thouvenot E, Aloisi F. Massive intracerebral Epstein-Barr virus reactivation in lethal multiple sclerosis relapse after natalizumab withdrawal. *Journal of neuroimmunology*. 2017;307:14-7.
101. Planas R, Santos R, Tomas-Ojer P, Cruciani C, Lutterotti A, Faigle W, et al. GDP-l-fucose synthase is a CD4+ T cell-specific autoantigen in DRB3* 02: 02 patients with multiple sclerosis. *Science translational medicine*. 2018;10(462):eaat4301.
102. Coles A. Alastair Compston, Alasdair Coles. *Lancet*. 2008;372:1502-17.
103. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2000;47(6):707-17.

104. Van der Valk P, De Groot C. Staging of multiple sclerosis (MS) lesions: pathology of the time frame of MS. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2000;26(1):2-10.
105. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):183-93.
106. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(11):2705-12.
107. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):518-24.
108. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. 2010;140(6):918-34.
109. Lassmann H, Van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(11):647-56.
110. Zindler E, Zipp F. Neuronal injury in chronic CNS inflammation. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2010;24(4):551-62.
111. Lucchinetti CF, Bruck W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2004;56(2):308-.
112. Keegan M, König F, McClelland R, Brück W, Morales Y, Bitsch A, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *The Lancet*. 2005;366(9485):579-82.
113. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain: a journal of neurology*. 1997;120(3):393-9.
114. Hu D, Ikizawa K, Lu L, Sanchirico ME, Shinohara ML, Cantor H. Analysis of regulatory CD8 T cells in Qa-1-deficient mice. *Nature immunology*. 2004;5(5):516-23.
115. Mars LT, Bauer J, Gross DA, Bucciarelli F, Firat H, Hudrisier D, et al. CD8 T cell responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein-derived peptides in humanized HLA-A* 0201-transgenic mice. *The Journal of Immunology*. 2007;179(8):5090-8.
116. Marrie RA, Allegretta M, Barcellos LF, Bebo B, Calabresi PA, Correale J, et al. From the prodromal stage of multiple sclerosis to disease prevention. *Nature Reviews Neurology*. 2022;18(9):559-72.
117. Wijnands JM, Kingwell E, Zhu F, Zhao Y, Högg T, Stadnyk K, et al. Health-care use before a first demyelinating event suggestive of a multiple sclerosis prodrome: a matched cohort study. *The Lancet Neurology*. 2017;16(6):445-51.
118. Disanto G, Zecca C, MacLachlan S, Sacco R, Handunnetthi L, Meier UC, et al. Prodromal symptoms of multiple sclerosis in primary care. *Annals of neurology*. 2018;83(6):1162-73.

119. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, Pia Amato M, Kappos L, Palace J, et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(2):214-21.
120. Gibson LM, Paul L, Chappell FM, Macleod M, Whiteley WN, Salman RA-S, et al. Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2018;363.
121. Xia Z, Steele SU, Bakshi A, Clarkson SR, White CC, Schindler MK, et al. Assessment of early evidence of multiple sclerosis in a prospective study of asymptomatic high-risk family members. *JAMA neurology*. 2017;74(3):293-300.
122. Bonzano L, Bove M, Sormani MP, Stromillo ML, Giorgio A, Amato MP, et al. Subclinical motor impairment assessed with an engineered glove correlates with magnetic resonance imaging tissue damage in radiologically isolated syndrome. *European Journal of Neurology*. 2019;26(1):162-7.
123. Okuda D, Mowry E, Cree B, Crabtree E, Goodin D, Waubant E, Pelletier D. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011;76(8):686-92.
124. Lebrun-Frénay C, Rollet F, Mondot L, Zephir H, Louapre C, Le Page E, et al. Risk factors and time to clinical symptoms of multiple sclerosis among patients with radiologically isolated syndrome. *JAMA Network Open*. 2021;4(10):e2128271-e.
125. Okuda DT, Kantarci O, Lebrun-Frénay C, Sormani MP, Azevedo CJ, Bovis F, et al. Dimethyl fumarate delays multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome. *Annals of neurology*. 2023;93(3):604-14.
126. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-73.
127. Vidal-Jordana A, Rovira A, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, Comabella M, et al. Optic nerve topography in multiple sclerosis diagnosis: the utility of visual evoked potentials. *Neurology*. 2021;96(4):e482-e90.
128. 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. *The Lancet Neurology*. 2021;20(8):653-70.
129. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019;92(1):26-33.
130. Brownlee WJ, Solomon AJ. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Time for action. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2021. p. 805-6.
131. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology*. 2012;11(2):157-69.

132. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010;75(21):1933-8.
133. Tintore M, Cobo-Calvo A, Carbonell P, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, et al. Effect of changes in MS diagnostic criteria over 25 years on time to treatment and prognosis in patients with clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2021;97(17):e1641-e52.
134. Mescheriakova JY, Wong YYM, Runia TF, Jafari N, Samijn JP, de Beukelaar JW, et al. Application of the 2017 revised McDonald criteria for multiple sclerosis to patients with a typical clinically isolated syndrome. *JAMA neurology*. 2018;75(11):1392-8.
135. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(7):1914-29.
136. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2009;66(1):54-9.
137. Hollenbach JA, Bove R, Sacco S, Caverzasi E, Bischof A, Gundel T, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019;85:653-66.
138. University of California SFMET, Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of neurology*. 2016;80(4):499-510.
139. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, Otero-Romero S, Arrambide G, Midaglia L, et al. Association of early progression independent of relapse activity with long-term disability after a first demyelinating event in multiple sclerosis. *JAMA neurology*. 2023;80(2):151-60.
140. Rocca MA, Valsasina P, Meani A, Gobbi C, Zecca C, Barkhof F, et al. Spinal cord lesions and brain grey matter atrophy independently predict clinical worsening in definite multiple sclerosis: a 5-year, multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2023;94(1):10-8.
141. Cree BA, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: new insights. *Neurology*. 2021;97(8):378-88.
142. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, Cohen JA, Correale J, Graves J, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *The Lancet Neurology*. 2023;22(1):78-88.
143. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Annals of neurology*. 2015;78(5):710-21.
144. Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *The Lancet Neurology*. 2020;19(8):678-88.

145. Lubetzki C, Stankoff B. Demyelination in multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*. 2014;122:89-99.
146. Prinz M, Masuda T, Wheeler MA, Quintana FJ. Microglia and central nervous system—associated macrophages—from origin to disease modulation. *Annual review of immunology*. 2021;39(1):251-77.
147. Absinta M, Maric D, Gharagozloo M, Garton T, Smith MD, Jin J, et al. A lymphocyte–microglia–astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature*. 2021;597(7878):709-14.
148. Fransen NL, Hsiao C-C, van der Poel M, Engelenburg HJ, Verdaasdonk K, Vincenten MC, et al. Tissue-resident memory T cells invade the brain parenchyma in multiple sclerosis white matter lesions. *Brain*. 2020;143(6):1714-30.
149. Dong Y, D’Mello C, Pinsky W, Lozinski BM, Kaushik DK, Ghorbani S, et al. Oxidized phosphatidylcholines found in multiple sclerosis lesions mediate neurodegeneration and are neutralized by microglia. *Nature neuroscience*. 2021;24(4):489-503.
150. Glanz BI, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;83(1):38-43.
151. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing–remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2016;23(2):282-9.
152. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, et al. Treatment optimization in multiple sclerosis: Canadian MS working group recommendations. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2020;47(4):437-55.
153. Amato MP, Morra VB, Falautano M, Ghezzi A, Goretti B, Patti F, et al. Cognitive assessment in multiple sclerosis—an Italian consensus. *Neurological Sciences*. 2018;39:1317-24.
154. Fischer M, Kunkel A, Bublak P, Faiss JH, Hoffmann F, Sailer M, et al. How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *Journal of the neurological sciences*. 2014;343(1-2):91-9.
155. Langdon D, Amato M, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(6):891-8.
156. 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 neurology*. 2017;17:1-6.
157. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R, Consortium MSOA. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance

outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(5):721-33.

158. Strober L, Bruce J, Arnett P, Alschuler K, DeLuca J, Chiaravalloti N, et al. A much needed metric: defining reliable and statistically meaningful change of the oral version symbol digit modalities test (SDMT). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;57:103405.
159. 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;24(13):1665-80.
160. Morrow SA, Conway D, Fuchs T, Wojcik C, Unverdi M, Yasin F, et al. Quantifying cognition and fatigue to enhance the sensitivity of the EDSS during relapses. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(7):1077-87.
161. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2006;12(4):549-58.
162. O'Brien A, Gaudino-Goering E, Shawaryn M, Komaroff E, Moore NB, DeLuca J. Relationship of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) to functional, emotional, and neuropsychological outcomes. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2007;22(8):933-48.
163. Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları [BILNOT Battery Manual: Research and development studies for neuropsychological tests]. Ankara: Eryılmaz Offset Matbaacılık Gazetecilik. 2006.
164. Van Schependom J, D'hooghe M, Cleynhens K, D'hooge M, Haelewyck M-C, De Keyser J, Nagels G. The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2014;21(9):1219-e72.
165. Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, Higuera Y, Téllez-Lara N, Carreres-Polo J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Diagnosis and monitoring. *Neurological Sciences*. 2021:1-11.
166. Lei Y, Garrahan N, Hermann B, Becker DL, Hernandez MR, Boulton ME, Morgan JE. Quantification of retinal transneuronal degeneration in human glaucoma: a novel multiphoton-DAPI approach. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(5):1940-5.
167. Ng DS, Gupta P, Tham YC, Peck CF, Wong TY, Ikram MK, Cheung CY. Repeatability of perimacular ganglion cell complex analysis with spectral-domain optical coherence tomography. *Journal of ophthalmology*. 2015;2015(1):605940.
168. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain*. 2010;133(6):1591-601.

169. Goharian I, Sehi M. Is there any role for the choroid in glaucoma? *Journal of glaucoma*. 2016;25(5):452-8.
170. Zhang X, Cole E, Pillar A, Lane M, Waheed N, Adhi M, et al. The effect of change in intraocular pressure on choroidal structure in glaucomatous eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(7):3278-85.
171. Cedola A, Bravin A, Bukreeva I, Fratini M, Pacureanu A, Mittone A, et al. X-ray phase contrast tomography reveals early vascular alterations and neuronal loss in a multiple sclerosis model. *Scientific reports*. 2017;7(1):5890.
172. Modrzejewska M, Karczewicz D, Wilk G. Assessment of blood flow velocity in eyeball arteries in multiple sclerosis patients with past retrobulbar optic neuritis in color Doppler ultrasonography. *Klinika Oczna/Acta Ophthalmologica Polonica*. 2007;109(2):183-6.
173. Garcia-Martin E, Jarauta L, Vilades E, Ara JR, Martin J, Polo V, et al. Ability of Swept-Source Optical Coherence Tomography to Detect Retinal and Choroidal Changes in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of ophthalmology*. 2018;2018(1):7361212.
174. Doğan Ü, Ulaş F, Türkoğlu ŞA, Ögün MN, Ağca S. Eyes are mirror of the brain: comparison of multiple sclerosis patients and healthy controls using OCT. *International Journal of Neuroscience*. 2019;129(9):848-55.
175. Yuksel B, Dogan B, Koctekin B, Atis N, Erdal A, Kurtulus F, et al. Color vision testing versus pattern visual evoked potentials and optical coherence tomography parameters in subclinical optic nerve involvement in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019;61:48-53.
176. Petracca M, Cordano C, Cellerino M, Button J, Krieger S, Vancea R, et al. Retinal degeneration in primary-progressive multiple sclerosis: A role for cortical lesions? *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(1):43-50.
177. Masala A, Di Mola I, Cellerino M, Pera V, Vagge A, Uccelli A, et al. Choroidal thickness in multiple sclerosis: an optical coherence tomography study. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. 2022;18(3):334.
178. Jakimovski D, Zivadinov R, Vaughn CB, Ozel O, Weinstock-Guttman B. Clinical effects associated with five-year retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;427:117552.
179. Drexler W, Fujimoto JG. *Optical coherence tomography: technology and applications*: Springer Science & Business Media; 2008.
180. Poinoosawmy D, Fontana L, Wu J, Fitzke F, Hitchings R. Variation of nerve fibre layer thickness measurements with age and ethnicity by scanning laser polarimetry. *British Journal of Ophthalmology*. 1997;81(5):350-4.
181. Cubuk M, Sahinoglu-Keskek N, Keskek SO. Retinal nerve fiber layer thickness in a healthy Turkish population measured by optical coherence tomography. *Annals of Saudi medicine*. 2016;36(6):409-13.

182. Smith AM, Czyz CN. Neuroanatomy, cranial nerve 2 (optic). StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
183. Mannis MJ. Kanski's clinical ophthalmology: A systematic approach. LWW; 2016.
184. McAllister AS. A review of the vascular anatomy of the optic nerve head and its clinical implications. Cureus. 2013;5(2).
185. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. Progress in retinal and eye research. 2018;64:1-55.
186. Kleerekooper I, Houston S, Dubis AM, Trip SA, Petzold A. Optical coherence tomography angiography (OCTA) in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. Frontiers in neurology. 2020;11:604049.
187. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, Pröbstel A-K, Aktas O, Alexopoulos H, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. The Lancet Neurology. 2021;20(9):762-72.
188. Chen JJ, AbouChehade JE, Iezzi Jr R, Leavitt JA, Kardon RH. Optical coherence angiographic demonstration of retinal changes from chronic optic neuropathies. Neuro-Ophthalmology. 2017;41(2):76-83.
189. Graves JS, Oertel FC, Van der Walt A, Collorone S, Sotirchos ES, Pihl-Jensen G, et al. Leveraging visual outcome measures to advance therapy development in neuroimmunologic disorders. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation. 2021;9(2):e1126.
190. Liu C, Xiao H, Zhang X, Zhao Y, Li R, Zhong X, et al. Optical coherence tomography angiography helps distinguish multiple sclerosis from AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. Brain and Behavior. 2021;11(5):e02125.
191. Lanzillo R, Cennamo G, Criscuolo C, Carotenuto A, Velotti N, Sparnelli F, et al. Optical coherence tomography angiography retinal vascular network assessment in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2018;24(13):1706-14.
192. Rifai OM, McGrory S, Robbins CB, Grewal DS, Liu A, Fekrat S, MacGillivray TJ. The application of optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease: a systematic review. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. 2021;13(1):e12149.
193. Mohammadi S, Gouravani M, Salehi MA, Arevalo JF, Galetta SL, Harandi H, et al. Optical coherence tomography angiography measurements in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Neuroinflammation. 2023;20(1):85.
194. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. The Lancet Neurology. 2014;13(1):83-99.
195. Hoorbakht H, Bagherkashi F. Optic neuritis, its differential diagnosis and management. The open ophthalmology journal. 2012;6:65.

196. Group ONS. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Archives of neurology*. 2008;65(6):727-32.
197. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, Alroughani R, Alshowaier D, Alvarenga R, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *The Lancet Neurology*. 2022;21(12):1120-34.
198. Deschamps R, Poillon G, Marill A, Marignier R, Gout O, Sene T. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated diffuse orbital inflammation. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(11):1441-3.
199. Shor N, Deschamps R, Calvo AC, Maillart E, Zephir H, Ciron J, et al. MRI characteristics of MOG-Ab associated disease in adults: an update. *Revue neurologique*. 2021;177(1-2):39-50.
200. Deneve M, Biotti D, Patsoura S, Ferrier M, Meluchova Z, Mahieu L, et al. MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults. *Journal of Neuroradiology*. 2019;46(5):312-8.
201. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2017;16(10):797-812.
202. Soelberg K, Specovius S, Zimmermann HG, Grauslund J, Mehlsen JJ, Olesen C, et al. Optical coherence tomography in acute optic neuritis: A population-based study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018;138(6):566-73.
203. Bsteh G, Hegen H, Altmann P, Auer M, Berek K, Zinganell A, et al. Validation of inter-eye difference thresholds in optical coherence tomography for identification of optic neuritis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;45:102403.
204. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142(7):1858-75.
205. Magliozzi R, Howell OW, Nicholas R, Cruciani C, Castellaro M, Romualdi C, et al. Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2018;83(4):739-55.
206. Fujita S, Yokoyama K, Hagiwara A, Kato S, Andica C, Kamagata K, et al. 3D quantitative synthetic MRI in the evaluation of multiple sclerosis lesions. *American Journal of Neuroradiology*. 2021;42(3):471-8.
207. Elliott C, Belachew S, Wolinsky JS, Hauser SL, Kappos L, Barkhof F, et al. Chronic white matter lesion activity predicts clinical progression in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2019;142(9):2787-99.
208. Zivadinov R, Ramasamy DP, Vaneckova M, Gandhi S, Chandra A, Hagemeyer J, et al. Leptomeningeal contrast enhancement is associated with progression of cortical atrophy in MS: a retrospective, pilot, observational longitudinal study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(10):1336-45.

209. Absinta M, Vuolo L, Rao A, Nair G, Sati P, Cortese IC, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;85(1):18-28.
210. Genovese AV, Hagemer J, Bergsland N, Jakimovski D, Dwyer MG, Ramasamy DP, et al. Atrophied brain T2 lesion volume at MRI is associated with disability progression and conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *Radiology*. 2019;293(2):424-33.
211. Zivadinov R, Jakimovski D, Gandhi S, Ahmed R, Dwyer MG, Horakova D, et al. Clinical relevance of brain atrophy assessment in multiple sclerosis. Implications for its use in a clinical routine. *Expert review of neurotherapeutics*. 2016;16(7):777-93.
212. Zivadinov R, Bergsland N, Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Benedict RH, Riolo J, et al. Thalamic atrophy measured by artificial intelligence in a multicentre clinical routine real-world study is associated with disability progression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2022;93(10):1128-36.
213. Tavazzi E, Zivadinov R, Dwyer MG, Jakimovski D, Singhal T, Weinstock-Guttman B, Bergsland N. MRI biomarkers of disease progression and conversion to secondary-progressive multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2020;20(8):821-34.
214. Ouellette R, Mangeat G, Polyak I, Warntjes M, Forslin Y, Bergendal Å, et al. Validation of rapid magnetic resonance myelin imaging in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2020;87(5):710-24.
215. Rocca MA, Preziosa P, Filippi M. What role should spinal cord MRI take in the future of multiple sclerosis surveillance? *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2020;20(8):783-97.
216. Bodini B, Tonietto M, Airas L, Stankoff B. Positron emission tomography in multiple sclerosis—straight to the target. *Nature reviews Neurology*. 2021;17(11):663-75.
217. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2014;13(1):113-26.
218. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatttringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(10):577-89.
219. Jakimovski D, Zivadinov R, Ramanathan M, Hagemer J, Weinstock-Guttman B, Tomic D, et al. Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: A longitudinal retrospective 5-year study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(13):1670-81.
220. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, Tintoré M, Zipp F. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain*. 2021;144(10):2954-63.
221. Meier S, Willemse EA, Schaedelin S, Oechtering J, Lorscheider J, Melie-Garcia L, et al. Serum glial fibrillary acidic protein compared with neurofilament light chain as a

- biomarker for disease progression in multiple sclerosis. *JAMA neurology*. 2023;80(3):287-97.
222. Donica VC, Alexa AI, Pavel IA, Danielelescu C, Ciapă MA, Donica AL, Bogdănici CM. The Evolvement of OCT and OCT-A in Identifying Multiple Sclerosis Biomarkers. *Biomedicines*. 2023;11(11):3031.
 223. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *Journal of neuroimmunology*. 2006;180(1-2):17-28.
 224. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(8):1013-24.
 225. Axisa P-P, Hafler DA. Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. *Current opinion in neurology*. 2016;29(3):345-53.
 226. Villar L, García-Barragán N, Espiño M, Roldán E, Sádaba M, Gómez-Rial J, et al. Influence of oligoclonal IgM specificity in multiple sclerosis disease course. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008;14(2):183-7.
 227. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner I-K, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(3):302-17.
 228. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, Vuolo L, Emmi G, Carlucci G, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Annals of neurology*. 2018;83(2):283-94.
 229. Lee JY, Taghian K, Petratos S. Axonal degeneration in multiple sclerosis: can we predict and prevent permanent disability? *Acta neuropathologica communications*. 2014;2:1-16.
 230. Sbardella E, Tona F, Petsas N, Pantano P. DTI measurements in multiple sclerosis: evaluation of brain damage and clinical implications. *Multiple sclerosis international*. 2013;2013(1):671730.
 231. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2008;64(3):325-31.
 232. Beton ÖE, Mungan SÖ. Can Electrophysiological Studies Predict Multiple Sclerosis Prognosis? *Ankara Universites Tip Fakultesi Mecmuasi= Journal of Ankara University Faculty of Medicine*. 2022;75(2):231.
 233. Fraser CL, Holder GE. Electroretinogram findings in unilateral optic neuritis. *Documenta ophthalmologica*. 2011;123:173-8.
 234. Teunissen CE, Dijkstra C, Polman C. Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2005;4(1):32-41.

235. Pascual A, Martinez-Bisbal M, Bosca I, Valero C, Coret F, Martinez-Granados B, et al. Axonal loss is progressive and partly dissociated from lesion load in early multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69(1):63-7.
236. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, De Stefano N, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Reviews Neurology*. 2015;11(10):597-607.
237. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, Rocca MA, Ciccarelli O, Enzinger C, et al. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nature Reviews Neurology*. 2020;16(3):171-82.
238. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RH, De Stefano N, Geurts JJ, Henry RG, et al. Brain MRI atrophy quantification in MS: from methods to clinical application. *Neurology*. 2017;88(4):403-13.
239. Krajnc N, Bsteh G, Berger T. Clinical and paraclinical biomarkers and the hitches to assess conversion to secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:666868.
240. Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, Liu S, Kornak J, Shi Y, et al. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: a magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Annals of neurology*. 2018;83(2):223-34.
241. Taheri K, Vavasour IM, Abel S, Lee LE, Johnson P, Ristow S, et al. Cervical spinal cord atrophy can be accurately quantified using head images. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*. 2022;8(1):20552173211070760.
242. Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, Guenette M, Lyons C, Sankar S, et al. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuroimaging*. 2018;28(6):556-86.
243. Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*. 2010;21(3):187-222.
244. Hagiwara A, Fujimoto K, Kamagata K, Murata S, Irie R, Kaga H, et al. Age-related changes in relaxation times, proton density, myelin, and tissue volumes in adult brain analyzed by 2-dimensional quantitative synthetic magnetic resonance imaging. *Investigative radiology*. 2021;56(3):163-72.
245. Nabizadeh F, Ramezannezhad E, Kargar A, Sharafi AM, Ghaderi A. Diagnostic performance of artificial intelligence in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2023;44(2):499-517.
246. Filippi M, Preziosa P, Arnold DL, Barkhof F, Harrison DM, Maggi P, et al. Present and future of the diagnostic work-up of multiple sclerosis: the imaging perspective. *Journal of neurology*. 2023;270(3):1286-99.
247. Aslam N, Khan IU, Bashamakh A, Alghool FA, Aboulmour M, Alsuwayan NM, et al. Multiple sclerosis diagnosis using machine learning and deep learning: challenges and opportunities. *Sensors*. 2022;22(20):7856.

248. La Rosa F, Beck ES, Maranzano J, Todea RA, van Gelderen P, de Zwart JA, et al. Multiple sclerosis cortical lesion detection with deep learning at ultra-high-field MRI. *NMR in Biomedicine*. 2022;35(8):e4730.
249. Olbert E, Struhal W. Retinal imaging with optical coherence tomography in multiple sclerosis: novel aspects. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2022;172(15):329-36.
250. Kenney RC, Liu M, Hasanaj L, Joseph B, Abu Al-Hassan A, Balk LJ, et al. The role of optical coherence tomography criteria and machine learning in multiple sclerosis and optic neuritis diagnosis. *Neurology*. 2022;99(11):e1100-e12.
251. Naji Y, Mahdaoui M, Klevor R, Kissani N. Artificial intelligence and multiple sclerosis: Up-to-date review. *Cureus*. 2023;15(9).
252. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*. 2012;61(4):1402-18.
253. Talebi M, Majdi A, Kamari F, Sadigh-Eteghad S. The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) versus the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) for the assessment of cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;43:102172.
254. Buyukturkoglu K, Zeng D, Bharadwaj S, Tozlu C, Mormina E, Igwe KC, et al. Classifying multiple sclerosis patients on the basis of SDMT performance using machine learning. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(1):107-16.
255. Gajewski B, Karlińska I, Stasiołek M. Symbol Digit Modalities Test in progressive multiple sclerosis. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2024.
256. Ozakbas S, Cinar BP, Gurkan MA, Ozturk O, Oz D, Kursun BB. Paced auditory serial addition test: National normative data. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2016;140:97-9.
257. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri*. 1999;2(2):75-88.
258. Tumaç A, CANBEYLİ DDR. Normal Deneklerde Frontal Hasarlara Duyarlı Bazı Testlerde Performansa Yaş ve Eğitimin Etkisi. *İstanbul Üniversitesi*. 1997.
259. CAN H, DOĞUTEPE E, YAZIHAN NT, KORKMAN H, BAKAR EE. İşitsel sözel öğrenme testi yapı geçerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2016;27(3):195-203.
260. Türkeş N, Can H, Kurt M, Dikeç BE. İz Sürme Testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 2015;26(3):189-96.
261. Dikici DS, Ascibasi K, Aydemir O. DSM-5 depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2017;18(2):51-6.
262. TÜLEK YDDZ, POLAT C. MULTİPL SKLEROZ İZLEM ÖLÇEĞİ.

263. Fenu G, Loreface L, Arru M, Sechi V, Loi L, Contu F, et al. Cognition in multiple sclerosis: Between cognitive reserve and brain volume. *Journal of the Neurological Sciences*. 2018;386:19-22.
264. Shi R, Leng X, Wu Y, Zhu S, Cai X, Lu X. Machine learning regression algorithms to predict short-term efficacy after anti-VEGF treatment in diabetic macular edema based on real-world data. *Scientific Reports*. 2023;13(1):18746.
265. An Q, Rahman S, Zhou J, Kang JJ. A comprehensive review on machine learning in healthcare industry: classification, restrictions, opportunities and challenges. *Sensors*. 2023;23(9):4178.
266. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(4):225-38.
267. Calabrese M, Magliozzi R, Ciccarelli O, Geurts JJ, Reynolds R, Martin R. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(3):147-58.
268. Harel Y, Kalron A, Menascu S, Magalashvili D, Dolev M, Doniger G, et al. Cognitive function in multiple sclerosis: A long-term look on the bright side. *PloS one*. 2019;14(8):e0221784.
269. Labiano-Fontcuberta A, Mitchell AJ, Moreno-García S, Benito-León J. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis predicts worse caregiver's health-related quality of life. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(13):1769-79.
270. Glanz B, Holland C, Gauthier S, Amunwa E, Liptak Z, Houtchens M, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*. 2007;13(8):1004-10.
271. Labiano-Fontcuberta A, Martínez-Ginés ML, Aladro Y, Ayuso L, Mitchell AJ, Puertas-Martín V, et al. A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22(2):250-3.
272. Tavazzi E, Jakimovski D, Kuhle J, Hagemeyer J, Ozel O, Ramanathan M, et al. Serum neurofilament light chain and optical coherence tomography measures in MS: A longitudinal study. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2020;7(4):e737.
273. Tatnai E, Simo M, Iljicsov A, Nemeth J, DeBuc DC, Somfai GM. In vivo evaluation of retinal neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. *PloS one*. 2012;7(1):e30922.
274. Chilińska A, Ejma M, Turno-Kręcicka A, Guranski K, Misiuk-Hojlo M. Analysis of retinal nerve fibre layer, visual evoked potentials and relative afferent pupillary defect in multiple sclerosis patients. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127(1):821-6.
275. Fjeldstad C, Bembien M, Pardo G. Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011;18(11):1469-72.

276. Klistorner A, Sriram P, Vootakuru N, Wang C, Barnett MH, Garrick R, et al. Axonal loss of retinal neurons in multiple sclerosis associated with optic radiation lesions. *Neurology*. 2014;82(24):2165-72.
277. Bock M, Brandt AU, Dörr J, Kraft H, Weinges-Evers N, Gaede G, et al. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010;112(8):647-52.
278. Koçtekin B, Yüksel B, Durmaz D, Çilli MA, Tekindal MA, Çoban DT. Investigation of Relationship of Stereoacuity with Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and P100 Latency in Patients with Multiple Sclerosis with and Without Optic Neuritis. *Turkish Journal of Neurology*. 2022;28(3):169-75.
279. Eslami F, Ghiasian M, Khanlarzade E, Moradi E. Retinal nerve fiber layer thickness and total macular volume in multiple sclerosis subtypes and their relationship with severity of disease, a cross-sectional study. *Eye and Brain*. 2020:15-23.
280. Mehmood A, Ali W, Song S, Din ZU, Guo RY, Shah W, et al. Optical coherence tomography monitoring and diagnosing retinal changes in multiple sclerosis. *Brain and Behavior*. 2021;11(10):e2302.
281. Farci R, Carta A, Cocco E, Frau J, Fossarello M, Diaz G. Optical coherence tomography angiography in multiple sclerosis: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236090.
282. Feucht N, Maier M, Lepennetier G, Pettenkofer M, Wetzlmair C, Daltrozzo T, et al. Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(2):224-34.
283. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *International journal of retina and vitreous*. 2015;1:1-15.
284. Murphy OC, Kwakyi O, Iftikhar M, Zafar S, Lambe J, Pellegrini N, et al. Alterations in the retinal vasculature occur in multiple sclerosis and exhibit novel correlations with disability and visual function measures. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(7):815-28.
285. Jiang H, Gameiro GR, Liu Y, Lin Y, Hernandez J, Deng Y, et al. Visual function and disability are associated with increased retinal volumetric vessel density in patients with multiple sclerosis. *American journal of ophthalmology*. 2020;213:34-45.
286. Balıkcı A, Parmak Yener N, Seferoğlu M. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography findings in multiple sclerosis patients. *Neuro-Ophthalmology*. 2022;46(1):19-33.
287. Zhang X, Guo X, Zhang N, Cai H, Sun J, Wang Q, et al. Cerebral blood flow changes in multiple sclerosis and neuromyelitis optica and their correlations with clinical disability. *Frontiers in neurology*. 2018;9:305.

288. Yurtoğulları Ş, Taşkapılıoğlu Ö, Öztürk B, Bilgiç B, Hakyemez B, Türkeş N, et al. Comparison of brain atrophy, cognition and optical coherence tomography results between multiple sclerosis patients and healthy controls. *Archives of Neuropsychiatry*. 2018;55(1):3.
289. Giedraitiene N, Drukteinienė E, Kizlaitienė R, Cimbala A, Asoklis R, Kaubrys G. Cognitive decline in multiple sclerosis is related to the progression of retinal atrophy and presence of oligoclonal bands: A 5-year follow-up study. *Frontiers in neurology*. 2021;12:678735.
290. Frau J, Fenu G, Signori A, Coghe G, Loreface L, Barraciu MA, et al. A cross-sectional and longitudinal study evaluating brain volumes, RNFL, and cognitive functions in MS patients and healthy controls. *BMC neurology*. 2018;18:1-7.
291. Britze J, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*. 2017;264:1837-53.
292. Sinnecker T, Oberwahrenbrock T, Metz I, Zimmermann H, Pfueller CF, Harms L, et al. Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning—an ultrahigh-field MR pilot study. *European radiology*. 2015;25:122-31.
293. Strautmane S, Balodis A, Teivane A, Grabovska D, Naudins E, Urbanovics D, et al. Functional Disability and Brain MRI Volumetry Results among Multiple Sclerosis Patients during 5-Year Follow-Up. *Medicina*. 2023;59(6):1082.
294. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani M, Barkhof F, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010;74(23):1868-76.
295. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016;87(1):93-9.
296. Engl C, Tiemann L, Grahl S, Bussas M, Schmidt P, Pongratz V, et al. Cognitive impairment in early MS: contribution of white matter lesions, deep grey matter atrophy, and cortical atrophy. *Journal of neurology*. 2020;267:2307-18.
297. Steenwijk MD, Geurts JJ, Daams M, Tijms BM, Wink AM, Balk LJ, et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain*. 2016;139(1):115-26.
298. Tarasiuk J, Kapica-Topczewska K, Czarnowska A, Chorąży M, Kochanowicz J, Kułakowska A. Co-occurrence of fatigue and depression in people with multiple sclerosis: a mini-review. *Frontiers in Neurology*. 2022;12:817256.
299. Patel VP, Zambrana A, Walker LA, Herrmann N, Swartz RH, Feinstein A. Distractibility in multiple sclerosis: The role of depression. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*. 2016;2:2055217316653150.

300. Leavitt VM, Brandstadter R, Fabian M, Katz Sand I, Klineova S, Krieger S, et al. Dissociable cognitive patterns related to depression and anxiety in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(10):1247-55.
301. Birkeldh U, Manouchehrinia A, Hietala MA, Hillert J, Olsson T, Piehl F, et al. The temporal retinal nerve fiber layer thickness is the most important optical coherence tomography estimate in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*. 2017;8:675.
302. Garcia-Martin E, Ara JR, Martin J, Almarcegui C, Dolz I, Vilades E, et al. Retinal and optic nerve degeneration in patients with multiple sclerosis followed up for 5 years. *Ophthalmology*. 2017;124(5):688-96.
303. Torbus M, Niewiadomska E, Dobrakowski P, Papuć E, Rybus-Kalinowska B, Szlacheta P, et al. The usefulness of optical coherence tomography in disease progression monitoring in younger patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a single-centre study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;12(1):93.
304. Graham EC, You Y, Yiannikas C, Garrick R, Parratt J, Barnett MH, Klistorner A. Progressive loss of retinal ganglion cells and axons in nonoptic neuritis eyes in multiple sclerosis: a longitudinal optical coherence tomography study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(4):2311-7.
305. Behbehani R, Al-Hassan AA, Al-Khars A, Sriraman D, Alroughani R. Retinal nerve fiber layer thickness and neurologic disability in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2015;359(1-2):305-8.
306. Koç ER, Sarı ES, Sarıdaş F, Turan ÖF. Sectoral and Quadrant Evaluation of the Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell–inner Plexiform Layer Thickness in Patients with Multiple Sclerosis. *Turkish Journal of Neurology*. 2023;29(4):282-6.
307. Lanzillo R, Criscuolo C, Cennamo G, Carotenuto A, Velotti N, Sparnelli F, et al. Retinal vascular network in multiple sclerosis patients and healthy controls through angio-OCT and correlations to disease features.(P6. 400). *Neurology*. 2017;88(16_supplement):P6. 400.
308. Datta S, Staewen TD, Cofield SS, Cutter GR, Lublin FD, Wolinsky JS, et al. Regional gray matter atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis: baseline analysis of multi-center data. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2015;4(2):124-36.
309. Bergsland N, Horakova D, Dwyer M, Dolezal O, Seidl Z, Vaneckova M, et al. Subcortical and cortical gray matter atrophy in a large sample of patients with clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(8):1573-8.
310. Marciniiewicz E, Podgórski P, Sasiadek M, Bładowska J. The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis: A review of the literature. *Advances in Clinical & Experimental Medicine*. 2019;28(7).
311. Yaldizli Ö, Penner I-K, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A, et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive

impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(3):356-64.

312. Jacobsen C, Zivadinov R, Myhr K-M, Dalaker TO, Dalen I, Benedict RH, et al. Brain atrophy and clinical characteristics predicting SDMT performance in multiple sclerosis: a 10-year follow-up study. *Multiple Sclerosis Journal–Experimental, Translational and Clinical*. 2021;7(1):2055217321992394.
313. Slavomira K, Petra H, Daniel C, Lucia B, Jan G, Egon K, Ema K. Information-processing speed in mildly disabled relapsing-remitting multiple sclerosis patients correlates with volumetry of optic chiasma and subcortical grey matter nuclei. *Bratislava Medical Journal/Bratislavské Lekárske Listy*. 2022;123(9).



8. EKLER

EK-1. MS İzlem Ölçeği

Arch Neuropsychiatry 2017; 54: 131-136

Polat ve ark. Multipl Skleroz İzlem Ölçeği-Türkçe

EK 1

Multipl Skleroz İzlem Ölçeği (Monitoring My Multiple Sclerosis-MMSS)

Yönerge:

Aşağıda multipl sklerozun (MS) fiziksel sağlık, enerji, aile, maddi durum, ruh hali ve yaşamla mücadele üzerindeki etkileri hakkında bazı ifadeler ve sorular yer almaktadır.

Lütfen son üç aylık deneyiminizi göz önüne alarak, her cümle ya da soruyu dört seçenek arasından en uygun olanını (X) işareti ile işaretleyerek cevaplayınız. Her soru için yalnızca bir seçenek işaretleyiniz.

1. Sağlık durumumun olduğuna inanırım

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

2. Genel olarak, şu anda MS' imin durumda olduğunu düşünürüm

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

3. Çoğu zaman enerji düzeyim

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

4. Genel olarak, ruh halim ve moralim

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

5. Hareket kabiliyetim

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

6. Ağrıyla baş etme yeterliliğim

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

7. Mesane (idrar yapma/ tutma) fonksiyonum

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

8. Barsak (dışkılama) fonksiyonum

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

9. Cinsel yaşamım ve karşı cinsle olan ilişkim

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

10. Kişisel bakımım (giyinme, yıkanma, yemek yeme)

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

11. Diğer kişiler ile iletişimim (kendimi ifade etmem)

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

12. Beslenmemin (sebze, meyve, tahıl, et/balık, süt/peynir ve sıvılar) yeterliliği

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

13. Yaşadığım yerdeki yaşam koşulları

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

14. Düşünme ve hafıza (bellek) fonksiyonum

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

15. Aile üyeleriyle ilişkilerim

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

16. Eşimle veya benim için özel olan insanla ilişkim

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

17. Arkadaşlarımla şu anki ilişkilerim

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

18. İş veya yapmam gereken diğer şeyleri yapabilme yeterliliğim

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

19. Zevk aldığım şeyleri yapabilme yeterliliğim

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

20. Şu anki maddi durumum (ilaçları ve faturaları ödeyebilme durumum)

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

21. Bir bütün olarak yaşamım

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

22. Manevi açıdan kendimi hissedirim

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi ☐ Mükemmel

23. Uykudan kalktıktan ne kadar dinlenmiş hissediyorsunuz?

☐ Hiç ☐ Çok az ☐ Biraz ☐ Tamamen

24. Fiziksel aktivite düzeyinizden ne kadar memnunsunuz?

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Çoğunlukla ☐ Büyük ölçüde

25. MS olmama rağmen, aklıma koyduğum her şeyi yapabilirim

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Çoğunlukla ☐ Büyük ölçüde

26. Geleceğe ümitli bakıyorum

☐ Hiç ☐ Biraz ☐ Çoğunlukla ☐ Büyük ölçüde

EK-2. Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı.....

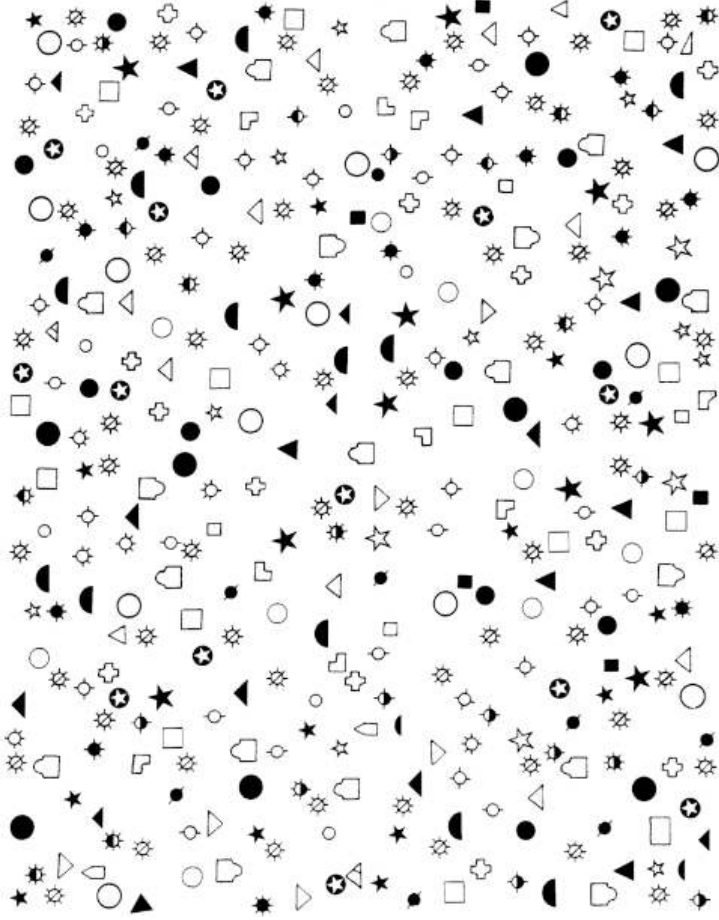
Tarih:.....

Bu form sizin bir (1) hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabi şıkkı sadece okuduktan sonra, size en çok uyana, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemelisiniz gerekmektedir.

- | | |
|---|--|
| <p>1 (0) Üzgün ve sükunetli değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntı hissediyorum.
(2) Hap üzüntülü ve sıkıntıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntıyım ki, artık dayanamıyorum.</p> <p>2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey değişmeyecekmiş gibi geliyor.</p> <p>3 (0) Kendimi başınız birisi olarak görüyorum.
(1) Beklerimden daha başınız olduğuma hissediyorum.
(2) Çoğu işi baktığımda başınızla birlikte olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başınız bir insan olarak görüyorum.</p> <p>4 (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden zevk alıyorum.</p> <p>5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.</p> <p>6 (0) Kendimden memnunuz.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgıyım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.</p> <p>7 (0) Beklerimden daha kötü olduğuma inanmıyorum.
(1) Hatalarım ve yanlışlarımdan dolayı üzülüyüm.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Her şeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.</p> <p>8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
(1) Kiri zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek istedim.
(3) Fırsatın bulsam kendimi öldürürüm.</p> <p>9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabiliydim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.</p> <p>10 (0) Her zaman olduğumdan daha can sıkıcı ve sinistresim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinistresim hissediyorum.
(3) Canımı sıkıyan şeylere bile artık kızamıyorum.</p> <p>11 (0) Beklerimle görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.</p> | <p>12 (0) Karar verirken eskisinden daha güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar vermiyorum.
(2) Eskiden kolay karar vermekte çok güçlük çekiyordum.
(3) Artık hiçbir konuda karar vermiyorum.</p> <p>13 (0) Her zamankinden fazla göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yavaş yavaş ve çökerek görüyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.</p> <p>14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işim şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufak bir iş bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.</p> <p>15 (0) Uyku her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uykuya daramıyorum.</p> <p>16 (0) Kendimi her zamankiden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiden oranda daha çabuk yoruluyordum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapmayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.</p> <p>17 (0) İhtiyam her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha ihtiyarım.
(2) İhtiyam çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyordum.</p> <p>18 (0) Son zamanlarda zayıfladım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.</p> <p>19 (0) Sağlığında ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrı, mide sancısı, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni rahatsız ediyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafam başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünmüyorum.</p> <p>20 (0) Sekse karşı ilgiden herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla seksle ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel ilişki yaşamıyorum.</p> <p>21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılma korkusunu duyuyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.</p> |
|---|--|

Toplam BECK-D skoru:.....

EK-3. İşaretleme Testi



EK-4. SDMT Testi

(	÷	+	Γ	+	>	+	)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(	+	÷	(	+	>	÷	Γ	(	>	÷	(	>	(	÷

Γ	>	(	÷	+	>	+	Γ	(	÷	>	÷	Γ	+	)

Γ	+	+	)	(	+	+	Γ	)	+	÷	÷	+	Γ	+

÷	Γ	+	(	>	Γ	(	+	>	+	÷	)	+	>	Γ

÷	+	)	+	>	+	Γ	+	÷	+	÷	÷	)	(	

>	÷	+	÷	+	>	Γ	÷	(	+	÷	+	>	)	Γ

÷	)	+	÷	+	+	)	+	(	÷	÷	(	Γ	+	>

+	÷	(	>	Γ	÷	(	>	÷	+	+	+	Γ	)	÷

EK-5. Stroop Testi

MAVİ YEŞİL KIRMIZI SARI

YEŞİL MAVİ SARI KIRMIZI

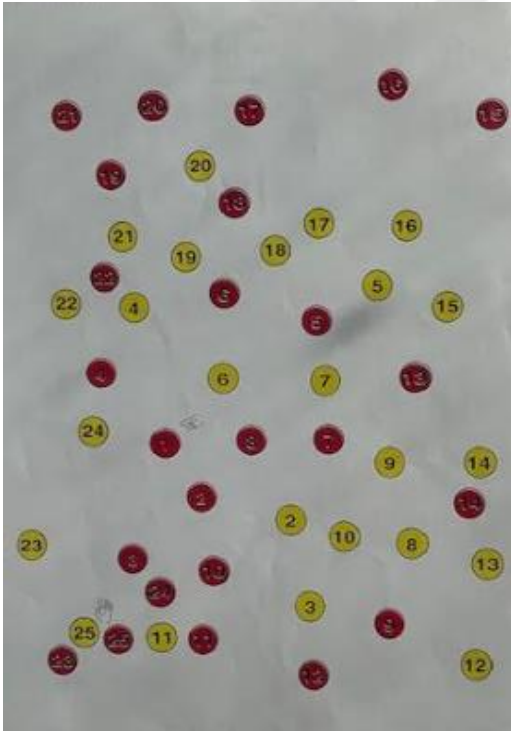
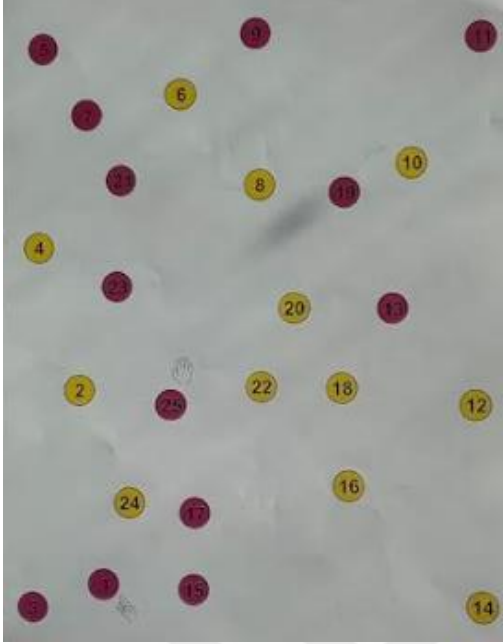
SARI KIRMIZI YEŞİL MAVİ

KIRMIZI YEŞİL MAVİ SARI

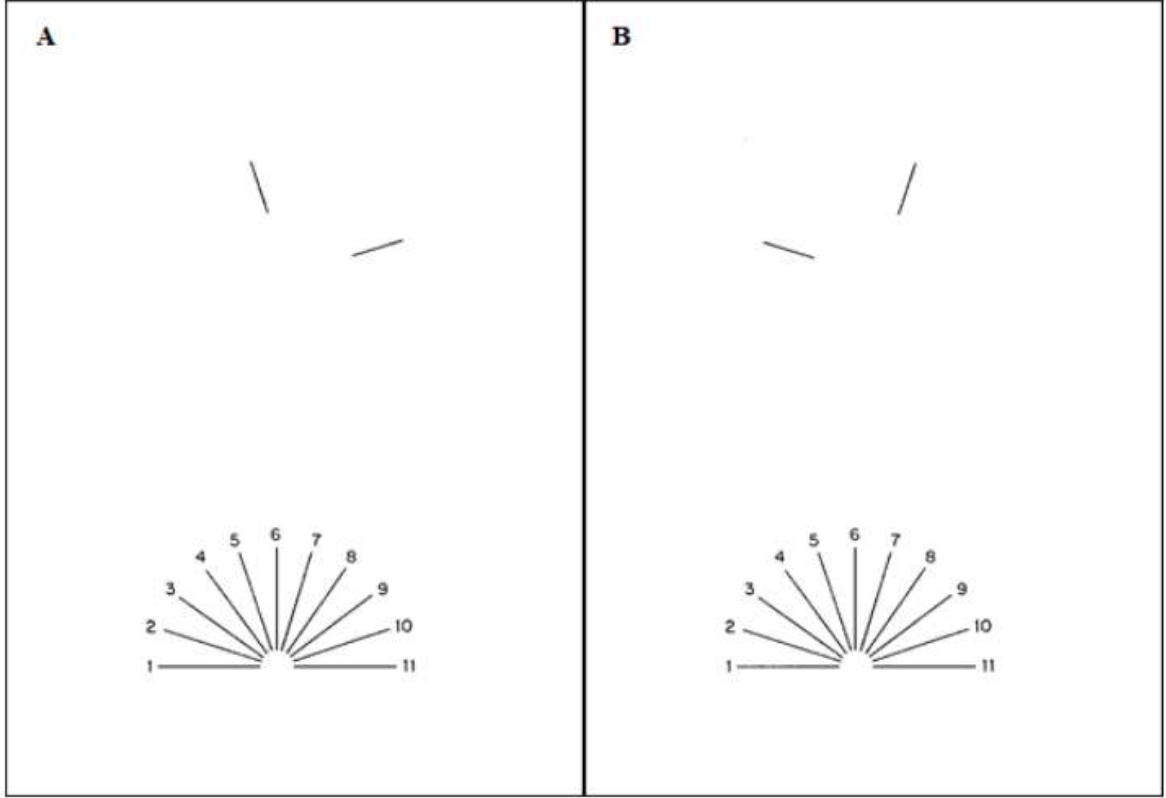
MAVİ SARI KIRMIZI YEŞİL

YEŞİL MAVİ SARI KIRMIZI

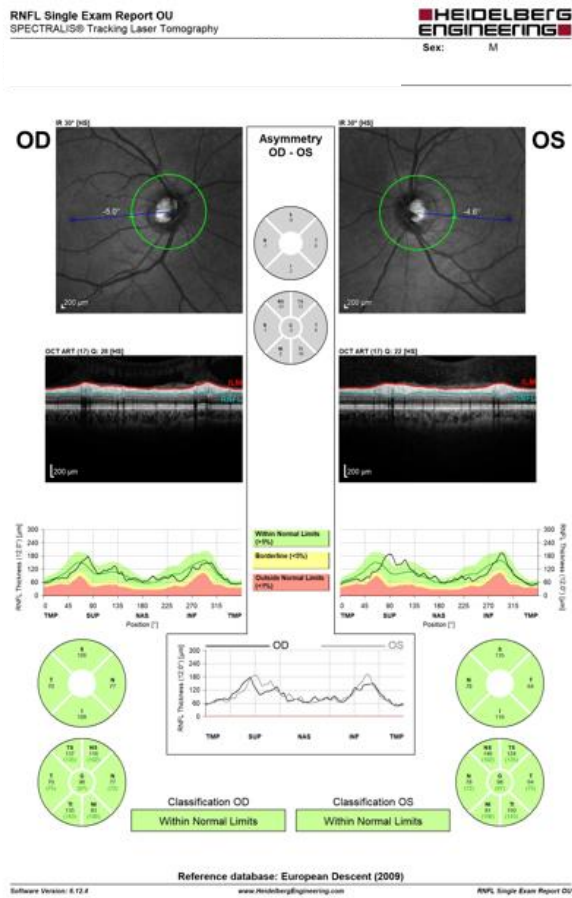
EK-6. İz Sürme Testi



EK-7. Çizgi Yönü Belirleme Testi



EK-8. Optik Koherans Tomografi-Retina Sinir Lifi Tabakası Ölçümü

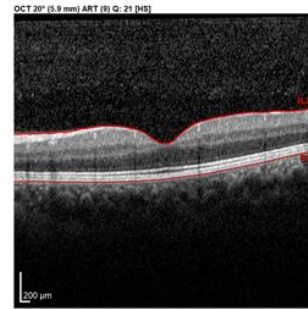
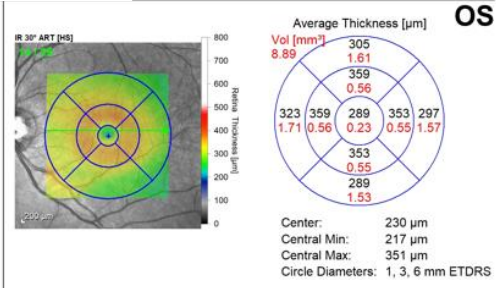
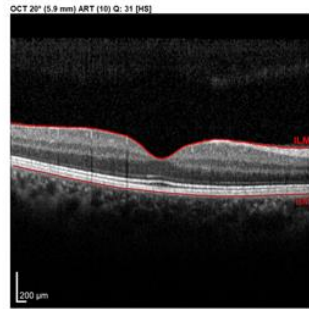
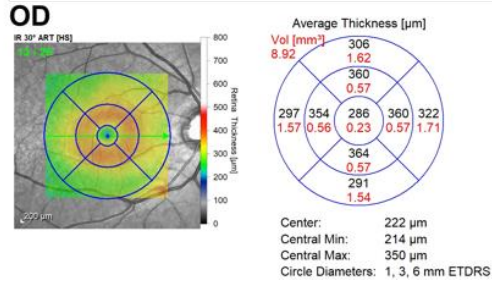


EK-9. Optik Koherans Tomografi-Makula Hacmi Ölçümü

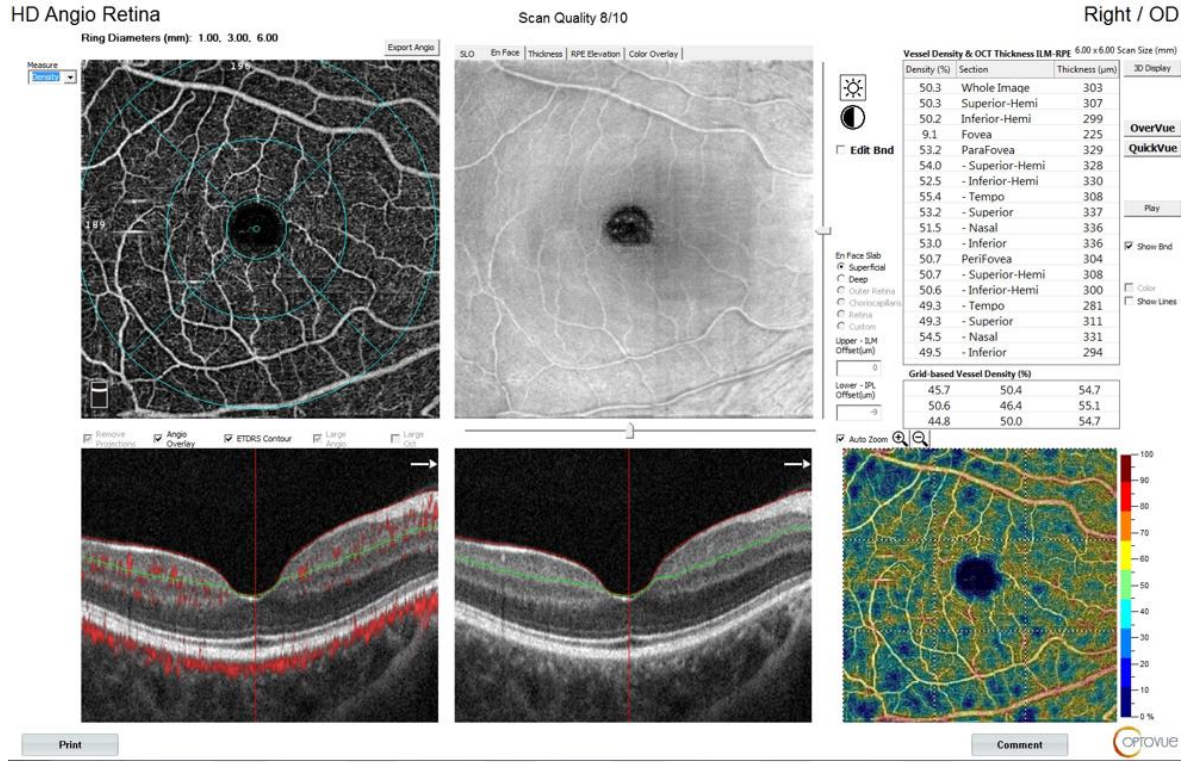
Thickness Map Single Exam Report OU
SPECTRALIS® Tracking Laser Tomography

HEIDELBERG
ENGINEERING

Sex: M



EK-10. Optik Koherans Tomografik Anjiyografi -Total Retina Kalınlığı ile Süperficial Damar Dansitesi Ölçümü



EK-11. Optik Koherans Tomografik Anjiyografi-Deep Damar Dansitesi Ölçümü

