T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

OPTİK NÖRİT PREZANTASYONLARINA GÖRE FARKLI MULTİPL SKLEROZ ALTGRUPLARINDA MOLEKÜLER VE RADYOLOJİK BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ

Dr. Ayça Simay Ersöz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

OPTİK NÖRİT PREZANTASYONLARINA GÖRE FARKLI MULTİPL SKLEROZ ALTGRUPLARINDA MOLEKÜLER VE RADYOLOJİK BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ

Dr. Ayça Simay Ersöz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Recai Türkoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

İÇİNDEKİLER

BEYAN ……..... ii

TEŞEKKÜR…..... iii

KISALTMALAR…..... iv

TABLO LİSTESİ…..... vi

ŞEKİL LİSTESİ…..... viii

ÖZET…..... x

ABSTRACT…..... xii

GİRİŞ VE AMAÇ…..... 1

GENEL BİLGİLER…..... 3

GEREÇ VE YÖNTEM…..... 29

BULGULAR…..... 39

TARTIŞMA…..... 59

SONUÇLAR…..... 71

KAYNAKLAR…..... 73

ÖZGEÇMİŞ…..... 88

EKLER…..... 89

BEYAN

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Optik Nörit Prezantasyonlarına Göre Farklı Multipl Skleroz Altgruplarında Moleküler ve Radyolojik Belirteçlerin İlişkisi” başlıklı bu çalışmayı danışmanım Prof. Dr. Recai Türkoğlu’nun sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanma ve yazım aşamasında hiçbir etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar dahilinde elde ettiğimi, tez çalışmasında elde etmediğim bütün bilgi ve yorumlara uygun atıfta bulunarak kaynak sunduğumu ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz belirttiğimi, tez çalışması ve yazımı esnasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın bulunmadığını beyan ederim.

Yukarıda belirtilen tüm hususları kabul ettiğimi ve aksi bir durumun tespiti halinde tüm sorumluluğu üzerime aldığımı beyan ederim.

Dr. Ayça Simay Ersöz

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim, daha iyi bir hekim olma yolunda bilgisi ve tecrübeleriyle bizlere yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Cemile Handan Mısırlı'ya,

Tez ve tüm asistanlık sürecimde yanımda olan, nörolojiyi sevmemde büyük rol oynayan, bizlere verdiği değeri eğitim sürecimize yaptığı katkılarla her daim hissettiren Prof.Dr. Recai Türkoğlu'na,

Engin bilgi ve deneyimleri ile tezimin planlanması aşamasında katkılarını esirgemeyen, sorularımı itina ile yanıtlayan Prof. Dr. Erdem Tüzün'e,

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini bizlere büyük özveriyle aktaran Prof. Dr. Hülya Tireli, Prof. Dr. Kemal Tutkavul, Doç. Dr. Gülbün Asuman Yüksel ve Doç. Dr. Yılmaz Çetinkaya'ya,

MRG analizlerinin yapılması sürecinde emeği geçen Ali Bayram'a,

MRG verilerimizin işlenmesi sürecinde vakit ve emek harcayan Prof. Dr. Murat Baykara ve Asistan Dr. Buse Gündoğan'a,

Tezimdeki biyobelirteçlerin çalışılması için destek bursu veren ve bu çalışmayı mümkün kılan Nöroimmunoloji Derneği'ne,

Tez sürecimde ve tüm asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan, uyum içinde çalıştığımız, karşlılıklı fikir alışverişlerimiz ile verimli ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, motivasyon kaynağım olan hepsi birbirinden değerli arkadaşlarım Dr. Ruziye Erol Yıldız, Dr. Can Ulutaş, Dr. Ezgi Nazlı, Dr. Huzeyfe Köklü, Dr. Sefa Özaydın başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimde yardımlarını esirgemeyen, nöroloji kliniğimizin birbirinden değerli uzman hekimleri, hemşireleri ve değerli sekreterimiz Zeynep Yüce'ye,

Aynı zamanda meslektaşım olan, eşi olduğum için kendimi çok şanslı addettiğim, sevgisini ve desteğini daima hissettiren Dr. Yılmaz Ersöz'e ,

Bana okumayı ve çalışmayı aşılayan, hayat yolculuğuna hazırlayan, bugüne kadar yaptıklarıyla emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim, her zaman kararlarımı destekleyen ve yanımda olan çok değerli aileme,

Teşekkür ederim.

KISALTMALAR

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CDP: Kanıtlanmış dizabilite progresyonu

CHI3L1: Kitinaz-3 benzeri protein 1

COX-2: Siklooksijenaz-2

DIS: Dissemination in space (Zamanda yayılım)

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

DWI : Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

EBV: Epstein-Barr virüsü

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

GCIPL: Gangliyon Hücresi ve İç Pleksiform Tabakası

GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

İNO: İnternükleer Oftalmopleji

KFLC : Kappa free light chain ,

KİS: Klinik İzole Sendrom

KBB: Kan Beyin Bariyeri

LETM: Longitudinal Ekstensif Transvers Miyelit

lncRNA:long noncoding RNA

LogMAR E Chart: Tumbling E Logarithmic Visual Acuity Chart

MAP-2: Mikrotübül İlişkili Protein 2

MLF: Medial Longitudinal Fasikulus

MOGAD: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein İlişkili Hastalık

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS: Multipl Skleroz

MSFC: Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompoziti

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MSSS: Multipl Skleroz Şiddeti Skoru

NAWM: Normal Görünen Ak Madde

NEDA-3: No evidence of disease activity-3

NGF: Sinir büyüme faktörü

NMO: Nöromiyelitis Optika

NRGN: Nörogranin

OCT: Optik Koherans Tomografi

OKB: Oligoklonal Bant

OSMS: Optikospinal MS

PRL: Paramagnetic rim lesion

pRNFL: Peripapiller Retinal Sinir Lifi Tabakası

RAPD: Relatif Afferent Pupil Defekti

ROI: Region of interest

RUNX1:Runt-ilişkili transkripsiyon faktörü 1

SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

STIR: Short Tau Inversion Recovery

VEP: Visual Evoked Potential (Görsel Uyarılmış Potansiyeller)

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: NfL, BDNF, NRGN ve RUNX1 ELISA kitlerinin çalışma prensibi

Tablo-2: Hasta gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo-3: Hasta gruplarının atak parametrelerinin ve EDSS skorlarının karşılaştırılması

Tablo-4: Hasta gruplarında sağ ve sol göz görme keskinliği değerlerinin (LogMAR E Chart) karşılaştırılması

Tablo-5: Hasta gruplarının takip sürecinde NEDA-3 durumunun ve 1.yılda MRG aktivitesinin karşılaştırılması

Tablo-6: Gruplar arasında tanı anı (bazal) serum ve BOS biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo-7: 1.yılda MRG aktivitesi ile BOS biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo-8: BOS ve serum örnekleme anındaki yaş ve atak-örnekleme zamanı arasında geçen sürenin biyobelirteç düzeyleri ile ilişkisi

Tablo-9: CDP gruplarına göre bazal biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo-10: BDNF BOS Düzeyinin, CDP Gelişmeyen Hastaları Ayırt Etmedeki Tanısal Performansı (ROC Analizi)

Tablo-11: EDSS değişimi ile biyobelirteçler arasındaki ilişki

Tablo-12: Atak sayıları ile bazal biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo-13: Biyobelirteçlerin sağlıklı kontroller ve hasta grubu arasında karşılaştırılması

Tablo-14: Serum ve BOS BDNF Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

Tablo-15: Aynı hastada ON geçirmiş ve geçirmemiş gözde FA ve MD değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-16: Sağ gözde ON atak sayısı ile FA ve MD değerleri arasındaki ilişki

Tablo-17: Sol gözde ON atak sayısı ile FA ve MD değerleri arasındaki ilişki

Tablo-18: Tüm hastalarda ON geçirmiş ve geçirmemiş gözlerde FA ve MD değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-19: ON atak sayısı ile görme keskinliğinin korelasyonu

Tablo-20: Sağ Gözde ON Geçirmiş Hastalarda(n=7) sağ optik sinir DTG ve görme keskinliği korelasyonları

Tablo-21: Sol Gözde ON Geçirmiş Hastalarda(n=14) sol optik sinir DTG ve görme keskinliği korelasyonları

Tablo-22: Oksipital korteks alt bölümlerinin hacminin gruplar arasında kıyaslanması

Tablo-23: 2.yıl NEDA-3 durumuna göre takip sonu sol ve sağ serebral ak madde hacimlerinin karşılaştırılması

Tablo-24: Total ak madde ve korteks hacimlerinin bazal BOS NfL düzeyleri ile ilişkisinin çoklu doğrusal regresyon analizi

Tablo-25: Total ak madde ve korteks hacimlerinin bazal BOS BDNF düzeyleri ile ilişkisinin çoklu doğrusal regresyon analizi

Tablo-26: Total ak madde ve korteks hacimlerinin bazal serum BDNF düzeyleri ile ilişkisinin çoklu doğrusal regresyon analizi

Tablo-27: Total ak madde ve korteks hacimlerinin bazal serum RUNX1 düzeyleri ile ilişkisinin çoklu doğrusal regresyon analizi

Tablo-28: Total ak madde ve korteks hacimlerinin bazal BOS nörogranin düzeyleri ile ilişkisinin çoklu doğrusal regresyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: 2024 McDonald revize kriterlerinde mekanda yayılım ölçütleri (DIS)

Şekil-2: Difüzyon tensör elipsoidinde özvektör ve özdeğerler

Şekil-3: Lublin sınıflamasına göre KİS ve RRMS grubunun alttipleri

Şekil-4: Nöronlardan salınan BDNF'nin astrositle karşılıklı etkileşimi, proinflamatuar sitokinlerin üretiminin inhibisyonu, oligodendrosit prekürsörlerin uyarılması ile matür oligodendrositlere dönüşümün indüklenmesi

Şekil-5: 47 yaşında ON geçirmemiş kadın hastaya ait b0 (difüzyon ağırlıklı olmayan) koronal kesit

Şekil-6: Solda 47 yaş kadın ON geçirmemiş hastanın sağ optik sinirin vizüelize edildiği segment, sağda aynı hastada sağ optik sinirde ilgi alanının (ROI) seçilmesi

Şekil-7: Aynı hastada FACAL 3.0 yazılımıyla DTG değerlerinin hesaplanması

Şekil-8: Solda %100 kontrastlı LogMAR E Chart, sağda %2,5 kontrastlı LogMAR E Chart

Şekil-9: 1. yılda MRG aktivitesi (var/yok) ile BOS NfL düzeyleri arasındaki doğrusal ilişki

Şekil-10: CDP gruplarına göre bazal BOS BDNF düzeyleri

Şekil-11: BDNF BOS düzeyinin, CDP gelişmeyen hastaları ayırt etmedeki tanısal performansı (ROC Eğrisi)

Şekil-12: Tek taraflı ON atağı geçirmiş hastalarda ON geçirmiş ve geçirmemiş gözde FA ve MD Değerleri

Şekil-13 : Sağ Gözde %2,5 kontrastlı (LogMAR E Chart) muayenede görme keskinliği ile FA arasındaki korelasyon

Şekil-14 : Sol Gözde %2,5 kontrastlı (LogMAR E Chart) muayenede görme keskinliği ile FA ve MD arasındaki korelasyon

OPTİK NÖRİT PREZANTASYONLARINA GÖRE FARKLI MULTİPL SKLEROZ ALTGRUPLARINDA MOLEKÜLER VE RADYOLOJİK BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, optik nörit (ON) başlangıçlı MS ve ON geçirmemiş MS hastalarında beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serum biyobelirteç düzeylerinin (nörofilament hafif zincir (NfL), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), Runt-ilişkili transkripsiyon faktörü 1 (RUNX1), nörogranin (NRGN)) ve Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) bulgularının; görsel fonksiyonlar, hastalık aktivitesi, prognoz ve takip sonu beyin hacmi ile ilişkisi araştırıldı. Ayrıca, optik nöritin (ON) oksipital korteks bölümlerinin hacmi üzerindeki etkisini ve optik sinir hasarının saptanmasında DTG'nin olası rolünü değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada ON başlangıçlı 18 RRMS, ON geçirmemiş 15 RRMS hastası ve 10 sağlıklı gönüllü değerlendirildi. Takip sonunda kranyal MRG ve DTG çekimleri yapılmış olan hastaların, tanı anında alınmış olan BOS ve serum örneklerinde; NfL, BDNF, RUNX1 ve Nörogranin biyobelirteç düzeyleri "Enzyme linked immunosorbent assay" (ELISA) testi ile ölçüldü. Ak madde ve korteks hacimleri FreeSurfer ile analiz edilmiş olup, DTG verilerinden optik sinir FA ve MD değerleri elde edildi. Klinik takip verileri ve nörooftalmolojik muayene kaydedildi.

Bulgular: ON başlangıçlı MS ve ON geçirmemiş MS hastaları arasında çalışmaya dahil edildikleri yaş haricinde ($p = 0,033$), klinik ve demografik verileri açısından anlamlı farklılık mevcut değildi. ON başlangıçlı MS grubunda 1. yılda MRG aktivitesi daha sık ($p=0,037$) ve bazal BOS NfL düzeyi daha yüksek idi ($p = 0,023$). ON geçirmiş gözlerde FA değerleri anlamlı olarak daha düşük, MD değerleri ise belirgin şekilde daha yüksek saptandı ($p = 0,03$; $p = 0,009$). BOS NfL düzeylerinin, biyobelirteç örneklemesi sonrası erken dönemdeki (ilk 2 yıl) atak sayısı ile anlamlı pozitif ilişki gösterdiği tespit edildi ($p = 0,018$). Klinik dizabilite progresyonu (CDP) gelişen hastalarda tanı anında bakılan BOS BDNF düzeyleri daha düşük saptanmış olup ($p=0,001$), kesme değeri 222,6 pg/mL olarak belirlendi. BOS BDNF düzeyi,

biyobelirteç örneklemesi sonrası ilk 2 yıldaki atak sayısı, yıllık atak oranı (ARR) ve ilk 5 yıldaki atak sayısı ile anlamlı düzeyde negatif korelasyon gösterdi (p = 0,048 ; p = 0,012 ; p=0,018). Tanı anındaki BOS NfL düzeyinin takip sonu total ak madde hacmi üzerinde anlamlı negatif yönlü bir etkisi bulundu (B = -8,972 ; p = 0,006). RUNX1 düzeyinin ise takip sonu total ak madde hacmi üzerinde pozitif yönlü bir etkisi gösterildi (B = 26,993 ; p = 0,018).

Sonuç: Bu çalışma, ON başlangıçlı MS hastaları ve ON geçirmemiş MS hastalarında hastalık seyrinin benzer olduğunu göstermektedir. MS hastalarında tanı anında BOS'ta ölçülen NfL ve BDNF düzeyleri, yalnızca mevcut nöroaksonal hasarı değil, aynı zamanda hastalığın seyrini ve takip sonu total ak madde hacmini öngörmede prognostik değer taşımaktadır. Ayrıca DTG parametreleri, optik sinirdeki mikroyapısal değişikliklerin saptanması ve optik sinir tutulumunun gösterilmesinde tamamlayıcı bir paraklinik yöntem olarak potansiyelini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: beyin volümetrisi, biyobelirteç, difüzyon tensör görüntüleme, multipl skleroz, optik nörit

THE RELATIONSHIP BETWEEN MOLECULAR AND RADIOLOGICAL BIOMARKERS IN DIFFERENT MULTIPLE SCLEROSIS SUBGROUPS BASED ON OPTIC NEURITIS PRESENTATION

ABSTRACT

Objective: This study investigated the relationship between cerebrospinal fluid (CSF) and serum biomarker levels (neurofilament light chain (NfL), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), runt-related transcription factor 1 (RUNX1), and neurogranin (NRGN)) and Diffusion Tensor Imaging (DTI) findings with visual functions, disease activity, prognosis, and brain volumetry in multiple sclerosis (MS) patients with optic neuritis (ON) onset and those without a history of ON. In addition, the study aimed to evaluate the impact of ON on occipital cortex volume and the potential role of diffusion tensor imaging (DTI) in detecting optic nerve damage.

Materials and Methods: The study included 18 relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients with optic neuritis (ON) onset, 15 RRMS patients without ON, and 10 healthy controls. For patients with available follow-up cranial MRI and DTI scans, CSF and serum samples obtained at diagnosis were analyzed using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) to measure NfL, BDNF, RUNX1, and neurogranin levels. White matter and cortical volumes were assessed with FreeSurfer, while optic nerve fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) values were derived from DTI. Clinical follow-up data and neuro-ophthalmological examinations performed concurrently with DTI were also recorded.

Results: Apart from age at enrollment ($p = 0,033$), there were no significant differences in demographic or clinical data between MS patients with ON-onset and MS patients without ON. In the ON-onset group, MRI activity during the first year ($p = 0,037$) and baseline CSF NfL levels ($p = 0,023$) were significantly higher. FA values were significantly lower, while MD values were significantly higher in ON-affected eyes ($p = 0,03$; $p = 0,009$). Baseline CSF NfL levels showed a significant positive correlation with the number of relapses during the first two years after

biomarker sampling (p = 0,018). Patients who developed confirmed disability progression (CDP) exhibited lower baseline CSF BDNF levels (p = 0,001), with a cutoff value of 222,6 pg/mL. Baseline CSF BDNF levels correlated negatively with the number of relapses in the first two years after biomarker sampling, annualized relapse rate (ARR), and total number of relapses within the first five years (p = 0,048; p = 0,012; p = 0,018). Baseline CSF NfL levels were negatively associated with total white matter volume at follow-up (B = -8,972; p = 0,006), whereas baseline RUNX1 levels showed a positive association (B = 26,993; p = 0,018).

Conclusion: This study demonstrates that the disease course is similar between MS patients with optic neuritis at onset and those without a history of optic neuritis. CSF NfL and BDNF levels measured at the time of diagnosis carry prognostic value not only for reflecting current neuroaxonal injury but also for predicting the clinical course and total white matter volume at follow-up. Furthermore, DTI parameters have shown potential as a complementary paraclinical tool in detecting microstructural alterations in the optic nerve and identifying optic nerve involvement.

Keywords: biomarker, brain volumetry, Diffusion Tensor Imaging, multiple sclerosis, optic neuritis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), genç erişkin nüfusu etkileyen, çeşitli semptom ve bulgularla karşımıza çıkan merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelinizan hastalığıdır. Hastaların %20'sinin başlangıç semptomu optik nörit (ON) olup, ON atakları hastalık seyri boyunca hastaların yarısında izlenmektedir (1).

2017 McDonald Kriterlerine göre optik sinir tutulumu mekanda yayılım kriterleri (DIS) arasında sayılmaz iken; 2024 McDonald kriterleri revizyonunda, optik sinir mekanda yayılım (DIS) kriterlerine dahil edilmiştir. Bu kriterlere göre; Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP) veya Optik Koherans Tomografi (OCT) gibi paraklinik kanıtlarla desteklenen optik sinir tutulumu, mekanda yayılım kriteri kapsamında değerlendirilebilmektedir (2). Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) ise bu kapsamda kriterlere dahil edilmemiştir.

Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG), suyun akson demetleri boyunca difüzyonunu ölçerek, ak madde yolaklarının bütünlüğünü yansıtır. Yapılan çalışmalarda, optik nörit geçiren gözlerde fraksiyonel anizotropide (FA) azalma ve ortalama difüzivitede (MD) artış saptanmış olup; bu bağlamda DTG, geçirilmiş optik nöritin yani optik sinir tutulumunun gösterilmesinde alternatif veya tamamlayıcı bir paraklinik araç olarak potansiyel sunmaktadır (3). Bununla birlikte, bu konudaki çalışmalar sınırlı olup hastalar sıklıkla VEP ve/veya OCT ile tetkik edilmektedir.

Optik nörit geçiren ve geçirmeyen optik sinirdeki FA ve MD değerlerinin karşılaştırılması, Difüzyon Tensor Görüntülemenin (DTG) optik sinirdeki mikroyapısal değişiklikleri saptamadaki potansiyel rolünü değerlendirmemize olanak sağlayacaktır. Aynı zamanda DTG parametrelerinin görsel fonksiyonel dizabilite ile olan ilişkisini araştırmak ve optik sinir hasarının saptanmasında DTG'nin olası rolünü belirlemek hedeflenmektedir.

ON geçiren MS hastalarında yapısal değişiklikler yalnızca optik sinire sınırlı kalmamakta olup, vizüel yolakta her iki yöne (anterograd/retrograd) doğru ilerleyen

transsinaptik aksonal dejenerasyon tanımlanmıştır. Akson ve nöronların dejenerasyonu hem anterograd yönde (vizüel kortekse doğru) hem de retrograd yönde (retinaya doğru) yayılmaktadır. Bu hastalarda optik radyasyon bütünlüğünde azalma gösterilmiş olup; anterograd transsinaptik dejenerasyon kaynaklı olduğu düşünülmektedir (4). Bizim çalışmamızda optik nörit kaynaklı bu anterograd yöndeki dejenerasyonun, oksipital korteks üzerine etkisini incelemek amacıyla, ON başlangıçlı MS ve ON geçirmemiş MS gruplarında oksipital korteks hacimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Hastalık başlangıcında optik nörit atağı, iyi prognostik faktör olarak tanımlanmakla birlikte, MS heterojen bir hastalık olduğu için, ON başlangıçlı MS hastaları dahi agresif bir hastalık seyrine sahip olabilirler (5,6). Dolayısıyla hastalık gidişatını öngörmede tanı anında bakılan biyobelirteçlerin rolünü belirlemek önem arz etmektedir.

Nöroprotektif bir fonksiyon gören, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) progresif seyir gösteren MS hastalarında daha düşük düzeylerde saptanması, hastalık gidişatını öngörmek adına BDNF'nin potansiyel rolünü göstermektedir (7,8).

Diğer bir biyobelirteç olan nörogranin (NRGN) ile ilgili olarak Novakova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) nörogranin düzeylerinin MS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiş olup, prognoz açısından rolü henüz netliğe kavuşturulamamıştır (9).

Nörofilament hafif zincirin (NfL) aksonal kaybın göstergesi olduğunu, hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtını saptamada güvenilir bir biyobelirteç olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (10).

Bu amaçla tanı anında alınan BOS ve serum örneklerinde incelediğimiz bir nöroprotektif faktör olan BDNF, onun salınımını uyaran Runt-ilişkili trankripsiyon faktörü 1 (RUNX1), nörodejeneratif süreçlerle ilişkisi gösterilen nörogranin ve aksonal kaybın bir işaretçisi olan NfL biyobelirteçlerinin; yıllık atak oranı, MRG aktivitesi, EDSS düzeyleri, kanıtlanmış dizabilite progresyonu (CDP) varlığı, takip sonu ak madde ve gri madde hacimleri gibi klinik ve radyolojik bulgular ile ilişkilerinin araştırılması ve bu belirteçlerin prognostik değerlerinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.MULTİPL SKLEROZ

2.1.1. Tanım

Multipl Skleroz (MS), çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelinizan bir hastalığıdır (11). Motor, duysal ve görsel fonksiyonların kaybı ile sonuçlanan; immün aracılı inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal hasar ile karakterizedir (12–14). MS atakları; optik nörit, duysal ve motor defisitler, ataksi, sfinkter bozukluğu ve kognitif bozulma gibi farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkar. MS hastaları çoğunlukla ataklar (relaps) ve sonrasında iyileşme dönemlerinin (remisyon) olduğu bir seyir izlerken; yıllar içinde progresif sürece geçiş gösterir ve dizabilite gelişir. MS, genç erişkinlerde görülen travmaya bağlı olmayan özürlülük sebeplerinin başında gelir (15). Demiyelinizasyona ilaveten gelişen aksonal dejenerasyonun, MS'te geri dönüşümsüz dizabilitenin esas sebebi olduğu düşünülmektedir (16).

2.1.2.Tarihçe

MS'nin tanımlandığı en eski olgularından biri, 14. yüzyılda yaşamış Hollandalı genç bir kız olan St. Lidwina'ya aittir. Yaklaşık 16 yaşında iken yürüme bozukluğu ile başlayan klinik tablo, kısa süre içinde sol gözde görme kaybına ilerlemiş; zamanla hastalık kötüleşerek yatağa bağımlılık ile sonuçlanmıştır (17).

26 yıl boyunca tuttuğu günlüğü ve mektuplarından elde edilen bilgiye göre 18.yüzyılda yaşayan İngiliz kralı III. George'un oğlu olan Augustus Frederick'in de MS hastası olduğu düşünülmektedir (18).

MS lezyonlarına ait ilk patoloji çizimleri 1838 yılında Robert Carswell tarafından yayınlanmıştır (19).

1868 yılında ise Charcot patolojik çizimler ile birlikte MS hastalığını ilk defa tanımlamış olup, hastalığa "sclérose en plaques" adını vermiş; hastalığın klasik bulgusu olarak nistagmus, dizartri ve ataksi triadını tanımlamıştır (20).

1933'te Dr. Rivers tarafından MS hastalığının otoimmün bir hastalık olduğunun gösterilmesi ve deneysel otoimmün ensefalomiyelit tanımlamasının yapılması bir dönüm noktasıdır (21).

1959 yılında Karcher, van Sande ve Lowenthal tarafından elektroforez yöntemi kullanılarak oligoklonal bant tespiti yapılmış, 1 yıl sonra MS hastalarının BOS örneklerinde aynı grup tarafından Oligoklonal Bant (OKB) saptanmıştır (22).

1980 yılında Young ve arkadaşları tarafından ilk defa Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile MS lezyonları gösterilmiştir (23). Günümüze kadar uzanan bu süreçte, artık MRG hastalık prognozu tayininde kullanıma olanak sağlamaktadır.

2.1.3.Epidemiyoloji

Atlas çalışması verilerine göre dünya üzerinde 2023 yılı itibariyle 2,9 milyon MS hastası olduğu bildirilmiş olup, yıllık insidansı 2,1/100 000 olarak tanımlanmıştır (24). Hastalık prevalansı ise coğrafik bölgeye göre değişmekle birlikte,15-250/100 000 arasında değişmektedir. 2024 yılında yayınlanan güncel bir çalışmada Türkiye'deki prevalansı 96,4/100 000 olarak, insidansı ise 6,2/100 000 olarak belirlenmiştir (25). Kadınlarda erkeklere kıyasla 2-3 kat daha sık görülmektedir (26). Ortalama tanı alma yaşı 32 olarak tanımlanmış olup, hastalık başlangıç yaşı 20-40 yaş aralığındadır (27).

Hastaların %10'u ilk klinik atağını 18 yaşından önce geçirir iken; güncel epidemiyolojik veriler 50 yaş sonrası MS hastalığı insidansının giderek arttığı yönündedir (28-29).

2.1.4.Risk Faktörleri

MS, multifaktöryel bir hastalık olup; çevresel ve genetik faktörlerin birbiriyle etkileşimi sonucu ortaya çıkar.

Avrupa'da bir bireyin MS geliştirme riski %0,1-0,2 iken; 1. derece akrabasında MS olan bir bireyin hastalığı geliştirme oranı %3 olarak gösterilmiştir. MS hastalarının %15-20'sinde ise aile öyküsü mevcuttur. Genetik risk faktörlerine bakıldığında, insan lökosit antijeni (HLA) kompleksine ait genlerdeki polimorfizmler, MS için en önemli risk faktörüdür. HLA sınıf I ve sınıf II genleri hastalık riskini modifiye eden önemli faktörlerden olup; HLA sınıf II gen varyantlarının ürettiği moleküller, CD4 T

lenfositlerine antijen sunumunda görevli olup; sınıf I ise CD8 T lenfositlerine antijen sunumunda görev almaktadır. HLA sınıf II varyantı olan HLA-DRB1*1501 lokusunun varlığı, MS hastalığı ile en çok ilişkilendirilmiş genetik risk faktörüdür (30). HLA sınıf I varyantı olan HLA-A*02 varlığının ise hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir. HLA-A*02 yokluğunda ve HLA-DRB1*1501 varlığında kişide MS riski 5 kat kadar artmıştır (31).

Aynı zamanda immün sistemin fonksiyonlarının düzenlenmesinde görevli mikroRNA, DNA metilasyonu ve histon deasetilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar hastalık patogenezinde rol oynamaktadır (32).

MS geliştirme riski ile ilişkilendirilmiş çevresel risk faktörleri arasında Epstein-Barr virüsü (EBV), vitamin D düzeyinin düşüklüğü, sigara ve obezite bulunmaktadır. Geçirilmiş EBV enfeksiyonu, enfeksiyöz mononükleoz öyküsü, EBV nüklear antijen-1 IgG pozitifliği; artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (11).

MS prevalansının ekvatordan uzaklaştıkça artması; düşük ultraviyole ışın maruziyeti ve bunun sonucunda düşük vitamin D düzeylerinin (25-hidroksivitamin D) artmış MS riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (33).

Özellikle adölesan dönemdeki obezitenin artmış MS riski ile ilişkisi gösterilmiştir (34).

Diğer bir risk faktörü olan sigara dumanındaki nikotinin metabolik bir ürünü olan kotinin düzeyleri ile MS geliştirme riski arasında bir ilişki saptanmıştır (35). MS fare modelinde, sigara dumanına maruziyet ile akciğerde bulunan lenfositlerin, MSS'ye göç etme yeteneği kazandığı gösterilmiştir (36).

2.1.5.Patofizyoloji

MS, MSS'deki miyelin antijenlerine karşı gelişen, kronik inflamatuar yanıtla ilişkili, otoimmün özellikte bir hastalıktır. Sistemik dolaşımdaki otoreaktif aktive CD4+ T lenfositlerin MSS'ye göç ederek kan beyin bariyerini (KBB) bozması, MS lezyonunun gelişim sürecini başlatır.

Uzun yıllardır kabul edilen “dışardan içeri” görüşüne göre, MSS’de miyelin antijenlerinin tanınması ile inflamatuar yanıt başlar ve bu süreç demiyelinizasyonla sonuçlanır. KBB yıkımında, endotelyal hücreler ve konak hücreler tarafından üretilmiş olan proinflamatuar sitokin ve kemokinler olan Tümör Nekroz Faktörü, İnterlökin 1 Beta ve İnterlökin 6 rol oynar (37,38). KBB disfonksiyonu, aktive olmuş lökositlerin (T ve B hücreleri, makrofajlar) MSS’ye geçişini arttırır; inflamasyon ve demiyelinizasyonu izleyen oligodendrosit kaybı, reaktif gliozis ve nöroaksonal dejenerasyon sürecini başlatır (13,39). Bununla birlikte genişleyen MS lezyonlarında lenfositlerin yokluğunda dahi belirgin oligodendrosit kaybının ve apoptozun varlığı; aksonal zedelenme sonrasında, periferik inflamatuar aktivitenin, dolayısıyla da otoimmün sürecin tetiklendiği (içerden dışarı) teorisini gündeme getirmiştir (40).

Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) gibi yeni nesil MRG teknikleri, MS lezyonlarının gelişimine ışık tutmakta olup, yalnızca fokal lezyonla sınırlı kalmayıp normal görünen ak maddeyi de etkileyen, aktif ve süreklilik gösteren patolojik bir süreci ortaya koymaktadır (41).

MS, geçmişte T lenfosit aracılı organ spesifik otoimmün bir hastalık olarak sınıflandırılır iken; günümüzde B lenfosit hedefli tedavilerin hastalık progresyonunun önüne geçilmesinde etkili olduğunun gösterilmesi ile, hastalık patogenezinde B lenfositlerin de önemli rolü olduğu anlaşılmıştır (42). B lenfositler; T lenfositlere antijen sunarak, proinflamatuar sitokin ve kemokin üretimi yaparak, nöronal hasara yol açan toksik faktörleri üreterek, meninkslerdeki ektopik lenfoid agregatların yapımına katılarak ve EBV için konak hücre görevi görerek, MS patogenezine katkıda bulunur (43).

MS patogenezi iki aşamalı bir süreçten oluşur: başlangıçta inflamatuar otoimmün faz; ardından aksonal kayıp ve kalıcı dizabilite ile sonuçlanan progresif nörodejeneratif faz (12). Son yıllardaki çalışmalar nörodejenerasyonun, inflamasyon ve demiyelinizasyon aşamalarında başladığı ve iki fazın da birlikte devam ettiğini göstermektedir (44).

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

MS'in klinik prezantasyonu oldukça heterojen olup, MSS'deki demiyelinizan lezyonun lokalizasyonuna göre farklı bulgular görülür. Tipik olarak, hastalar ilk atakta MSS'de demiyelinizasyonun olduğu bölgeye bağlı olarak; optik nörit (optik sinir tutulumu), miyelit (spinal kord tutulumu), beyin sapı ya da serebellar sendrom, serebral hemisferik sendrom (serebral hemisfer tutulumu) ile karşımıza gelebilir. Relaps ve remisyonla giden RRMS alt tipinde, 24 saatten uzun süren tekrarlayan epizodlar (relaps) görülür (45).

MS atağı, tipik olarak akut ya da subakut seyirli, günler ya da haftalar içinde giderek kötüleşen, genelde 2-3. haftada pik yapan, sonrasında tamamıyla iyileşme ya da kısmi iyileşme izlenen epizodlarla karakterizedir (46).

MSBase kohortunda, ilk atak özellikleri incelendiğinde hastaların %46'sında hastalığın duysal bulgularla başladığı gösterilmiştir (47).

Somatosensoriyel bulgular genellikle parestezi, Lhermitte bulgusu (boyun fleksiyonu sonrası omurgaya ve ekstremitelere yayılım gösteren elektriklenme), vibrasyon ve eklem pozisyon duyularının kaybı, ağrı duyusu ve dokunma duyusunda azalma şeklinde görülür (48).

Motor bulgular hastaların %30-40'ında başlangıç bulgusu olup, piramidal bulgular olan Babinski bulgusu, klonus varlığı ve reflekslerde artış ile birlikte parezi ve spastisite ile karakterizedir (49).

Beyin sapı ve serebellar bulgular ise, hastalık seyri boyunca MS'li hastaların yaklaşık %70'inde izlenmekte olup; göz hareketlerinde kısıtlılık, nistagmus, osilopsi, diplopi, ataksi ve dengesizlik, dismetri, disdiadokinezi, dizartri ve disfaji ile kendini göstermektedir (50). Diplopinin en sık nedeni olan internükleer oftalmopleji (İNO), lezyonla aynı taraftaki gözde içe bakışta (addüksiyonda) kısıtlılık ile birlikte karşı gözde abdüksiyon sırasında dışa vuran nistagmusla karakterizedir; konjuge bakışı sağlayan Medial Longitudinal Fasikulusun (MLF) tutulumuna bağlı ortaya çıkar (51).

ON ise, MS hastalarının yaklaşık %20'sinde başlangıç semptomu olabilir ve hastaların %50'si, hastalık seyri boyunca ON atağı geçirir (1,52). Optik nörit başlangıçlı MS hastalarının ilk gelişindeki en sık yakınması görme keskinliğinde

azalma olup (hastaların %96'sında); diskromatopsi ve retrobulber ağrı da 2. ve 3.sıklıktaki yakınmalarıdır. Hastaların %47'sinde bu bulguların 3'ünün de bir arada olduğu görülür (53).

Optik nörit ile ilişkilendirilen iki klasik fenomen vardır. Bunlardan ilki olan Pulfrich fenomeninde, görme düzleminde ileri geri sallanan bir nesne, dairesel hareket ediyormuş gibi algılanır. Uhthoff fenomeninde ise; fiziksel efor veya sıcak bir duş sonucunda vücut sıcaklığı arttığında, miyelin kılıfı hasar görmüş sinir liflerinde ileti bloğu oluşması sonucunda görme bozulur (5). Uhthoff fenomeni, MS'e özgüdür, ancak hastaların yalnızca yarısında ortaya çıkar (55).

MS'te yukarıda belirtilen özellikler tipik optik nörit özellikleri olup, atipik optik nörit diğer patolojileri işaret eder. MS'in optik nöriti ile uyumsuz özellikler arasında; ciddi görme kaybının olması (ışık algısının dahi olmaması), optik disk ve retinada hemorajiler, ciddi optik disk ödemi, makülada eksüdalar, ağrının eşlik etmemesi, üveit varlığı, bilateral vizyon kaybının olması ve kortikosteroide yanıtın az olması bulunmaktadır. Atipik optik nörit etyolojisinde sıklıkla Nöromiyelitis Optika (NMO), Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein İlişkili Hastalık (MOGAD), diğer inflamatuar, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar sorumlu tutulmaktadır (56).

Saatler veya günler içinde gelişen ağrılı göz hareketleri, renkli görme bozukluğu ve santral skotom ile seyreden görme kaybı varlığında, MS'e bağlı tipik ON tablosu düşünülmelidir. Tipik ON muayenesinde akut dönemde, Relatif Afferent Pupil Defekti (RAPD) ve normal bir optik disk görünümü (retrobulber nörit); kronik dönemde ise optik diskte solukluk ve optik atrofi görülür. Tanıda şüphe edilen durumlarda kranyal ve orbita MRG, Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP) ve Optik Koherans Tomografi (OCT) testlerinden yararlanılabilir (53).

Genitoüriner semptomlar arasında idrar yapma sıklığında artış, idrar kaçırma veya mesaneyi boşaltma güçlüğü yer alır (57).

Kognitif ve psikiyatrik bozukluklar MS hastalarında görülebilen diğer belirti ve bulgulardandır. Hastaların %40-70'inde, hastalığın erken aşamasından itibaren başlayan kognitif bozukluk eşlik eder. En sık etkilenen kognitif alanlar; öğrenme, bilgi işleme hızı, epizodik bellek, dikkat ve yürütücü fonksiyonlardır (58).

2.1.7. Tanı Kriterleri

MS tanısına yönelik ilk kriterler 1965'te Schumacher tarafından tanımlanmış olup; bu kriterlerde belli yaş aralığı (10-50 yaş), lezyonların mekanda ve zamanda yayılımı, başka bir ak madde hastalığı olmaması, atak ve progresyonla seyretmesi gibi hastalığa özgü klinik özelliklerin varlığında, yardımcı tanı yöntemleri kullanılmaksızın MS hastalığı tanımlanmıştır (59).

1983 yılında Poser tarafından laboratuvar verilerinin de tanıda kullanımına olanak sağlayan Poser tanı kriterleri yayınlanmıştır. BOS'ta OKB varlığı, MRG ve uyarılmış potansiyeller kriterlere dahil edilmiştir (60).

2001 yılında McDonald kriterleri olarak adlandırılan MRG bulgularının tanıya katkısının artırıldığı yeni kriterler yayınlanmış olup; bu kriterlerde uyarılmış potansiyellerden görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve OKB'ye ilaveten immünoglobulin G (IgG) indeksi destekleyici bulgular olarak yerini almıştır (61). 2005, 2010 ve 2017 yıllarında bu kriterler revize edilmiştir. 2017 McDonald kriterlerinde alanda ve zamanda yayılım esas alınmış olup; alanda yayılım için MS tipik tutulum bölgeleri olan periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord alanlarında en az 2'sinde 1 ve/veya daha fazla lezyon gösterilmesi gerekmektedir. MRG'de zamanda yayılımın karşılanması için ise çekilen MRG'de kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların bir arada bulunması veya takip MRG'de yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun gösterilmesi yeterlidir. Laboratuvar bulgularından ise BOS OKB pozitifliğinin gösterilmesi zamanda yayılımı karşılamaktadır. Daha önceden geçirilmiş atağa ya da o anki atağa dair objektif klinik ve paraklinik bulgular tanımlanmıştır. Paraklinik bulguların tanıya katkısı arttırılarak, daha erken, daha sensitif ve spesifik olarak tanı konulmasının önü açılmıştır. Mevcut ya da geçirilmiş atağa dair klinik ve paraklinik bulgular arasında; anormal nörolojik muayene bulguları, relatif afferent pupil defektinin (RAPD) varlığı, anormal VEP (VEP P100 latansının uzaması), anormal MRG bulguları, anormal BOS sonuçları ve anormal OCT bulguları yer almaktadır (62).

Son olarak McDonald kriterleri 2024 yılında revize edilmiş olup, 2024 Revize McDonald kriterlerinde , beyin /spinal kord lezyonlarına ilaveten optik sinir, mekanda yayılım kriterlerinde (DIS) 5.bölge olarak kabul edilerek, optik sinir etkileniminin MS

tanısındaki rolü arttırılmıştır. Bu etkilenimin MRG, VEP ya da OCT ile gösterilmesi, optik nöriti açıklayabilecek başka bir patolojinin yokluğu durumunda, optik siniri alanda yayılım kriterlerine dahil etmektedir. Bir ya da daha fazla kısa segment intrinsik optik sinir lezyonunun (kiazmal lezyon olmaması, perinörit ve longitudinal ekstensif lezyon olmaması durumunda) MRG ile gösterilmesi; VEP'te belirgin her iki göz değerleri arasında asimetri ya da p100 latansının normal üst limitin üzerinde saptanması; OCT'de ise peripapiller retina sinir lifi tabakası (pRNFL) ve Gangliyon Hücresi ve İç Plekiform Tabakası (GCIPL) kalınlığının iki gözde farklı bulunması ya da pRNFL veya GCIPL kalınlığının normal sınırların altında saptanması) optik sinir tutulumunun kanıtları arasında kabul edilmiştir (2).

Zamanda ve mekanda yayılım kriterlerinin sağlanması MS tanısı konulması için yeterlidir. 2024 McDonald kriterleri mekanda yayılım ölçütleri Şekil-1'de özetlenmiştir (Şekil-1).

Mekanda yayılım(DIS)

- Optik sinir, periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal

ve spinal kord bölgelerinin 5'inden en az 2'sinde MS uyumlu lezyon izlenmesi

- Progresif seyreden hastalarda 2 spinal kord lezyonunun varlığı
- DIS kriterleri sağlanıyorsa zamanda yayılımın (DIT) gösterilmesi

tanı için yeterlidir.

- DIS kriterlerine ilaveten BOS OKB/Kappa free light chain pozitifliği
- Klinik uyumlu hastada 5 bölgeden 4'ünde MS uyumlu lezyon gösterilmesi
- Tipik klinik prezantasyonların varlığında 1 bölgede lezyon izlenmesi durumunda; en az 6 santral ven bulgusu veya 1 paramagnetic rim lesion (PRL) ile birlikte zamanda yayılımın karşılanması veya BOS pozitifliği (OKB ve/veya kappa free light chain) ile de MS tanısı konulabilmektedir

Şekil-1: 2024 McDonald revize kriterlerinde mekanda yayılım ölçütleri (DIS)

2024 McDonald kriterlerinde kappa free light chain (kFLC) biyobelirteci, oligoklonal bantlara (OKB) alternatif olarak DIT kriterini karşılayacak bir seçenek olarak eklenmiştir.

Bununla birlikte yeni kriterler doğrultusunda zamanda yayılım (DIT) kriterlerinin karşılanması MS tanısı konulması için şart değildir.

Klinik izole sendrom terimi; hasta tarafından tariflenen semptom ve objektif muayene bulgularının olduğu, monofazik, akut ya da subakut gelişen, ateş ya da enfeksiyon eşlik etmeksizin en az 24 saat süren, MS tanısı için gerekli zamanda ve mekanda yayılım kriterleri karşılanmadığı durumda, demiyelinizasyon özelliklerini gösteren bir atağı tanımlamak için kullanılır. Hasta zamanda ve mekanda yayılım kriterlerini karşılıyorsa, bu atak MS hastalığının ilk atağı olarak kabul edilir.

Radyolojik izole sendrom terimi ise MS'in klinik bulguları olmaksızın, MRG'de MS'in mekanda yayılım kriterlerini sağlayan bulguları olan hastalar için tanımlanmıştır (62).

2.1.8. Optik Nörit Prezantasyonlarına Göre MS Alttipleri

a) Optik Nörit Başlangıçlı MS: 2017 revize McDonald kriterleri ışığında, optik nörit semptomu ile gelen hastada objektif klinik ve paraklinik bulguların varlığında; eğer hasta zamansal ve mekansal yayılım kriterlerini karşılıyor ise MS tanısı koyulmakta (optik nörit başlangıçlı MS); zamansal ve mekansal yayılım kriterlerini karşılamayan hastalar ise klinik izole sendrom olarak değerlendirilmektedir (KİS-optik nörit) (62).

Hastalık başlangıcında optik nörit atağı iyi bir prognostik faktör olarak tanımlanmakla birlikte, MS heterojen bir hastalık olduğu için, ON başlangıçlı MS hastaları dahi agresif bir hastalık seyrine sahip olabilirler (5,6).

b) Optikospinal MS: Optikospinal MS (OSMS) ya da diğer adıyla Asya tipi MS; ilk olarak Japon popülasyonunda tanımlanmış akut optik nörit ve transvers miyelit ataklarıyla karakterize relaps ve remisyonlarla giden bir MS alttipidir (63).

Meneguette ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, OSMS'de ON ataklarının, MS optik nöritiyle ile bazı ortak özellikler paylaştığı görülmüş olup; farklı olarak daha

sık rekürrens, vakaların yarısında her iki gözde de tutulum olması ve uzun dönemde sık rekürrense rağmen vizüel fonksiyonlarda prognozun iyi olduğu belirtilmiştir (64).

Japonya'da yürütülen klinik çalışmalar sonucunda, OSMS'in iki subtipi tanımlanmış olup; birisi Longitudinal Ekstensif Transvers Miyelit (LETM) ve Aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG) antikor pozitifliği ile karakterize ve daha kötü seyirli olup NMO ile ilişkili iken; diğeri kısa segment transvers miyelit ve AQP4-IgG antikor negatifliği ile karakterize olup MS ile ilişkilidir ve daha iyi prognoza sahiptir (56-57).

NMO hastalığı ve ilişkili antikor tanınmadan önce optikospinal MS olarak tanımlanan antitenin, Aquaporin-4 IgG antikorunun keşfi sonrasında hastaların %50'sinde pozitif saptanması üzerine; bu hastaların bir kısmının NMO hastalığı spektrumunun bir parçası olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte NMO ve OSMS hastalarının sitokin seviyelerindeki farklılıkları gösteren çalışmalar ile AQP4-IgG antikoru negatif OSMS'nin NMO'nun bir varyantı olmadığı, MS spektrumu içinde yer aldığı görüşü hakim olmuştur. Randomize çift kör bir çalışmada İnterferon-1b'nin OSMS ve MS'te benzer etkinliklerinin gösterilmesi, NMO hastalarında ise tam tersine klinik kötüleşmeye yol açması, OSMS'in MS spektrumu içinde yer aldığı görüşünü desteklemektedir (67).

c) Optik Nörit Geçirmemiş MS hastaları: MS hastalarının %50'sinin hastalık sürecinde klinik olarak optik nörit atağı geçirmedikleri gösterilmiştir (1,52). Bununla birlikte bu hastalarda yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollere kıyasla; yüksek kontrastlı görme keskinliği tam olsa dahi düşük kontrastlı görme keskinliğinde azalma saptanmıştır (68). Dolayısıyla akut klinik ON öyküsü olmayan MS hastaları dahi vizüel disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir.

OCT'de retinal sinir lifi tabakası kalınlığı klinik ON öyküsü olmayan gözde; ON öyküsü olan göze göre daha fazla saptanmakla birlikte; sağlıklı kontrollere oranla daha düşüktür (69,70).

2.1.9. MS Tanı Yöntemleri

BOS analizi, MS hastalarında hem ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların dışlanmasına yardımcı olur, hem de 2017 McDonald kriterlerine göre klinik izole sendromlu hastalarda intratekal IgG sentezinin gösterilmesi (OKB pozitifliği), MS tanısının konulabilmesi açısından önem arz eder. OKB varlığı; santral sinir sisteminde humoral immün sistemin aktivasyonuna bağlı intratekal IgG sentezinin kanıtı olmakla birlikte, MS'ye spesifik değildir. Değerlendirilmesinde izoelektrik fokuslama yöntemi kullanılmakta olup, serum ve BOS'ta elde edilen bantlar 5 farklı şekilde tiplendirilir:

Tip 1: Serum ve BOS'ta OKB saptanmaması durumudur. Normal bireylerde görülen patterndir.

Tip 2: BOS'ta OKB saptanırken serumda bulunmaması durumudur. MS'e özgüdür.

Tip 3: Hem serum hem BOS'ta OKB bulunur, BOS'taki bazı bantlar serumda da mevcuttur. MS'te görülebilmekle birlikte sistemik hastalıklarda da saptanan patterndir.

Tip 4: Hem serum hem BOS'ta birebir aynı OKB'ler mevcuttur.

Tip 5: Serum ve BOS'ta monoklonal bantlar izlenir.

MS hastalarında OKB pozitifliği (Tip 2 ya da Tip 3 pattern) %95 oranlarında izlenmektedir (71).

IgG indeksi ise; intratekal sentezi oldukça az olup, daha çok kan beyin bariyeri hasarı sonucu periferden BOS'a geçen IgG'nin, serum IgG düzeyine oranını değerlendirir. (BOS IgG / serum IgG) / (BOS albümin/serum albümin) formülü ile hesaplanır. IgG indeksi inflamatuar hadiselerde yükselir (0,7'nin üstü) (72).

2.1.10. Görüntüleme Teknikleri

a) Manyetik Rezonans Görüntüleme: 1980'li yıllarda MS tanısında lezyon aktivitesini ve yükünü göstermek için kullanılmaya başlayan MRG, günümüzde MS hastalarının tanı ve takibinde kullanılan en önemli teknik haline gelmiştir. Konvansiyonel ve ileri görüntüleme teknikleri olarak ikiye ayrılır. Konvansiyonel

MRG genellikle kolay ulaşılabilir, tanımlanmış ve yüksek oranda standardize edilmiş MRG protokollerinden oluşur, ilk olarak 2001 yılında tanı kriterlerine dahil edilmiştir (61). Beyin ve spinal kord görüntülemesinde rutinde kullanımı önerilen sekanslar, T2 ağırlıklı "Fluid Attenuated Inversion Recovery" (FLAIR), "Short Tau Inversion Recovery" (STIR) ve post kontrast T1 ağırlıklı sekanslar olup; yüksek tanısal sensitiviteye rağmen, spesifitesi düşüktür (73).

Tek atak olması durumunda, MRG'de zamanda yayılımın gösterilmesi ile hastalara MS tanısı konulabilmektedir.

Tipik MS lezyonu; T2 ağırlıklı sekanslarda (T2, T2 FLAIR) izlenen yuvarlak ya da ovoid şekilli, çapı 3 mm ile birkaç santimetre arasında değişebilen, fokal hiperintensitedir. Hastalığın erken evrelerinde her iki hemisferde asimetrik dağılım gösterir; lezyonlar herhangi bir santral sinir sistemi bölgesinde olabilmekle birlikte, en sık tutulan bölgeler arasında periventriküler ve jukstakortikal ak madde, korpus kallozum, infratentoryal bölge (özellikle pons ve serebellum) ve spinal kord (özellikle servikal segment) sayılabilir (74).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, MS tanısında alanda ve zamanda yayılımın gösterilmesinde önemli bir yer tutar. 2024 McDonald kriterlerine göre; periventriküler, jukstakortikal/kortikal, infratentoryal, spinal kord ve optik sinir bölgelerinden en az ikisinde birer lezyon bulunması, mekanda yayılım kriterini karşılar. Zamanda yayılım için ise, takip MRG'de yeni T2 lezyonlarının saptanması veya herhangi bir zamanda yapılan MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların eşzamanlı olarak gösterilmesi gerekmektedir (62).

MS lezyonunda akut fazda izlenen kontrast tutulumu, kan beyin bariyeri bozukluğuna işaret eder; erken subakut fazda ise inflamasyonun gerilemesine bağlı olarak T2 lezyon boyutu ve dansitesinde azalma görülür. Bunu izleyen geç subakut evrede, 3-5 ay süresince noninflamatuar süreçler olan dejenerasyon ve gliozise bağlı küçülme devam eder (75). Bu evrede lezyonun karakteristiği dejenerasyon ile rejenerasyon arasındaki dengeye bağlıdır. Bu dengenin dejenerasyon yönüne kayması progresif hastalık göstergesidir (76).

T2 sekansında izlenen hiperintensiteye karşılık, T1 sekansında izlenen hipointensiteler, yani kara delikler, ödem ya da aksonal kaybın işaretçisidir. Akut olarak kontrast tutulumu ile birlikte izlenebilirken (geçici kara delik); kontrast tutulumu geriledikten sonra kalıcı olabilir. Bu kalıcı kara delikler geri dönüşümsüz akson kaybının işaretçisidir (77).

b) Optik Koherans Tomografi (OCT): Optik Koherans Tomografi (OCT) retina tabakalarının vizüelize edilebildiği non-invazif bir görüntüleme tekniğidir. Retinanın yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleri aracılığıyla, farklı retina tabakalarının kalınlığı ölçülebilmektedir (78).

Retinal Sinir Lifi Tabakasının (RNFL) kalınlığı; anterior vizüel yolakta aksonal ve nöronal kaybın indirekt bir göstergesidir. RNFL kalınlığı MS hastalarında paraklinik bir parametre olarak objektif bulgu vermektedir (79).

Akut optik nörit hastalarında; RNFL kalınlığında azalma optik nörit sonrasında 2.-4. aydan itibaren gösterilebilmektedir.

Akut evrede ise fundoskopik muayenede optik disk ödemi saptanmamasına rağmen, retrobulber optik nöritlerde dahi OCT'de retinal tabakada hafif bir kalınlaşma gösterilebilir (70). Klinik başlangıcı zamanı ile OCT arasındaki geçen süre, RNFL kalınlığını değerlendirmede göz önünde tutulmalıdır.

Birçok çalışmada peripapiller RNFL (pRNFL) kalınlığındaki incelme yalnızca optik nörit geçiren gözde değil, etkilenmemiş taraftaki gözde de (asemptomatik) gösterilmiş; hatta klinik olarak hiç optik nörit atak öyküsü olmayan MS hastalarında dahi raporlanmıştır (57, 68-69).

c)Görsel Uyarılmış Potansiyeller(VEP): VEP, bir göze verilen optik uyaranın oksipital korteks üzerinden kayıtlanması prensibi ile çalışılır. Uyaran flaş veya dama tahtası şeklinde siyah beyaz karelerden oluşur. Uyarım ile iki negatif dalga (N75, N145) ve bir pozitif dalga (P100) potansiyeli izlenir.

P100 dalgasının tepe latansı VEP latansı olarak kabul edilir ve genelde 115 milisaniye altı normal olarak kabul edilmekle birlikte, her laboratuvarın kendi referans değeri mevcuttur (82).

Sağlıklı kontrollerde ortalama P100 latansı sol gözde 104,6 ± 3,4 ms; sağ gözde 104,1 ± 3,4 ms; ortalama amplitüd ise sırasıyla 9,8 ± 4,7 μV ve 10,3 ± 5,4 μV olarak saptanmıştır (83).

VEP, vizüel yolak etkileniminin varlığını ve subklinik asemptomatik etkilenimi göstermek amacıyla da kullanılabilir. Dalga morfolojisi bozulmaksızın uzamış latans, demiyelinizan sürecin bir kanıtı olarak gösterilmiştir (84-86).

Optik nörit başlangıçlı MS hastalarında, 120 ms üzerinde uzamış VEP latansları hastaların %81'inde saptanmıştır (53).

2014 yılında yapılan bir çalışmada, VEP latansında sağlıklı kontrollere kıyasla uzama, optik nörit öyküsü olmayan MS hastalarında da saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde optik trakt lezyonu izlenmemekle birlikte, %7'sinde optik radyasyonda lezyon varlığı gösterilmiştir. Klinik ON öyküsü olmayan MS hastalarında; DTG'de saptanan optik radyasyondaki retrogeniküler demiyelinizan lezyonların bu uzamadan sorumlu olduğu öne sürülmüş, VEP latansındaki uzama ile lezyon yükü arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (87).

ON öyküsü olan hastalarda VEP'in sensitivitesi %20-50 oranlarında saptanmıştır (88,89). Sensitivitesi testin uygulama zamanına göre değişmektedir, ON semptom başlangıcından sonraki 6 ay içinde VEP yapılan hastalardaki sensitivite %90 oranındadır. Relaps sonrası 2 yıldan daha fazla süre geçen hasta grubunda ise bu oran giderek düşmekte olup, %70'lerdedir (90). VEP'in, MS optik nöriti için sensitivitesi %85 olup, hastalık süresi ve hastalığın seyri önemli rol oynamaktadır (84); progresif MS'lerde %90 sensitivite oranları bulunmuştur (91). Bununla birlikte normal VEP sonucunun optik sinirde lezyon varlığını dışlamayacağı da akılda tutulmalıdır, belirgin bir latans uzaması yapmayan küçük longitudinal bir lezyon ya da parsiyel retrokiazmal lezyon buna rağmen mevcut olabilir (84).

2.1.11. İleri MRG Görüntüleme Teknikleri

a) Beyin Morfometrisi: Beyin morfometrisi; yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı 3 boyutlu (3D) MRG kullanılarak tüm beyin, beyaz, gri cevher ve bölgesel gri cevher hacimlerinin ölçümünü kapsar (92).

EDSS ile gri madde volümü ve kortikal kalınlık arasında korelasyon izlenen beyin bölgeleri presantral, medial ve superior frontal korteksler, singulat, insula, talamus, putamen ve serebellumdur (93–95).

"No evidence of disease activity" (NEDA-4) kriterlerine beyin atrofisinin de eklenmesi ile, beyin atrofisinin kantitatif ölçümü hastaların değerlendirilmesinde önem kazanmıştır (96).

Kortikal kalınlık ölçümü, kafa boyutundan bağımsız bir parametre olması ve karşılık gelen volümetrik ölçümlerle daha az korelasyon göstermesi sebebiyle ideal bir kantitatif parametredir (97). Ortalama kortikal kalınlık MS hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuş olup; kortikal kalınlıkta azalma klinik dizabilite, T1 ve T2 lezyon yükü ile korele bulunmuştur (98).

Motor semptomların şiddeti, presantral girus kortikal kalınlığı ile; vizüel semptomların şiddeti ise oksipital korteks kalınlığı ile korele saptanmıştır (99).

MS hastalarında pRNFL kalınlığındaki azalmanın, vizüel korteks atrofisi ve optik radyasyondaki lezyon yükü ile ilişkisi gösterilmiştir. Oksipital korteks hacmindeki 1 cm^3'lük azalma, pRNFL'de 6 mikrometrelik (µm) azalmaya işaret etmektedir (4).

MS hastalarında, vizüel yolakta her iki yöne (anterograd/retrograd) doğru ilerleyen, transsinaptik aksonal dejenerasyon tanımlanmıştır. Akson ve nöronların dejenerasyonu hem anterograd yönde (vizüel kortekse doğru) hem de retrograd yönde (retinaya doğru) yayılmaktadır. MS ON hastalarında optik radyasyon bütünlüğünde azalma gösterilmiş olup; anterograd transsinaptik dejenerasyon kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, optik radyasyondaki dejenerasyona rağmen; MS ON hastalarında pRNFL ve Gangliyon Hücresi ve İç Pleksiform Tabakası (GCIPL) tabakalarının kalınlığında azalma, hiç ON geçirmeyen MS hastaları ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla saptanmıştır. Optik nörit atakları, yalnızca optik radyasyondaki anterograd dejenerasyonla ilişkili olmayıp; optik sinir ve retinal tabakaların retrograd dejenerasyonuyla da ilişkilidir. MS ON varlığı, retinal tabakalarda retrograd dejenerasyona bağlı atrofiyle ilişkilendirilmekle birlikte; ON geçirmeyen MS hastalarında da önemli ölçüde retinal atrofi izlenmiştir. Optik sinirde

lezyon öyküsü bulunmayan bu hastalarda da retinal kalınlık azalmasının saptanması; optik radyasyondaki lokal lezyonlara bağlı gelişen retrograd transsinaptik dejenerasyonun bir sonucudur. 222 hastanın dahil edildiği çalışmada ON geçiren hasta grubunda, ganglion hücre iç pleksiform tabaka kalınlığında azalma, primer vizüel korteks kalınlığında azalma ile ilişkilendirilmiştir (100).

Başka bir çalışmada, optik nörit geçiren hasta grubunda optik radyasyon ve vizüel kortekste, protonların sinyalini ölçerek dokunun mikroyapısı hakkında bilgi veren Manyetizasyon Transfer Görüntüleme tekniği ile ON atakları sonrası etkilenim gösterilmiştir (101,102).

Tanı anında çekilen bazal MRG'nin prognostik rolüne dair yapılan bir çalışmada; bazal MRG'de saptanan gri madde hacimlerinin, hastanın 13 yıl sonraki EDSS'sini öngörebildiği gösterilmiştir (103).

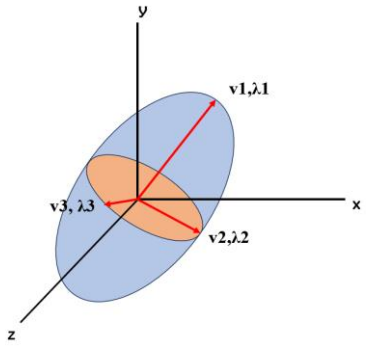
b) Difuzyon Tensör Görüntüleme: Konvansiyonel MRG, günümüzde MS'in tanısı ve takibinde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. Makroskobik lezyonları göstermek açısından oldukça hassas olmasına rağmen, normal görünen ak maddedeki "Normal Appearing White Matter" (NAWM) gizli mikroskobik değişiklikleri göstermek açısından yetersiz kalmaktadır. Bu durumda faydalanılabilecek ileri görüntüleme tekniklerinden bir tanesi DTG'dir. DTG, serbest protonların difüzyon hareketini ölçerek beynin ak madde yolaklarının yerini, yönünü ve anizotropisini saptamamızı sağlayan ileri MRG inceleme yöntemidir (104).

DTG, beyaz cevherde difüzyonun anizotropisini ölçer. Brown tarafından keşfedilmiş olan moleküler difüzyon, moleküllerin 3 boyutlu ortamda gerçekleştirdiği serbest hareket olarak tanımlanmıştır (105). İdeal bir ortamda bu difüzyon hareketi her yöne eşit olacak şekilde gerçekleştiğinde, buna "izotropik difüzyon" adı verilir, tüm yönlere doğru difüzyon vektörleri eşittir. Gri cevher ve BOS'ta, su moleküllerinin izotropik hareket ettiği kabul edilir. Su protonlarının yaptığı bu Brownian hareketin üç yönündeki bileşenlerinden bir ya da daha fazlasının, dokudaki bazı anatomik veya fizyolojik engeller nedeniyle sınırlanması durumunda "anizotropik difüzyon" meydana gelir. Su molekülleri belirli bir yönde ilerleyip, diğer yönlere hareket kısıtlandıkça anizotropi artar. Örneğin ak maddedeki difüzyon, aksonların uzunlamasına ekseninde ilerlediği için anizotropik bir özellik gösterir (106).

Anizotropi, Brownian hareketin yön bağımlı değişikliğine verilen addır. Ak madde yolaklarının yönelimi anizotropiye sebep olur. Serbest protonlar, hareket yönüne dik aksonların arasından geçerlerken yavaşlar. Bu sebeple ak madde yolaklarına paralel yöndeki difüzyon hızı maksimum olup, onlara dik yöndeki difüzyon hızı minimum olur. Aksonların yoğunluğu ve akson çapı da o dokudaki difüzyonu etkileyen diğer faktörlerdendir. Aksona paralel yönde gerçekleşen difüzyon aksiyal difüzyon olarak, aksona dik yöndeki difüzyon radyal difüzyon olarak tanımlanır. Sağlam aksonda aksiyal difüzyon, radyal difüzyona oranla daha fazladır (107). Aksonal membranın bütünlüğü bozulduğu durumlarda radyal difüzyon artar iken, aksiyal difüzyon azalmakta ve bunun sonucunda fraksiyonel anizotropide azalma meydana gelir. Bu aksonal hasarı in vivo olarak göstermemize olanak sağlar.

Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemede (DWI) her bir vokseldeki difüzyon sadece tek bir ADC ile karakterize edilmekte iken; DTG'de intravoksel difüzyon üç, altı veya daha fazla gradyan yönü boyunca ölçülür. Ölçülen değerler ve yönleri özvektör ve özdeğer olarak adlandırılır. Difüzyonun maksimum büyüklükte olduğu yönü belirten vektör, ana özvektör olarak adlandırılır. Normal ak maddede difüzyon anizotropisi yüksektir; çünkü sinir lifi yolakların yönüne paralel olan difüzyon en büyüktür. Bu nedenle, ana özvektör, sinir lifi yolağının yönünü belirler. Difüzyon tensör görüntüleri, ana özvektörlerin haritaları olarak gösterilebilir ve bu da beyaz cevher yolağının yönünü gösterir. Sinir lifi traktında MS, travma ya da gliozis gibi herhangi bir hastalığa bağlı kesinti, anizotropide azalma ile sonuçlanacak; ak madde yolağındaki hasarı ortaya koyacaktır. Bu sayede DTG, konvansiyonel MRG'de normal gözüken dejenere olmuş ak madde yolaklarını göstermemizi sağlar (108).

Anizotropik difüzyonun olduğu ak maddede difüzyon tensör, major aksı maksimum difüzyon yönünde olan bir elipsoid yapı olarak düşünülebilir.Bu elipsoid 3 ana eksenden oluşur. Suyun en çok yayıldığı ana eksen, ikinci eksen ve suyun en az yayıldığı kısa eksendir. Bunlar elipsin oryantasyonunu belirleyen 3 özvektördür. Aksların uzunluğu yani difüzyon miktarının büyüklüğü ise üç "özdeğer" ($\lambda 1$, $\lambda 2$, $\lambda 3$) ile ifade edilir. Böylece bu 6 parametre ile, her imaj pikselinde difüzyon elipsoidinin yönü ve oryantasyonu belirlenerek farklı uzaysal yönlerde difüzyon ölçülür (Şekil-2).



Şekil-2: Difüzyon tensör elipsoidinde özvektör ve özdeğerler

Difüzyon tensör görüntülemeden elde edilen verilerden biri olan fraksiyonel anizotropi (FA), trakt ile aynı yönde ilerleyen su difüzyon hareketinin toplam büyüklüğünü anlamımızı sağlar. FA, dokunun genel anizotropi ölçüsüdür ve 0 ila 1 arasında değerlere sahiptir. FA değerinin yüksek olması ak madde bütünlüğünün korunduğunu gösterirken; FA değerinin azalması ak madde bütünlüğünün bozulduğunun işaretçisidir (109,110).

Ortalama difüzivite (MD) ise su moleküllerinin her yöndeki ortalama difüzyon büyüklüğünün göstergesidir. Yüksek MD değeri, su moleküllerinin daha serbest hareket ettiği anlamına gelir. Bu durum, genellikle doku hasarının, dejenerasyonun veya hücre yapısının bozulmasının bir göstergesi olabilir (109).

Ak madde bütünlüğünün bozulmasına bağlı aksonal membran geçirgenliğinin değişmesi, ortalama moleküler hareketin göstergesi olan MD artışı ve difüzyonun yön egemenliğinin göstergesi olan FA azalması ile sonuçlanır (111).

Optik sinir DTG ile görüntülenmeye oldukça elverişli bir yapı olmakla birlikte; kısıtlılıklardan biri, optik sinir etrafındaki BOS, yağ dokusu ve eş zamanlı göz hareketlerinden kaynaklanan artefaktların varlığıdır.

Kolbe ve arkadaşları, azalmış FA ve volümetrik ölçümlerle hesaplanan optik sinir hacminin, tek taraflı optik nörit sonrası 4 yıl boyunca görsel disfonksiyonun bağımsız belirleyicileri olduğunu göstermiştir (112).

DTG, aynı zamanda MS lezyonlarındaki ak madde hasarı ve NAWM'deki hasarı göstermede sensitif bir yöntem olup; ON geçiren hastalarda optik sinir ve optik radyasyondaki ak madde hasarını göstermede kullanılabileceği gösterilmiştir (113-115).

DTG prensibi, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından elle çizilmesi ile "Region of Interest" (ROI) bölgesinin incelenmesine dayanır. ROI yönteminde, ilgili sinir lifi yolu ya da beyaz cevher yapısındaki incelenecek alan araştırmacı tarafından manuel olarak çizilir, yalnızca belirlenen bölge çalışılır, diğer alanlar incelemenin dışında bırakılır. Bu yöntemin kısıtlılıkları arasında, alan çizimlerinin radyologlar arasında değişebilmesi ve aynı radyolog tarafından ayrı zamandaki çizimler arasındaki farklılıklardır (116).

2.1.12. Takipte Kullanılan Ölçekler

a) Expanded Disability Status Scale (EDSS): MS hastalarında dizabilitenin ölçümü için en yaygın kullanılan ölçek olup, skoru 0-10 arasında değişmektedir. 0 normal nörolojik muayene bulgularını yansıtır iken, 10 puan MS ilişkili ölüm anlamına gelir. Bu ölçek kapsamında vizüel, piramidal, sensoryal, serebellar, kognitif, barsak-mesane ve mental fonksiyonların değerlendirilmesi yapılır (117).

b) 9-Delikli Çivi Testi (9-HPT): 9-HPT, üst ekstremite (kol ve el) becerisini ölçmeyi sağlayan kantitatif bir değerlendirmedir. Hastadan, ayrı bir bölümde bulunan 9 çubuğu tek tek alıp deliklere mümkün olan en hızlı şekilde yerleştirmesi ve geri toplaması istenir, ne kadar sürede tamamladığı ölçülür. Dominant ve nondominant el, iki kez test edilir. Her el için ortalama değer kaydedilir. 1999 yılında, Cutter ve arkadaşları tarafından yayınlanan Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompoziti (MSFC) skorlamasında 25-adım yürüme testi ile birlikte yer verilmiştir (118). Hastanın bazal 9-HPT değerinde %20'lik artış, dizabilitede ilerlemenin göstergesi olarak gösterilmiştir (119).

c) 25-Adım Yürüme Testi (25-FWT): Hastanın 8 metrelik bir mesafeyi kat etme süresi ölçülür, test 2 defa tekrarlanır ve ortalaması alınır; ambulasyonu değerlendiren kantitatif bir testtir. 25-FWT'deki %20 ve daha fazla artış klinik kötüleşme açısından anlamlı kabul edilmektedir (120).

d) Kanıtlanmış Dizabilite Progresyonu (Confirmed Disability Progression-CDP): Bir MS hastasının belirli bir süre boyunca EDSS skorundaki artışın kalıcı hale gelmesi (en az 12 hafta geçmesine rağmen devam eden) durumunu tanımlar. Başlangıç EDSS skoru 0 olan hastalar için, bu artış en az 1,5 puan düzeyinde; başlangıç EDSS skoru 1-5,5 arasında olanlar için minimum 1 puan ve başlangıç EDSS'si 6 ve üstü olanlar için minimum 0,5 puanlık artış olmalıdır (121).

e) NEDA-3: NEDA-3 durumu; klinik relaps izlenmemesi, EDSS skoruna göre dizabilitede progresyon izlenmemesi ve radyolojik aktivite (yeni T2 lezyon / kontrastlanan lezyon) olmaması durumunda sağlanmaktadır (96).

2.1.13. MS Hastalığının Seyri

MS hastalığının seyrini, iki ayrı klinik fenomen olan relapslar ve hastalık progresyonu belirler. Relaps (atak); epizodik gerçekleşen, kendi kendini sınırlayan, akut, fokal inflamasyonun klinik yansımasıdır. Relaps ya yeni gelişen fokal inflamatuar lezyon ya da eski lezyonun reaktivasyonu ile ilişkilidir. Birkaç saat ve gün içinde gelişen ataklar, haftalar/aylar sonunda kısmi ya da tam olarak iyileşme özelliği gösterir. Atak tanımı yapılabilmesi için yeni gelişen semptomların en az 24 saat devam etmesi gereklidir. Relaps başlangıcından sonraki 1 ay içinde gelişen nörolojik semptomlar yeni bir atak kabul edilmez, o atakla ilişkilendirilir (61).

Kısa süreli egzersiz ve ateşle ilişkili semptomların kötüleşmesi oldukça sıktır. Bu paroksismal semptomlar MSS'de yeni gelişen inflamatuar aktivite ile ilişkili değildir. Bu geçici semptomlar, artan vücut sıcaklığına bağlı demiyelinize liflerde geçici ileti blokajına bağlı oluşur.

Progresyon ise, en az 6 aylık periyot sonunda devam eden nörolojik kötüleşmeyi tanımlamak için kullanılır (61). Progresyon bir kere başladıktan sonra, aralarda küçük iyileşmeler ve plato dönemleri olmakla birlikte hastalık seyri boyunca devam eder. Progresyon, MSS'deki progresif ve difüz dejenerasyonun klinik göstergesidir, genelde hastalığın ileri evrelerinde görülür.

Hastalık sürecinde, erken dönemde relapslar ve geç dönemde progresyon görülmesi MS hastalığının 2 fazdan oluştuğunu gösterir niteliktedir: Relapslar arasında klinik kötüleşmenin izlenmediği, relaps ve remisyonla giden faz; relaps olmaksızın

hastanın kötüleştiği progresif faz. %40 hastada progresif fazda relapslar da kötüleşmeye eşlik eder (122).

Farklı hastalık patternlerini tanımlamak amacıyla MS'in 4 farklı alttipi tanımlanmıştır:

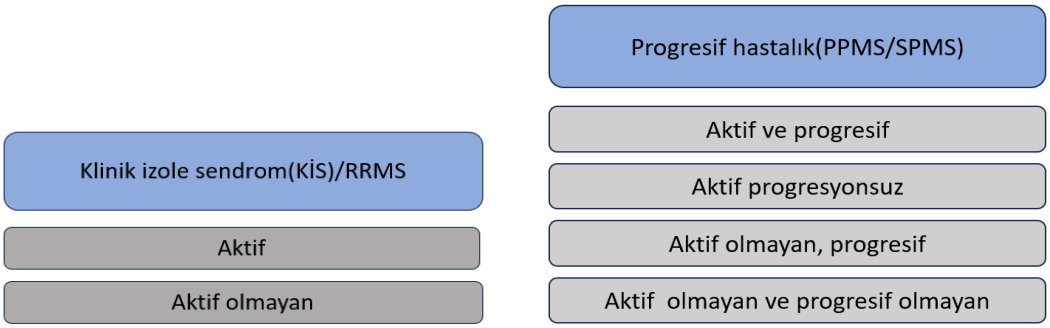
1-Relaps ve Remisyonla Seyreden MS (RRMS): Semptom ve bulguların tamamen ya da sekel ile iyileştiği relapslar ve relapslar arasında hastalık progresyonun izlenmediği remisyon ile karakterize alttiptir.

2-Sekonder Progresif MS (SPMS): Başlangıçta relaps ve remisyonla seyreden klinik tablonun devamında, ataktan bağımsız ve geri dönüşümsüz yeti kaybının görüldüğü klinik seyirdir.

3-Primer Progresif MS (PPMS): Hastalık başlangıcından itibaren, aralıklı plato dönemleri ve hafif iyileşmelere rağmen, yeti kaybının izlendiği MS formudur.

4-Progresif Relapsing MS (PRMS): Tam ya da kısmi iyileşen belirgin atak dönemlerinin olduğu, başlangıçtan itibaren ataklar arasındaki dönemde de devam eden progresyonun görüldüğü alttiptir (123).

2013 yılında bu sınıflama, hastalık aktivitesi (klinik relaps oranı ve görüntüleme bulguları) ve hastalık progresyonu da değerlendirmeye katılarak gözden geçirilmiş ve revize edilmiştir (Lublin sınıflaması) (124). Hastalık aktivitesi klinik atak ve/veya MRG'de gadolinyum tutan lezyonlar ve/veya yeni/boyutu artmış lezyonlar olarak tanımlanmakta olup; progresyon ise yılda en az 1 kez yapılan değerlendirmede ölçülen dizabilite artışı olarak tanımlanmıştır. KİS ve RRMS grubunda 2 alt tip; PPMS ve SPMS grubunda 4 alt tip tanımlanmıştır (Şekil-3).



Şekil-3: Lublin sınıflamasına göre KİS ve RRMS grubunun alttipleri

2.1.14. Biyobelirteçler

MS hastalığının seyri hastalar arasında oldukça değişken olup, tanı anında kötü seyirli olacak olguların ayırt edilmesi ve tedaviye yanıtın takibinde bazı biyobelirteçler tanımlanmıştır (125).

Aksonal hasarı gösteren biyobelirteçler: Nörofilament hafif zincir (NFL), Tau proteini, Amiloid prekürsör protein

İnflamatuar biyobelirteçler: Kappa-free light chain (KFLC), Heat Shock protein (HSP 70-90), Kitinaz-3 benzeri protein 1 (CHI3L1)

Nöronal Hasarı Gösteren Biyobelirteçler: Protein 14-3-3, Nöron Spesifik Enolaz

Glial Disfonksiyonu Gösteren Biyobelirteçler: Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP), S100β proteini, nitrik oksit

Demiyelinizasyonu Gösteren Biyobelirteçler: Myelin Bazik Proteini

a) Nörofilament Hafif Zincir(NfL): Nörofilamentler; nöron hücre iskeletinin major yapıtaşlarından olup, nöron yapısı, şekli ve aksonal kalibreyi korumakta görevlidirler. Üç alt birimden oluşur: Nörofilament hafif zincir (NfL), Nörofilament orta zincir (NfM) ve Nörofilament ağır zincir (NfH). Aksonal hasar sonucu, hücre iskeletinin parçası olan NfL BOS'a ve seruma salınır, dolayısıyla aksonal kaybın bir işaretçisidir (126).

Hastaların serum NfL değerleri, BOS NfL değerleri ile pozitif korelasyon göstermekte olup, BOS'ta seruma kıyasla 42 kat daha yüksektir. Relaps sırasında hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla BOS NfL düzeylerinde artış izlenmiştir. NfL seviyelerini etkileyen diğer bir parametre yaş olup, ilerleyen yaşla birlikte gelişen nörodejenerasyona bağlı düzeylerinde artış saptanmıştır (127). Vücut kitle indeksi ve kan volümünde artış ise, NfL seviyelerinde düşüş ile ilişkilendirilmiştir (128).

MS hastalarının hastalık modifiye edici tedaviler sonrasında serum NfL düzeylerinde azalma saptanmıştır (127). Yüksek etkinlik gösteren tedavilerde bu azalma daha belirgindir. Aynı zamanda NfL düzeyleri T2 lezyon volümüyle ilişkili bulunmuştur (129). NfL düzeyleri ile MRG'de saptanan aktif lezyon sayısının ilişkili olduğu gösterilmiştir (130). Başka bir çalışmada ise yüksek NfL seviyelerinin, hastada 1 yıllık takip sürecinde kontrastlanan lezyon ve yeni T2 lezyonlarını öngördüğü saptanmıştır (131).

Tanı anında alınan bazal serum NfL seviyeleri yüksek olan hastalarda, 5 yıllık takip sonunda daha fazla beyin ve spinal kord atrofisi geliştiği gösterilmiştir (132).

NfL seviyeleri ile ON geçirmemiş gözde OCT'de saptanan retinal sinir lifi tabakası kalınlığında azalma arasında ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada ON geçiren gözde OCT sonuçları ile NfL seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır; bu durum MS ilişkili ON kaynaklı fokal aksonal hasarın, OCT ölçümlerinin global nörodejeneratif durumu yansıtabilme kapasitesini azalttığı hipotezini güçlendirmektedir (133). MS ON varlığı durumunda, OCT ölçümleri ve gri madde hacmi arasındaki korelasyon ortadan kalkmakta; optik sinirdeki fokal aksonal kaybın, beyin ve retinal nörodejenerasyon arasındaki ilişkiyi ortadan kaldırdığı düşünülmektedir (134).

MS başlangıcında ölçülen serum NfL düzeylerinin hastalık prognozunu öngörmedeki rolünü inceleyen çalışmada, 15 yıllık takip sonucunda, başlangıçta serum NfL düzeyi yüksek olan hastaların EDSS ≥ 4 dizabilite skoruna ulaşma oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Progresif seyir gösterenlerde daha yüksek NfL düzeyleri görülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (135).

BOS NfL seviyelerinin, hastaların 2 yıllık takip süresinde hastalık aktivitesini öngörebildiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada, KİS hastaların BOS NfL seviyelerinin, KİS'ten MS'e dönüşüm için prognostik değer taşıdığı ileri sürülmüş; aynı zamanda uzun dönem takipte Multipl Skleroz Şiddeti Skoru (MSSS) ile korelasyon gösterdiği ve tedavi ile NfL düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (136).

b) RUNX1: RUNX1 proteini, miyeloid kökenli baskılayıcı hücrelerin farklılaşmasında ve immün baskılayıcı fonksiyonlarını kazanmasında, bu sayede T-hücre aracılı inflamasyonun baskılanmasında görevlidir (137). Miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler, immünsupresif fonksiyonlarını immünmodülatör ve antiinflamatuar sitokin olan İnterlökin-10 salınımını gerçekleştirerek sağlar (138). Ayrıca, RUNX1'in baskılanması ve aşırı ekspresyonunun etkisinin, sıçan modellerinde hem gen hem de protein düzeylerinde incelendiği çalışmalarda, RUNX1'in nöral kök hücrelerin mikrotübül ilişkili protein 2 (MAP2) pozitif nöronlara farklılaşmasını sağladığı gösterilmiştir (139). MAP2 pozitif nöronlar, daha fazla sayıda nörit ve dallanma noktasına sahip olup, bu nöronların rejenerasyon yeteneği daha fazladır (140).

RUNX1, sinir büyüme faktörü (NGF) ve tirozin kinaz A aktivitesini düzenleyerek nöral hücre büyümesini regüle etmektedir (141). Sinir büyüme faktörü, tirozin kinaz A reseptörlerine bağlanarak; santral ve periferik sinir sisteminde nöronların farklılaşma, hayatta kalma ve büyümesinde görevlidir (142). Tirozin kinaz A aracılığıyla ise bazı yolaklar aktive edilir: Ras-mitojenle aktive olan protein kinaz, fosfatidilinozitol-3 kinaz, fosfolipaz C ve ekstraselüler sinyal ile düzenlenen kinaz. Bu yolakların MS gelişimde rol oynadığı gösterilmiştir (143).

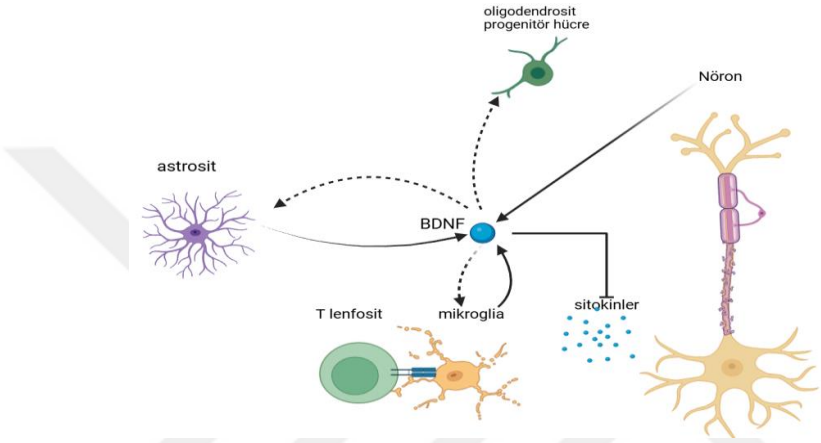
NGF, nöroprotektif etkisini diğer bir nörotrofin olan ve miyelinizasyon sürecinde rol oynayan BDNF'nin sentezini uyararak sağlar (144).

c) BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), RUNX1 proteini tarafından salınımı uyarılan, nörotrofin ailesinin bir üyesi olup; MSS'de nöronların hayatta kalmasında, farklılaşmasında, büyümesinde ve fonksiyonlarında görevlidir. BDNF'nin presinaptik nörotransmitter salınımını arttırdığı ve sinaptik plastisiteyi hızlandırdığı bilinmektedir (145).

Özellikle hipokampüs, korteks, amigdala, striatum ve serebellum bölgelerindeki nöronlar BDNF'nin ana kaynağı olup, bağışıklık sisteminin diğer hücrelerinden (mikroglia, astrosit, endotel hücreleri ve megakaryositler) de salınmaktadır (146). Periferik kandaki BDNF, hem periferik hem serebral üretim merkezlerinden köken alır; çünkü kan beyin bariyeri her iki yönde de geçirgendir.

Kandaki BDNF seviyelerinin, beyindeki BDNF seviyelerini güvenilir olarak yansıttığı düşünülmektedir (147).

BDNF; hedgehog ve eritropoetin sinyal yolakları aracılığıyla inflamatuar aktiviteyi azaltmaktadır. Aynı zamanda siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu ve mikrogliadan salınan proinflamatuar sitokinleri azaltarak, inflamatuar yanıtı baskılamaktadır (148). Oligodendrosit prekürsor hücrelerin, matür oligodendrositlere dönüşümünü sağlayarak miyelin rejenerasyonunda rol oynar (Şekil-4).



Şekil-4: Nöronlardan salınan BDNF'nin astrositle karşılıklı etkileşimi, proinflamatuar sitokinlerin üretiminin inhibisyonu, oligodendrosit prekürsörlerin uyarılması ile matür oligodendrositlere dönüşümün indüklenmesi

d) Nörogranin (NRGN): Korteks, hipokampüs ve amigdaladaki eksitatör nöronlarda bulunan, nörona özgü postsinaptik bir protein olan nörogranin; kalsiyum-kalmodulin sinyal yolu aracılığıyla sinaptik rejenerasyonun sağlanmasında ve plastisitede rol almaktadır (149). Aynı zamanda bu yolağın hafıza oluşumunda rol oynayan uzun süreli potansiyasyon sürecinde rol oynadığı düşünülmektedir. Nörogranin "knock-out" farelerde, spasyal ve emosyonel öğrenme ile birlikte uzun süreli potansiyasyonun bozulmasına bağlı dezoryantasyon gözlenmiştir (150).

Hastalık süresi daha uzun olan ve beyin atrofisi daha fazla olan hastalarda, BOS'ta azalmış nörogranin seviyeleri saptanmıştır. Yine aynı çalışma, BOS nörogranin seviyelerinin son 30 gündeki ataktan etkilenmediğini göstermiştir. MS hastalarında düşük nörogranin seviyeleri kognitif disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (151).

Alzheimer patolojisi, nörograninin başlıca eksprese edildiği bölgeler olan hipokampüs, amigdala ve korteksi etkiler; sinaptik kayıp, nöron ölümü ve kognitif kayıp yaşanmadan önceki erken evrelerde başlar. Bu hastalarda nörogranin seviyelerinin özellikle frontal korteks ve hipokampüste azalması, postsinaptik bileşenlerin kaybına bağlıdır (152). Bu bölgelerde nörogranin miktarı azalırken, BOS'ta nörogranin konsantrasyonu sinaptik dejenerasyona bağlı olarak Alzheimer hastalarında artmış saptanmıştır (153).

MS'te rolü netleşmemekle birlikte BOS nörogranin ölçümünün, sinaptik dejenerasyonun göstergesi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmamıza hastanemiz Multipl Skleroz polikliniğinden RRMS tanısı ile takipli, Şubat 2025 - Ağustos 2025 tarihleri arasında polikliniğe kontrole gelen, 18-65 yaş arası, tanı anında alınan BOS ve serum örneklerinin saklanmasına onam vermiş olan; ON başlangıçlı MS grubunda 18 hasta ve ON geçirmemiş MS grubunda 15 hasta olmak üzere toplamda 33 hasta dahil edilmiştir.

1-ON başlangıçlı MS hastası: İlk atakta ON geçirmiş MS hastaları.

2-ON geçirmemiş MS hastası: Hastalık süreci boyunca hiç ON geçirmemiş hastalar.

Ayrıca, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikler gösteren 10 sağlıklı gönüllü de kontrol grubu olarak çalışmaya eklenmiştir. Sağlıklı kontrol grubu yalnızca serum biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılmasında kullanılmış; bu gruba MRG çekimi veya diğer klinik değerlendirmeler uygulanmamıştır.

Araştırmaya katılan tüm katılımcılara çalışmanın amacı, yöntemi ve olası riskleri hakkında bilgi verilmiş, gönüllü bilgilendirme ve aydınlatılmış onam formu okutulduktan sonra onamları alınmıştır (Ek-1, Ek-2, Ek-3).

Sağlıklı gönüllerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-65 yaş arası olması
2. Bilinen herhangi bir hastalığa sahip olmaması ve tedavi altında olmaması

Sağlıklı gönüllerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığında olmaması
2. Tanı konulmuş bir hastalığa sahip olması
3. İlaç kullanımı olması

ON başlangıçlı MS hasta grubunda gönüllülerin dahil edilme kriterleri

1. 18-65 yaş aralığında olması,
2. MS hastalığının RRMS formunda olması,
3. MS hastalığının ilk atağının optik nörit olması
4. Hastaların en az 5 yıldır takip ediliyor olması
5. Ek hastalık ve tedavi altında (MS tedavisi haricinde) olmaması
6. Hastanın ilk tanı anında alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) ve/veya serum örneklerinin Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı'nda uygun koşullarda muhafaza edilmiş olması
7. Hastaların DTG kayıtlarının ve 1.5 T beyin MRG 3D T1 sekansını içeren görüntülerinin sistemde mevcut olması
8. Hastaların MS polikliniğinden takiplerinde 0. ve 6.ay, 1.yıl, 2.yıl ve 5.yıl muayenelerinin yapılmış olması

ON geçirmemiş MS hasta grubunda gönüllülerin dahil edilme kriterleri

1. 18-65 yaş aralığında olması,
2. MS hastalığının RRMS formunda olması,
3. MS hastalığı sürecinde ON atağı geçirmemiş olması
4. Hastaların en az 5 yıldır takip ediliyor olması
5. Ek hastalık ve tedavi altında (MS tedavisi haricinde) olmaması
6. Hastanın ilk tanı anında alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) ve/veya serum örneklerinin Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı'nda uygun koşullarda muhafaza edilmiş olması
7. Hastaların DTG kayıtlarının ve 1.5 T beyin MRG 3D T1 sekansını içeren görüntülerinin sistemde mevcut olması
8. Hastaların MS polikliniğinden takiplerinde 0. ve 6.ay, 1.yıl, 2.yıl ve 5.yıl muayenelerinin yapılmış olması

ON başlangıçlı MS ve ON geçirmemiş MS hasta grubunda araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 18 yaşının altında ya da 65 yaş üstünde olmak
2. McDonald tanı kriterlerini sağlamayan ve RRMS tanısı konmamış hastalar
3. Hastalığın ilk tanı anında alınmış serum ve BOS örneğinin araştırma amaçlı kullanımına izin vermeyen hastalar
4. Hastaların DTG ve 1.5 T beyin MRG 3D T1 sekansını sekanslarını içeren görüntülerinin sistemde mevcut olmaması

Hastaların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi kaydedilmiştir. Hastaların tanı aldığı ilk başvurusu sırasındaki ve takip sürecindeki EDSS skorları, kanıtlanmış dizabilite progresyonu (CDP) varlığı, 1., 2. ve 5.yıl sonunda NEDA-3 kriterlerini karşılama durumu, takip sonu EDSS skorları kaydedilmiş, görme keskinliği LogMAR E Chart %100 ve %2,5 ile her iki gözde ölçülmüştür. Ayrıca klinik parametrelerden NEDA-3 durumu ve kanıtlanmış dizabilite progresyonu (CDP) açısından tüm hastalar 2 gruba ayrılarak; bu parametrelerin biyobelirteç ve volümetrik ölçümler ile ilişkisi incelenmiştir. DTG karşılaştırmaları aynı bireyin ON geçirmiş ve geçirmemiş gözü arasında yapılmıştır. Ek olarak tüm hastaların ON geçirmiş ve geçirmemiş gözleri ayrı ayrı gruplanarak ON geçirmiş göz ve geçirmemiş gözlerin DTG verileri karşılaştırılmıştır.

Hastaların onam vermesi durumunda ayırıcı tanı açısından, hastaların ilk başvurusunda tanı anında alınmış, uygun koşullarda -80°C'de muhafaza edilmiş olan BOS ve serum örnekleri çalışma kapsamında kullanılmıştır. Hastalardan yeni örnek alınmamış olup tanı anındaki henüz immünmodülatör ilaç kullanmıyor iken alınan örnekler kullanılmış, yalnızca 10 adet sağlıklı gönüllüden yeni serum örnekleri alınmıştır.

BDNF serum ve BOS'ta; RUNX1 serumda; NfL ve NRGN ise yalnızca BOS'ta olmak üzere uygun kitlerle, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı'nda "Enzyme linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemi ile çalışılmıştır.

3.2. ETİK KURUL ONAYI VE BÜTÇE DESTEĞİ

Çalışma için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HNEAH-KAEK 2024/18 etik kurul kodu (karar no:12) ile etik açıdan sakınca olmadığına karar verilmiştir. Çalışmaya katılacak her hastadan ve sağlıklı gönüllüden çalışmanın amaç ve içeriğini belirten aydınlatılmış onam formu ile onam alınmıştır.

Çalışmada kullanılan biyobelirteçlerin (NfL, BDNF, NRGN ve RUNX1) ölçümünde kullanılan ELISA kitleri Nöroimmunoloji Derneği (NİMDER) tarafından sağlanan araştırma bursu bütçesiyle alınmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler IBM SPSS V25 ile analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Grupların karşılaştırılmasında verilerin parametrik ya da non-parametrik özelliklerine göre Mann-Whitney U testi veya bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde normal dağılım olmaması durumunda Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerle iki kategorili değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için nokta çift serili korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlı bulunan parametreler için ROC analizi gerçekleştirilmiştir. Optimal kesme noktalarının belirlenmesi için Youden indeksi (duyarlılık + özgüllük - 1) kullanılmıştır.

Bağımlı değişkenler olan beyin hacimleri üzerinde yaş, cinsiyet ve hastalık süresi gibi kovaryantların etkisini kontrol edebilmek amacıyla iki grup karşılaştırmasında, ANCOVA (Analysis of Covariance) analizi gerçekleştirilmiştir. Bu analiz ile gruplar arasındaki ortalamalar karşılaştırılırken, kovaryant değişkenlerin etkisi istatistiksel olarak sabitlenmiştir. Analizde kullanılan beyin hacmi ölçümleri hangi segmentasyon yöntemiyle elde edildiyse, bu değerlere karşılık gelen total intrakranyal volüm (TIV/ eTIV) ölçümü kullanılmıştır. Bu nedenle, FreeSurfer aparc verileriyle yapılan hacim analizlerinde (oksipital korteks alt bölümleri) FreeSurfer tarafından hesaplanan eTIV değeri kullanılmış, SynthSeg yöntemiyle elde edilen hacimsel verilerde (sağ/sol serebral ak madde ve korteks) ise TIV değeri esas alınmıştır.

Birden fazla bağımsız değişkenin, bağımlı bir değişken üzerindeki etkisini incelemek amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır.

Analiz sonuçları nicel değişkenler için ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum), kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde sunulmuş olup, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p değeri <0,05 kabul edilmiştir.

3.4. BİYOBELİRTEÇLERİN ÇALIŞILMASI

Tüm analizler İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı Laboratuvarında, protokollere uygun bir şekilde yapılmıştır. Ayırıcı tanı açısından MS hastalığının tanısı anında yapılmış, uygun koşullarda -80°C derecede muhafaza edilmiş olan BOS ve serum örnekleri çalışma kapsamında kullanılmıştır. Dolayısıyla her bir biyobelirteç için analiz yalnızca eksiksiz BOS ve/veya serum örneği bulunan hastalar üzerinden yapılmıştır, bazı hastalarımızda BOS ya da serum örnekleri eksik olup, bu hastalar biyobelirteç karşılaştırmasında analize dahil edilmemiştir. Biyobelirteç düzeylerindeki olası ölçüm hatalarını en aza indirmek amacıyla, her bir biyobelirteç için ölçümler iki kez tekrarlanıp, analizlerde bu iki ölçümün ortalaması kullanılmıştır.

Sağlıklı kontrol grubundan yalnızca serum örneği elde edilebildiği için, sağlıklı kontrol grubunda yalnızca BDNF serum ve RUNX1 serum düzeyleri ölçülmüştür.

Serum ve BOS BDNF düzeyleri, ELABSCIENCE Human BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kiti (E-EL-H0010) kullanılarak; BOS NfL proteini, UMAN NF-light CE ELISA Kiti ile; serum RUNX1 proteini, MYBIOSOURCE MBS9334754 ELISA Kiti ile; BOS NRGN proteini, MYBIOSOURCE Human NRGN ELISA Kiti (MBS2700107) ile ölçülmüştür.

Kitler ile birlikte sağlanan mikro ELISA plakası, ilgili proteine özgü bir antikor ile önceden kaplı olup; numuneler mikro ELISA plakasındaki kuyucuklara eklenir ve spesifik antikor ile bağlanır. Daha sonra biyotinle işaretlenmiş ilgili proteine özgü bir tespit antikoru ve Avidin-HRP (Horseradish Peroxidase) konjugatı sırasıyla kuyucuklara eklenir ve inkübe edilir. Yıkama adımıyla serbest bileşenler uzaklaştırıldıktan sonra, substrat solüsyonu eklenir; bu aşamada ilgili protein, biyotinli

tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renk alır. Durdurma solüsyonu eklendiğinde, enzim-substrat reaksiyonu sona erer ve renk sarıya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri, numunedeki BDNF/NfL/NRGN/RUNX1 konsantrasyonu ile orantılıdır. Örneklerin OD değerleri, standart eğri ile karşılaştırılarak BDNF/ NfL/ NRGN/ RUNX1 konsantrasyonu hesaplanır. Kalite kontrol testleri ile tekrarlanabilirlik değerlendirilmesi sonucu elde edilen; aynı örnek, aynı deney içinde defalarca ölçüldüğünde elde edilen sonuçlar arasındaki değişkenliği ifade eden "intra-assay katsayısı" ve aynı örnek, farklı günlerde veya farklı plakalarla tekrarlandığında elde edilen değerler arasındaki değişkenliği ifade eden "inter-assay değişim katsayısı" Tablo-1'de her bir ELISA kiti için verilmiştir (Tablo-1).

Tablo-1: NfL, BDNF, NRGN ve RUNX1 ELISA kitlerinin çalışma prensibi

Protein	Ölçüm Aralığı	İntra-assay değişim katsayısı (%)	Inter-assay değişim katsayısı (%)	Dilüsyon oranı
NfL (pg/mL)	0,5 – 40	4,3–6,6	5,7–10	1:4
BDNF(pg/mL)	31,25–2000	4,1–5,48	3,7–5,87	yok
NRGN (pg/mL)	39-10 000	<10%	<12%	1:4
RUNX1 (pg/mL)	10–1600	<15%	<15%	1:4

3.5. MRG VOLÜMETRİK ANALİZİ

Çalışmamızdaki MS hastalarının, son 3 ay içinde 1.5 Tesla Optima MR 450W marka cihaz ile çekilmiş olan MR görüntüleri kullanılmıştır. MS protokolü kapsamında çekilen MRG sekansları, aksiyal T2A, sagittal 3D cube FLAIR, 3D T1 aksiyal sekanslarını içermekteydi.

3D T1 AXIAL sekansının parametreleri FOV:240x240 , kesit kalınlığı: 2,4 mm TR: 8500 ms, TE: 3,2 ms, görüntü matrisi: 288x288, faz matriksi 192x192, NEX: 1x1 FA:12 şeklindeydi.

Yapısal MR verilerinin işlenmesi beynin yapısal özelliklerini ölçmek için çeşitli algoritmalar sağlayan FreeSurfer yazılım paketi (stable v7.4.1) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kortikal yüzey parselasyonu ve subkortikal segmentasyon prosedürleri FreeSurfer'ın standart analiz protokolü ile yapılmıştır. Bu protokole göre, kafa hareketleri için düzeltilmiş T1 ağırlıklı imgelerin işlenmesi belirli adımlara göre gerçekleşmektedir. Bu adımlar: imgelerden beyin dışı dokuların çıkartılması, beyin atlaslarına uygun hale dönüştürülmüş yapıların isimlendirilmesi (segmentasyon); isimlendirilen bölgelere ait hacim değerlerinin tespiti, ak madde ve gri madde ayrımı ile gri madde ve beyin omurilik sıvısı ayrımı kullanılarak yüzey örgüleri oluşturup yüzey kıvrımlarına uygun şekilde farklı yapıların isimlendirilmesi (parselasyon); isimlendirilen bölgelere ait kortikal kalınlık, yüzey alanı ve kortikal hacim gibi değerlerin hesaplanmasını kapsar. Her bir hastaya ait bilateral kortikal yapıların hacimsel ölçümleri, FreeSurfer yazılımı kullanılarak otomatik olarak gerçekleştirilmiş ve bu ölçümler, Desikan-Killiany atlası temelinde her hemisferde tanımlanmış 34 anatomik bölgeye karşılık gelen kortikal gri madde hacimlerini kapsamıştır.

Analiz sürecinde iki farklı otomatik segmentasyon yöntemi uygulanmıştır. İlk olarak, FreeSurfer'in klasik recon-all işlem hattı kullanılarak yüzey tabanlı segmentasyon gerçekleştirilmiş; bu işlem sonucunda elde edilen aparc.stats dosyasındaki verilerden, Desikan-Killiany atlasına dayalı olarak tanımlanan her iki hemisferdeki 34 kortikal bölgeye ait hacimsel ölçümler ve tahmini total intrakranyal hacim değeri (eTIV) elde edilmiştir. Bu yöntem, T1-ağırlıklı yüksek çözünürlüklü görüntüler üzerinden kortikal yüzeylerin yeniden inşasını ve anatomik parselasyonunu temel alır. Aparc algoritması ile elde edilen oksipital lob alt bölümleri olan kuneus, fusiform, lateral oksipital, lingual, perikalkarin korteks hacimleri analizde kullanılmıştır.

İkinci olarak, FreeSurfer içerisinde entegre edilmiş olan ve yapay sinir ağına dayalı bir hacimsel segmentasyon yöntemi olan SynthSeg algoritması uygulanmıştır. Bu yöntemde klasik yüzey rekonstrüksiyonu adımları bypass edilerek, doğrudan volümetrik görüntüden segmentasyon yapılmakta ve combined_SynthSeg.mgz çıktısı üzerinden kortikal gri madde hacimleri hesaplanmaktadır. SynthSeg, özellikle düşük kaliteli veya modalite açısından değişken görüntülerde segmentasyon başarısını artırmak üzere tasarlanmıştır. SynthSeg algoritması ile elde edilen sağ/sol serebral

korteks, sağ/sol serebral ak madde hacimleri, toplam korteks (sağ+sol korteks), toplam ak madde (sağ+sol ak madde) ve toplam intrakranyal hacim (TIV) kullanılmıştır.

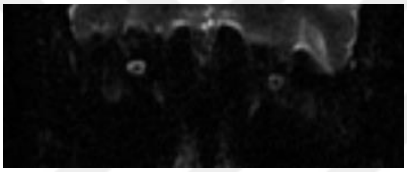
Çalışmada her iki yöntemden elde edilen kortikal hacim verileri analiz edilmiştir. Oksipital korteks gri madde hacimleri, bireysel kafa hacminden kaynaklanabilecek farklılıkların etkisini en aza indirmek amacıyla, aynı ölçüm yöntemi ile elde edilen toplam tahmin edilen intrakraniyal hacim (eTIV) ile normalize edilmiştir. Sağ ve sol ak madde ile korteks hacimleri ise aynı ölçüm yöntemi ile elde edilen total intrakraniyal hacim (TIV) ile normalize edilerek analizlerde kullanılmıştır. Bunun için uygulanan kovaryans analizi (ANCOVA), beyin bölgelerine ait hacimlerin karşılaştırılmasında kafa hacmi (TIV/ eTIV), cinsiyet, yaş ve hastalık süresi gibi potansiyel karıştırıcı değişkenleri istatistiksel olarak kontrol altına almak amacıyla tercih edilmiştir. Bu yöntem, gözlenen hacim farklılıklarının gerçek nörolojik değişikliklerden mi yoksa yalnızca bireyler arası kafa hacmi,cinsiyet,yaş ve hastalık süresi farklarından mı kaynaklandığını daha güvenilir biçimde değerlendirme imkânı sunar. Bu kapsamda bir istatistiksel model kurularak, bağımlı değişken olarak bölgesel kortikal hacimler ve ak madde hacimleri; bağımsız değişken olarak hasta grupları; kovaryant olarak ise toplam intrakraniyal hacim(eTIV/TIV), yaş, cinsiyet ve hastalık süresi modele dahil edilmiştir.

3.6. DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME VERİLERİNİN ELDE EDİLMESİ

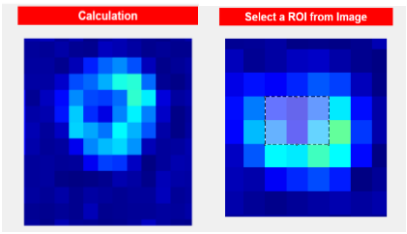
Hastaların, Difüzyon Tensör Görüntülemeleri 1.5 Tesla Optima MR 450W marka cihaz kullanılarak elde edilmiştir. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) incelemesi, akut optik nörit atağı sırasında değil; hastalığın herhangi bir atağından bağımsız olarak takip sonunda gerçekleştirilmiştir. Çekim sırasında göz hareketlerinden kaynaklanabilecek artefaktları önlemek için katılımcılardan gözlerini kapatmaları ve tarama sırasında kasıtlı göz hareketlerinden kaçınmaları istenmiştir.

Koronal optik sinir görüntüleri, tek atımlık EPI DT-MRI sekansı kullanılarak elde edilmiştir. Koronal planda TE:116,6 ms , matriks: 256x256 , FOV:260 mm , kesit kalınlığı:1 mm , 21 kesit olacak şekilde, görüntüleme alanı 260 x 260 mm; piksel boyutu 1 x 1 mm, 20 yönlü olarak, b değerleri 0 ve 1000 alınarak MR ünitesindeki DTG protokolüne göre görüntüler elde edilmiştir. DTG görüntüleri, programa transfer

edildikten sonra apparent (görünür) difüzyon katsayısı (ADC), FA, MD, DWI, FD haritaları oluşturulmuştur. DTG, Matlab tabanlı inhouse yazılmış bir programda (FACAL3.0 -Fractional Anisotrophy Calculation) işlenmiş olup her bir katılımcı için fraksiyonel anizotropi (FA), ortalama difüzyon (MD) haritaları voksel bazında oluşturulmuştur. Optik sinirin anterior kesiti, globun posterioru sebebiyle kontamine bir görüntüye sebep verdiğinden kullanılmamıştır. Posterior kesitte de optik sinirin vizüalizasyonu güç olduğundan; daha net vizüelize edilebilen ve en az artefaktlı optik sinir kesiti kullanılmıştır. Biası önlemek amacıyla, her bir optik sinir, tek bir kör gözlemci tarafından difüzyon ağırlıklı olmayan (b0) görüntüden manuel olarak segmentlere ayrılmıştır. Her bir optik sinirin merkezine, b0 görüntüsünde optik sinirin vizüelize edildiği bir ilgi bölgesi (ROI) yerleştirilmiş, bu ROI'lerden, DTG ölçümleri yapılmıştır (Şekil 5-6-7).



Şekil-5: 47 yaşında ON geçirmemiş kadın hastaya ait b0 (difüzyon ağırlıklı olmayan) koronal kesit



Şekil-6: Solda 47 yaş kadın ON geçirmemiş hastanın sağ optik sinirin vizüelize edildiği segment, sağda aynı hastada sağ optik sinirde ilgi alanının (ROI) seçilmesi



Şekil-7: Aynı hastada FACAL 3.0 yazılımıyla DTG değerlerinin hesaplanması

3.7. NÖROOFTALMOLOJİK DEĞERLENDİRME

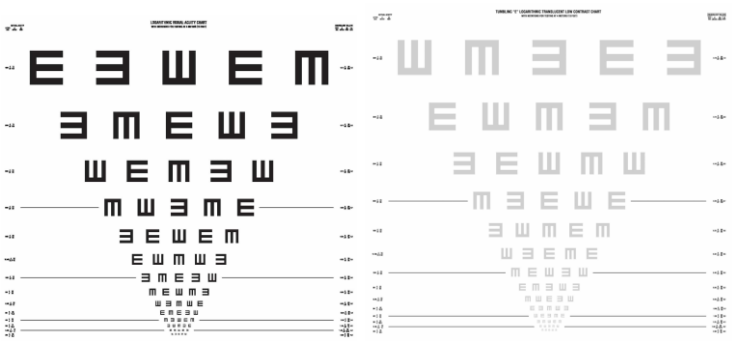
Nöroftalmolojik değerlendirme, görme keskinliğinin "Tumbling E Logarithmic Visual Acuity Chart" (LogMAR E Chart) kullanılarak ölçülmesi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda 2 metre mesafeden ölçüm yapılan versiyonu kullanılmıştır. Yalnızca "E" harfinin farklı yönlere (yukarı, sağa, sola, aşağı) çevrilmiş halleri kullanılır ve katılımcıdan parmakla göstererek veya yön söyleyerek harfin açık yönünü belirtmesi istenir. Bu yöntem, kültürel veya dilsel farklılıkların etkisini en aza indirir. Her satır, bir öncekine göre 5 adımda 0,1 log birim küçülür (örnek: 1,0, 0,9, 0,8 gibi). Daha hassas ölçüm sağlar, özellikle araştırmalarda Snellen'e kıyasla tercih edilir.

3.7.1. %100 Kontrast LogMAR E Chart

Harfler siyah harfler beyaz zemin üzerinde olacak şekilde arka planla tamamen zıt renkte sunulur. Standart görme keskinliğini ölçmek amaçlanır. Klasik görme muayenelerinde de yaygın olarak kullanılır; Snellen eşdeğeri ile rahat dönüşüm yapılabilir. LogMAR 0 bu testte "normal" görmeyi ifade eder (20/20).

3.7.2. %2,5 Kontrast LogMAR E Chart

Harfler arka planla yalnızca %2,5 oranında farklılık gösterir (örneğin açık gri harfler açık gri zemin üzerinde). Düşük kontrast görme keskinliğini ölçmek amaçlanır. Görsel sistemin daha ince ayrım yapabilme yeteneğini ölçer. Özellikle optik sinir hastalıklarında %100 kontrastla görme keskinliği normal çıkabilen bir hastada, %2,5 kontrastta belirgin görme kaybı saptanabilmesi açısından uygulanmalıdır.



Şekil-8: Solda %100 kontrastlı LogMAR E Chart, sağda %2,5 kontrastlı LogMAR E Chart

4.BULGULAR

4.1. HASTA GRUPLARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 17'si kadın, 16'sı erkek olmak üzere toplam 33 hasta dahil edilmiştir. ON geçirmemiş hasta grubunda 15 kişi; ON başlangıçlı MS hasta grubunda 18 kişi çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı (biyobelirteç örneklemelesinin yapıldığı yaş), cinsiyet, aile öyküsü, geç başlangıç (>50 yaş) olup olmaması ve hastalık süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yalnızca, hastaların çalışmaya dahil edildiği andaki yaşları açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir (p=0,033). ON geçirmemiş grupta çalışmaya dahil edildikleri andaki ortalama yaş 41,47 ± 10,08 iken, ON başlangıçlı MS grubunda ortalama yaş 33,94 ± 9,37 olarak izlenmiştir (Tablo-2).

Tablo-2: Hasta gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	ON Geçirmemiş MS n=15	ON Başlangıçlı MS n=18	p
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	7 (%46,7)	10 (%55,6)	0,611
Erkek	8 (%53,3)	8 (%44,4)	
Aile Öyküsü, n(%)*			
Var	3 (%20)	2 (%11,1)	0,639
Yok	12 (%80)	16 (%88,9)	
Geç başlangıç, n(%)*			
Var	6 (%40)	2 (%11,1)	0,101
Yok	9 (%60)	16 (%88,9)	
Yaş**	41,47 ± 10,08	33,94 ± 9,37	**0,033**
	39 (26-61)	30,5 (23-54)	
Hastalığın başlangıç yaşı**	31,87 ± 9,36	25,78 ± 6,74	0,085
	31 (20-48)	23,5 (20-40)	
Hastalık süresi(ay)**	117,07 ± 79,33	101,72 ± 81,52	0,423
	84 (26-276)	78 (24-300)	

*Fisher testi ve diğer kategorik değişkenler için Ki-kare testi, **Mann-Whitney U testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum – Maksimum)

ON başlangıçlı MS ve ON geçirmemiş MS hastaları, tanı sonrası (biyobelirteç alımı sonrası) ilk 2 yıl ve 5 yıldaki atak sayısı; yıllık atak oranı (ARR) ve tedavi altındaki atak sayısı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (tümü için $p > 0,05$) (Tablo-3).

İki grup arasında başlangıç EDSS, biyobelirteç sonrası EDSS değişimi, 1. yıl ve takip sonu EDSS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (tümü için $p > 0,05$) (Tablo-3).

Tablo-3: Hasta gruplarının atak parametrelerinin ve EDSS skorlarının karşılaştırılması

	ON Geçirmemiş MS n=15	ON Başlangıçlı MS n=18	p
Biyobelirteç alımı sonrası ilk 2 yıldaki atak sayısı	1,0 ± 1,07 1 (0-3)	1,67 ± 1,37 1,5 (0-5)	0,154
Biyobelirteç alımı sonrası ilk 5 yıldaki atak sayısı	2,67 ± 1,63 2 (1-7)	3 ± 1,85 2 (1-7)	0,666
Yıllık atak oranı (ARR)	0,44 ± 0,31 0,33 (0,1-1,2)	0,54 ± 0,29 0,48 (0,23-1)	0,174
Tedavi altındaki atak sayısı	1,33 ± 1,63 1 (0-5)	1,94 ± 2,26 1 (0-9)	0,389
Başlangıç EDSS	2,033 ± 0,664 2,5 (1-3)	1,722 ± 0,548 1,5 (1-3)	0,146
1.yıl EDSS	2,333 ± 0,772 2,5 (1-4)	2 ± 0,767 2 (1-4)	0,166
Biyobelirteç sonrası takip süresince EDSS değişimi	0,833 ± 1,097 0,5 (0-3,5)	0,556 ± 0,591 0,5 (0-2)	0,805
Takip sonu EDSS	2,867 ± 1,445 2,5 (1-5,5)	2,278 ± 0,861 2 (1,5-4)	0,251

Mann-Whitney U testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum - Maksimum)

Hasta grupları arasında , yüksek kontrast (%100) LogMAR E Chart ile yapılan muayenede görme keskinliği açısından anlamlı farklılık izlenmez iken; düşük kontrast (%2,5) LogMAR E Chart ile yapılan muayenede, ON başlangıçlı hasta grubunda hem sağ hem de sol gözde görme keskinliği anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$; $p= 0,004$) (Tablo-4).

Tablo-4: Hasta gruplarında sağ ve sol göz görme keskinliği değerlerinin karşılaştırılması

	ON geçirmemiş MS	ON başlangıçlı MS	p
R göz görme keskinliği %100 kontrast	0,81 ± 0,12	0,78 ± 0,2	0,97
R göz görme keskinliği %2,5 kontrast	0,81 ± 0,8	0,3 ± 0,11	**<0,001**
L göz görme keskinliği %100 kontrast*	0,81 ± 0,15	0,68 ± 0,25	0,065
L göz görme keskinliği %2,5 kontrast*	0,44 ± 0,27	0,2 ± 0,12	**0,004**

Mann-Whitney U testi; *t-testi; Ortalama ± Standart Sapma;R: Sağ; L:Sol

ON başlangıçlı MS ve ON geçirmemiş MS hastaları; 1., 2. ve 5. yılda NEDA-3 kriterlerini karşılama açısından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). NEDA-3 alt parametreleri içinde yalnızca 1. yıldaki MRG aktivitesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ($p = 0,037$). ON başlangıçlı MS grubunda 1. yılda MRG aktivitesi 10 hastada (%55,6), ON geçirmemiş grupta ise 3 hastada (%20) izlenmiştir (Tablo-5).

Tablo-5: Hasta gruplarının takip sürecinde NEDA-3 durumunun ve 1.yılda MRG aktivitesinin karşılaştırılması

	ON Geçirmemiş MS (n/%)	ON Başlangıçlı MS (n/%)	p
1.yılda NEDA-3			0,692
Yok	9 (%60)	12 (%66,7)	
Var	6 (%40)	6 (%33,3)	
2.yılda NEDA-3			0,335
Yok	10 (%66,7)	9 (%50)	
Var	5 (%33,3)	9 (%50)	
5.yılda NEDA-3			0,407
Yok	8 (%53,3)	7 (%38,9)	
Var	7 (%46,7)	11(%55,6)	
1.yılda MRG aktivitesi			**0,037**
Yok	12 (%80)	8(%44,4)	
Var	3 (%20)	10(%55,6)	

Ki-kare test

4.2. HASTA GRUPLARININ BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ

Biyobelirteç analizleri her hasta için mevcut olan örnek türü (tanı anındaki BOS ve/veya serum) üzerinden ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Optik nörit başlangıçlı MS ve ON geçirmemiş MS hastaları arasında tanı anında bakılan bazal BOS NfL düzeyleri (pg/mL) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,023). Optik nörit başlangıçlı MS grubunda, bazal BOS NfL düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Buna karşın, diğer biyobelirteçler olan BOS Nörogranin, Serum BDNF, BOS BDNF ve serum RUNX1 düzeylerinde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (tümü için p > 0,05) (Tablo-6).

Tablo-6: Gruplar arasında tanı anı (bazal) serum ve BOS biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

	ON Geçirmemiş MS [n]	ON Başlangıçlı MS [n]	p
BOS NfL (pg/mL)	407,41 ± 361,97 320,2 (113,1-1520) [n=13]	1176,98 ± 1004,59 898,95 (156,9-3366) [n=14]	**0,023**
Serum BDNF (pg/mL)	1114,13 ± 408,86 1082,5 (491,7-1969) [n=14]	1009,03 ± 491,13 1012 (128,1-1645) [n=13]	0,808
BOS BDNF (pg/mL)	197,39 ± 89,2 236,8 (52,68-315,2) [n=13]	228,8 ± 73,11 238,1 (75,64-365,4) [n=12]	0,624
Serum RUNX1 (pg/mL)	153,12 ± 361,42 60,32 (26,1-1408) [n=14]	64,69 ± 22,54 66,3 (16,3-111,4) [n=13]	0,264
BOS NRGN (pg/mL)	371,12 ± 112,61 386,55 (73,79-523,5) [n=12]	398,94 ± 84,34 399,25 (284,9-629,7) [n=14]	0,719

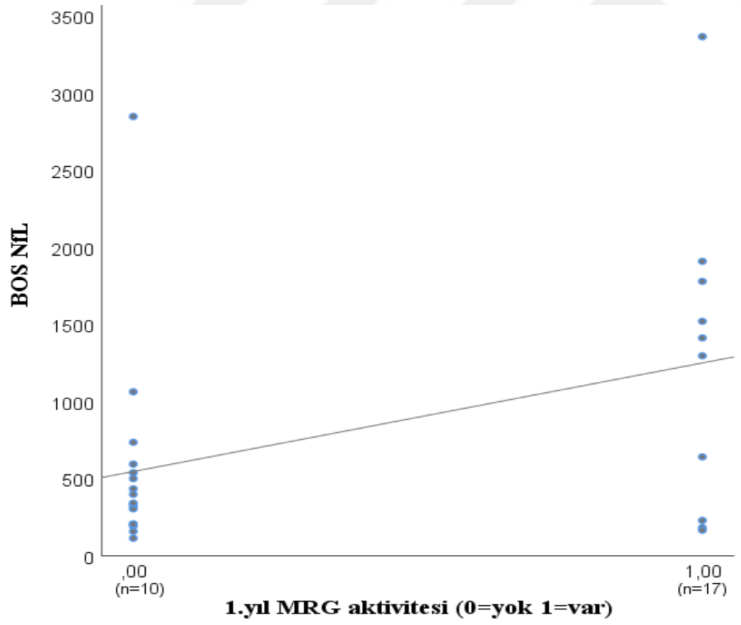
Mann-Whitney-U testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum - Maksimum); [hasta sayısı];NfL:nörofilament hafif zincir; BDNF:beyin kaynaklı nörotrofik faktör; NRGN:Nörogranin; her bir biyobelirteç için analiz, yalnızca eksiksiz veri bulunan hastalar üzerinden yapılmıştır.

ON başlangıçlı MS grubunda bazal BOS NfL düzeylerinin daha yüksek saptanması ve 1.yıl MRG aktivitesinin daha sık görülmesi üzerine, 1.yıl MRG aktivitesi ile biyobelirteç düzeylerinin ilişkisi incelenmiştir. 1. yılda MRG aktivitesi (yeni lezyon eklenmesi/ kontrastlanan lezyon izlenmesi) ile bazal BOS NfL düzeyleri pozitif korelasyon göstermiştir (r_{pb} =0,409 , p= 0,034) (Tablo-7, Şekil-9) .

Tablo-7: 1.yılda MRG aktivitesi ile BOS biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişki

	1.yılda MRG aktivitesi	
	r_{pb}	p
BOS NfL	0,409	**0,034**
Serum BDNF	-0,008	0,968
BOS BDNF	-0,098	0,641
Serum RUNX1	0,313	0,112
BOS NRGN	-0,007	0,974

Nokta çift serili korelasyon; $r_{pb:}$ nokta çift serili korelasyon katsayısı; NfL:nörofilament hafif zincir; BDNF:beyin kaynaklı nörotrofik faktör; NRGN:Nörogranin



Şekil-9: 1. yılda MRG aktivitesi (var/yok) ile BOS NfL düzeyleri arasındaki doğrusal ilişki

Yaş ve atak-örnekleme arasında geçen süre ile biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tüm p > 0,05) (Tablo-8).

Tablo-8: BOS ve serum örnekleme anındaki yaş ve atak-örnekleme zamanı arasında geçen sürenin biyobelirteç düzeyleri ile ilişkisi

	Yaş(Başlangıç yaşı)		Atak-örnekleme arası süre	
	r	p	r	p
BOS NfL (pg/mL)	-0,326	0,097	0,053	0,795
Serum BDNF (pg/mL)	0,062	0,759	-0,17	0,396
BOS BDNF (pg/mL)	-0,142	0,497	0,191	0,36
Serum RUNX1 (pg/mL)	-0,263	0,184	-0,089	0,658
BOS NRGN (pg/mL)	-0,158	0,441	-0,057	0,783

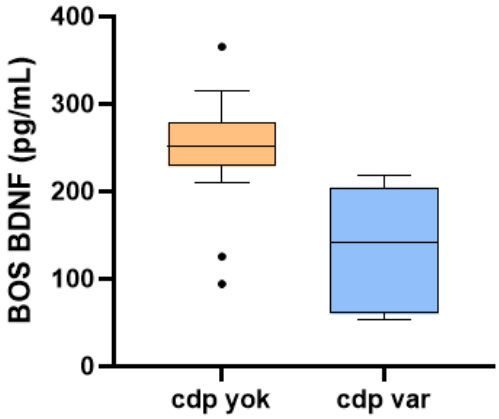
r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Grup ayrımı yapılmaksızın tüm hastalar, takipte kanıtlanmış dizabilite progresyonu (CDP) gelişen ve gelişmeyen hastalar olarak 2'ye ayrılmıştır. Hasta grupları arasında BOS NfL, BOS Nörogranin, serum BDNF ve serum RUNX1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ancak tanı anındaki BOS BDNF düzeyleri, takipte CDP gelişen grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo-9, Şekil-10) . Cohen's r ile hesaplanan etki büyüklüğü 0,65 bulunmuş ve bu değer, büyük düzeyde bir etkiye karşılık gelmektedir.

Tablo-9: CDP gruplarına göre bazal biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

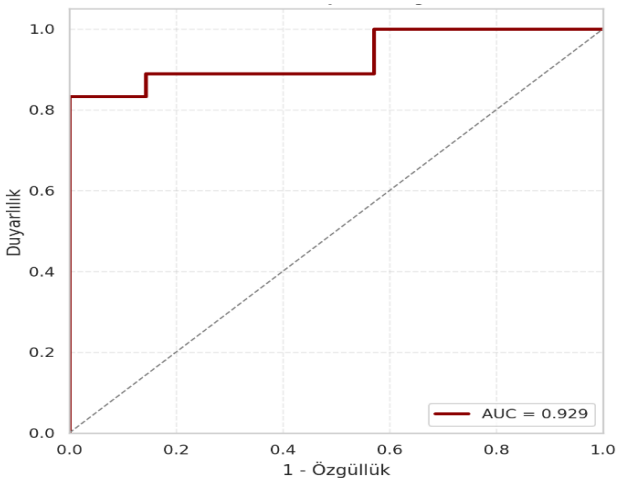
	CDP		p
	Yok	Var	
BOS NfL (pg/mL)	857,42 ± 906,56 499,7 (113,1-3366) [n=19]	685,38 ± 729,4 312,95(181,2-1909) [n=8]	0,595
Serum BDNF (pg/mL)	953,64 ± 414,57 976 (128,1-1645) [n=17]	1250,33 ± 451,9 1330 (240,3-1969) [n=10]	0,056
BOS BDNF (pg/mL)	245,39 ± 60,99 249 (94,19-365,4) [n=18]	127,78 ± 67,71 140,7 (52,68-218,7) [n=7]	**0,001**
Serum RUNX1 (pg/mL)	138,45 ± 327,51 62,86 (26,1-1408) [n=17]	63,1 ± 23,49 62,17 (16,3-111,4) [n=10]	0,98
BOS NRGN (pg/mL)	407,85 ± 84,9 420,65 (284,9-629,7) [n=18]	337,17 ± 111,33 378(73,79-430,1) [n=8]	0,149

Mann-Whitney U testi; Ortalama ± Standart Sapma ; Ortanca (Minimum - Maksimum); [hasta sayısı]



Şekil-10: CDP gruplarına göre bazal BOS BDNF düzeyleri

Takip süresince kanıtlanmış dizabilite progresyonu (CDP) gelişmeyen hastaların ayrımında, BDNF BOS düzeylerinin tanısal performansı ROC analiziyle değerlendirilmiştir. Eğri altındaki alan (AUC) 0,929 olup, bu değer istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001). ROC analizi sonucunda, BDNF BOS düzeyinin CDP yokluğunu ayırt etmede anlamlı bir tanısal güce sahip olduğu görülmüştür. Youden indeksine göre en uygun kesme değeri 222,6 pg/mL olarak belirlenmiştir. BDNF BOS değeri, bu değerin üzerinde kalan bireylerin CDP geliştirmeme olasılığı yüksek bulunmuştur (duyarlılık: %83,3 ; özgüllük: %100) (Şekil- 11).



Şekil-11: BDNF BOS düzeyinin, CDP gelişmeyen hastaları ayırt etmedeki tanısal performansı (ROC Eğrisi)

ROC analizinde BDNF BOS için belirlenen 222,6 pg/mL kesme noktasında pozitif prediktif değer (PPD) %100, negatif prediktif değer (NPD) ise %70 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, bu eşik değerin üzerinde yer alan hastalarda, CDP gelişmeme olasılığı oldukça yüksektir. Çalışmamızda, bu eşik değer üstündeki hiçbir hastada progresyon izlenmemiştir. Özellikle %100 özgüllük ve %100 PPD, bu kesme değerinin yanlış pozitif sonuç vermeden, iyi prognozlu hastaları ayırt edebildiğini göstermektedir. BOS BDNF ≤ 222,6 pg/mL olan bireylerin %70'inde ise CDP saptanmıştır (Tablo-10).

Tablo-10: BDNF BOS Düzeyinin, CDP Gelişmeyen Hastaları Ayırt Etmedeki Tanısal Performansı (ROC Analizi)

	Kesme Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	Doğruluk Oranı
BOS BDNF (pg/mL)	222,60	%83,3	%100	%100	%70	%88

PPD: Pozitif Prediktif Değer; NPD: Negatif Prediktif Değer; BDNF beyin kaynaklı nörotrofik faktör

4.3. BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN KLİNİK BULGULAR İLE İLİŞKİSİ

EDSS değişimi (takip sonu EDSS-Bazal EDSS) ile yalnızca bazal BDNF BOS düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r = –0,529$, $p = 0,007$). Diğer biyobelirteçlerle EDSS değişimi arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo-11: EDSS değişimi ile biyobelirteçler arasındaki ilişki

	EDSS değişimi	
	r	p
BOS NfL (pg/mL)	-0,158	0,433
Serum BDNF (pg/mL)	-0,189	0,356
BOS BDNF (pg/mL)	-0,529	**0,007**
Serum RUNX1 (pg/mL)	0,096	0,634
BOS NRGN (pg/mL)	0,152	0,448

r:Spearman's rho korelasyon katsayısı; NfL:nörofilament hafif zincir; BDNF:beyin kaynaklı nörotrofik faktör; NRGN:Nörogranin

Biyobelirteç düzeylerinin atak parametreleri ile ilişkisi incelenediğinde; bazal NfL BOS düzeylerinin, biyobelirteç örneklemesi sonrası erken dönemdeki (ilk 2 yıl) atak sayısı ile anlamlı pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır (r = 0,451 ; p = 0,018) (Tablo-11). Bazal BDNF BOS düzeyi, biyobelirteç alımı sonrası ilk 2 yıldaki atak sayısı, ARR ve ilk 5 yıldaki atak sayısı ile anlamlı düzeyde negatif korelasyon göstermiştir (r = -0,4, p = 0,048 ; r = -0,493, p = 0,012 ; r = -0,47, p = 0,018) (Tablo-12).

Tablo-12: Atak sayıları ile bazal biyobelirteç düzeyleri arasındaki ilişki

	Biyobelirteç alımı sonrası ilk 2 yıldaki atak sayısı		ARR		Biyobelirteç alımı sonrası ilk 5 yıldaki atak sayısı	
	r	p	r	p	r	p
BOS Nfl	0,451	**0,018**	0,363	0,063	0,263	0,185
Serum BDNF	0,26	0,19	0,005	0,979	0,56	0,782
BOS BDNF	-0,4	**0,048**	-0,493	**0,012**	-0,47	**0,018**
Serum RUNX1	0,3	0,128	0,299	0,129	0,501	0,08
BOS NRGN	-0,75	0,716	-0,153	0,454	-0,75	0,716

r:Spearman's rho korelasyon katsayısı; ARR: Yıllık atak oranı

4.4. BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN TANISAL ROLÜ

Sağlıklı kontrol grubunda yalnızca serum örneği elde edilebildiği için, sağlıklı kontrol grubunda BDNF serum ve RUNX1 serum düzeyleri bakılmıştır. RUNX1 ve BDNF serum düzeylerinin tanısal (diagnostik) rolünü belirlemek açısından hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında yapılan karşılaştırmada; hasta grubunda BDNF serum konsantrasyonu ortalama 1063,53 ± 44,72 pg/mL ; sağlıklı kontrol grubunda ise 1180,42 ± 457,33 pg/mL saptanmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p > 0,05) (Tablo-13).

Tablo-13: Biyobelirteçlerin sağlıklı kontroller ve hasta grubu arasında karşılaştırılması

	Hasta (n=27)	Sağlıklı kontrol (n=10)	p
BDNF Serum (pg/mL)	1063,53 ± 444,72 1073 (128,1-1969)	1180,42 ± 457,33 1244 (116,6-1650)	0,486
RUNX1 Serum*(pg/mL)	110,54 ± 259,95 62,63 (16,3- 1408)	202,53 ± 470,95 45,32 (29,5-1541)	0,266

Bağımsız örneklem t-testi; *Mann-Whitney U testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum – Maksimum)

4.5. BİYOBELİRTEÇLERİN SERUM-BOS DÜZEYLERİ

Serum BDNF düzeyi ile BOS BDNF düzeyi arasında negatif yönlü, orta şiddette bir korelasyon gözlenmiş olsa da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (r = –0,405; p = 0,085) (Tablo-14).

Tablo-14: Serum ve BOS BDNF Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

	BDNF BOS(n=19)	
	r	p
BDNF Serum (pg/mL)	-0,405	0,085

r:Spearman's rho korelasyon katsayısı

4.6. DTG BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ON başlangıçlı MS hasta grubunda (18 hasta), 15 hastada (%83,3) unilateral ON öyküsü saptanmıştır. 4 hastada (%22) yalnızca sağ gözde ON öyküsü, 11 hastada (%61) yalnızca sol gözde ON öyküsü, 3 hastada (%16,6) hem sağ hem de sol gözde ON öyküsü bulunmuştur. Hastalardan 5 tanesi ilk atakta ON ile prezante olurken; kalan 13 hastada ON hastalık seyrinde izlenmiştir. Ortalama ON atak sayısı 1,6 ± 1,1 (1-5) olarak görülmüştür.

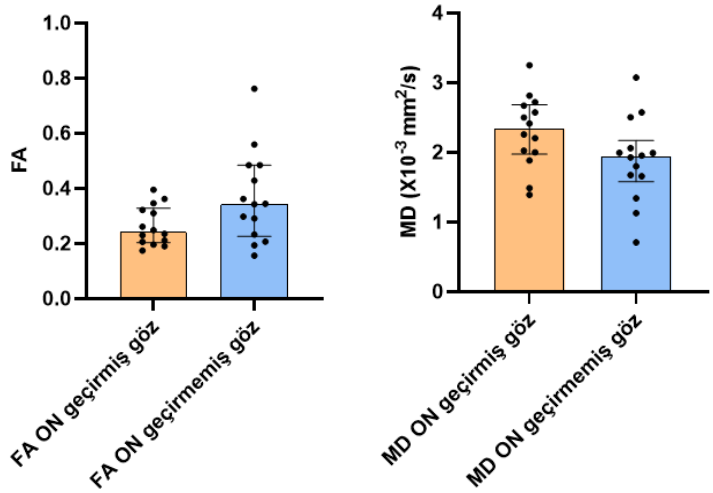
Tek taraflı ON geçirmiş 15 hastanın, ON geçirmiş ve ON geçirmemiş gözdeki optik sinirlerinin FA ve MD değerleri Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu sağ ve sol optik sinir DTG verileri karşılaştırmasında, bireyler arasındaki değişkenliğin (yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve ON geçiren taraftaki farklılıklar gibi potansiyel karıştırıcı faktörler) minimalize edilmesi maksadıyla, bilateral ON geçiren ya da hiç ON geçirmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

ON geçirmiş göz ile aynı hastadaki ON geçirmemiş göz arasındaki FA ve MD değerleri karşılaştırıldığında, FA değerleri ON geçirmiş gözde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p = 0,03); öte yandan MD değerleri ON geçirmiş gözde belirgin şekilde daha yüksek saptanmıştır (p= 0,009) (Tablo-15) (Şekil-12).

Tablo-15: Aynı hastada ON geçirmiş ve geçirmemiş gözde FA ve MD değerlerinin karşılaştırılması

	ON Geçirmemiş Göz	ON Geçirmiş Göz	Z değeri	p
FA	0,3676 ± 0,1651 0,3437 (0,1562-0,762)	0,2636 ± 0,7098 0,2422 (0,1749-0,3953)	-2,166	**0,03**
MD (x10^{-3}) (mm^2/s)	1,8856 ± 0,6014 1,9425 (0,707-3,0763)	2,3007 ± 0,5152 2,3367 (1,3909-3,2521)	-2,605	**0,009**

Wilcoxon işaretli sıralar testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum – Maksimum); FA=Fraksiyonel Anizotropi, MD=Ortalama Difüzivite



Şekil-12: Tek taraflı ON atağı geçirmiş hastalarda ON geçirmiş ve geçirmemiş gözde FA ve MD Değerleri

Grup ayrımı yapılmaksızın tüm hastalarda her iki göz için ayrı ayrı yapılan korelasyon analizlerinde, aynı taraflı optik nörit (ON) atak sayısı ile difüzyon tensor görüntüleme (DTG) parametreleri olan FA ve MD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$) . Ancak, korelasyon katsayılarının yönü, ON atak sayısındaki artışla birlikte FA değerlerinde azalma ve MD değerlerinde artış eğilimi olduğunu göstermektedir (Tablo-16, Tablo-17).

Tablo-16: Sağ gözde ON atak sayısı ile FA ve MD değerleri arasındaki ilişki

	FA sağ optik sinir		MD sağ optik sinir ($x10^{-3}$)(mm^2/s)	
	r	p	r	p
ON atak sayısı (R)	-0, 213	0,233	0,086	0,634

r:Spearman's rho korelasyon katsayısı; R=sağ; ON=Optik Nörit

Tablo-17: Sol gözde ON atak sayısı ile FA ve MD değerleri arasındaki ilişki

	FA sol optik sinir		MD sol optik sinir ($x10^{-3}$)(mm^2/s)	
	r	p	r	p
ON atak sayısı (L)	-0,277	0,205	0,046	0,798

r:Spearman's rho korelasyon katsayısı; L=sol; ON= Optik Nörit

Tüm hastaların dahil edildiği analizlerde, ON geçirmiş gözlerde ortalama FA değeri 0,277 ± 0,075; ON geçirmemiş gözlerde ise ortalama FA değeri 0,338 ± 0,118 olarak saptanmıştır.Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,034$). ON geçirmiş gözlerin ortalama MD değeri 2,055 ± 0,475; ON geçirmemiş gözlerde ise 1,878 ± 0,514 olarak izlenmiştir.Her iki grup arasında MD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0,187$) (Tablo-18).

Tablo-18: Tüm hastalarda ON geçirmiş ve geçirmemiş gözlerde FA ve MD değerlerinin karşılaştırılması

	ON geçirmiş göz (n=21)	ON geçirmemiş göz (n=45)	p
FA	0,2774 ± 0,0746	0,3381 ± 0,1176	**0,034**
MD	2,0552 ± 0,4752	1,8783 ± 0,5138	0,187

Bağımsız örneklem T-testi; Ortalama ± Standart Sapma

Hem sağ hem sol gözde optik nörit atak sayısı arttıkça yüksek ve düşük kontrastlı görme keskinliğinin düşüş gösterdiği izlenmekle birlikte, bu ilişki istatiksel olarak anlamlı düzeye erişmemiştir (Tablo-19).

Tablo-19: ON atak sayısı ile görme keskinliğinin korelasyonu

	%100 kontrastlı muayenede görme keskinliği		%2,5 kontrastlı muayenede görme keskinliği	
	r	p	r	p
ON atak sayısı (R)	-0,297	0,232	-0,151	0,549
ON atak sayısı (L)	-0,350	0,155	-0,249	0,319

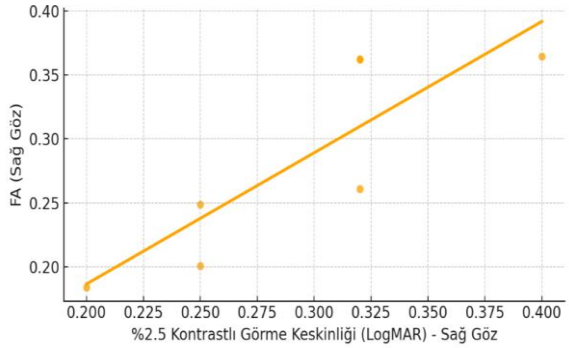
r:Spearman's rho korelasyon katsayısı; R=sağ; L=sol

ON geçirmiş sağ gözde %2,5 kontrastlı görme keskinliği ile FA arasında güçlü ve anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0,963$; $p < 0,001$) (Tablo-20, Şekil-13).

Tablo-20: Sağ Gözde ON Geçirmiş Hastalarda (n=7) sağ optik sinir DTG ve görme keskinliği korelasyonları

	%100 kontrastlı muayenede görme keskinliği		%2,5 kontrastlı muayenede görme keskinliği	
	r	p	r	p
FA (R)	-0,281	0,541	0,963	**< 0,001**
MD (R) ($x10^{-3}$)(mm^2/s)	0,538	0,213	0	1,0

r:Spearman's rho korelasyon katsayısı; FA=Fraksiyonel Anizotropi, MD=Ortalama Difüzivite; R=sağ



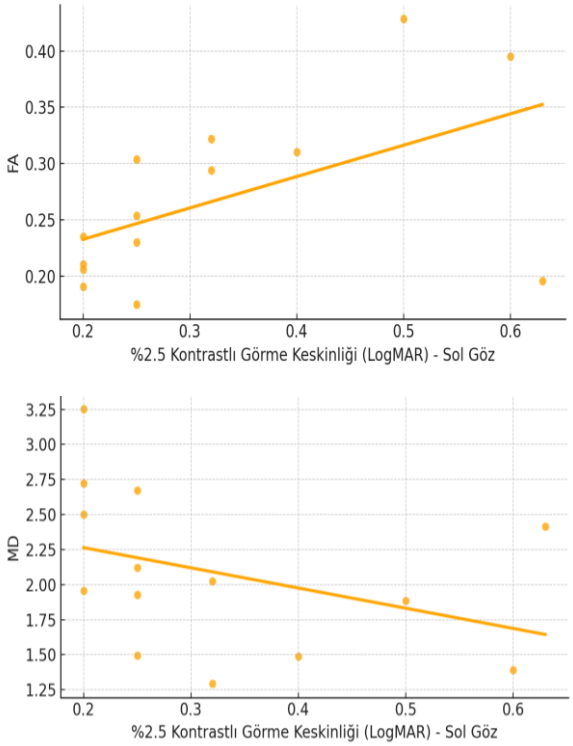
Şekil-13 : Sağ Gözde %2,5 kontrastlı (LogMAR E Chart) muayenede görme keskinliği ile FA arasındaki korelasyon

Sol gözde ON geçiren hastalarda, sol gözde %2,5 kontrastlı görme keskinliği; FA ile anlamlı pozitif, MD ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken; her iki gözde %100 kontrastlı görme keskinliği ile DTG parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo-21, Şekil-14).

Tablo-21: Sol Gözde ON Geçirmiş Hastalarda (n=14) sol optik sinir DTG ve görme keskinliği korelasyonları

	%100 kontrastlı görme keskinliği		%2,5 kontrastlı görme keskinliği	
	r	p	r	p
FA (L)	-0,236	0,416	0,538	**0,047**
MD (L) ($x10^{-3}$)(mm^2/s)	0,491	0,075	-0,581	**0,029**

r:Spearman's rho korelasyon katsayısı; FA=Fraksiyonel Anizotropi, MD=Ortalama Difüzivite; L=sol



Şekil-14 : Sol Gözde %2,5 kontrastlı (LogMAR E Chart) muayenede görme keskinliği ile FA ve MD arasındaki korelasyon

4.7. VOLÜMETRİK İNCELEMELER

Hasta grupları arasında optik nöritin oksipital lob volümleri üzerine etkisini göstermek amacıyla, sağ ve sol oksipital lob alt bölgelerine (kuneus, fusiform, lateral oksipital, lingual ve perikalkarin korteks) ait kortikal hacim değerleri; yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve normalize intrakraniyal hacim (eTIV) gibi kovaryantlar kontrol edilerek ANCOVA yöntemiyle karşılaştırılmıştır. Bu sayede ON geçirme durumunun kortikal hacimler üzerindeki etkisi, bu potansiyel karıştırıcı değişkenlerin (yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve toplam intrakraniyal hacim) etkisinden arındırılarak analiz edilmiştir. Kovaryantların etkisi elimine edildiğinde gruplar arasında anlamlı hacim farkı saptanmamıştır (tüm bölgelerde $p > 0,05$) (Tablo-22).

Tablo-22: Oksipital korteks alt bölümlerinin hacminin gruplar arasında kıyaslanması

	ON Geçirmemiş MS (n=15)	ON Başlangıçlı MS (n=18)	F	p	η^2
R Kuneus (mm^3)	2915,77 ± 109,96	2871,09 ± 99,42	0,082	0,776	0,003
R Fusiform(mm^3)	8360,68 ± 226,69	7941,66 ± 204,97	1,702	0,203	0,059
R Lateral oksipital(mm^3)	11 929,11 ± 294,3	11 207,19 ± 266,1	2,997	0,095	0,1
R Lingual(mm^3)	5713,73± 220,93	5931,11 ± 199,76	0,482	0,493	0,018
R Perikalkarin(mm^3)	2025,67± 73,3	2086,33 ± 66,27	0,341	0,564	0,012
L Kuneus(mm^3)	2573,19 ± 94,65	2522,17 ± 85,57	0,145	0,707	0,005
L Fusiform(mm^3)	8674,2 ± 208,19	8255,73 ± 188,24	2,013	0,167	0,069
L Lateral oksipital(mm^3)	10 404,88 ± 235,55	10 115,05± 212,98	0,754	0,393	0,027
L Lingual(mm^3)	4898,28 ± 171,37	5155,5 ± 154,94	1,123	0,299	0,04
L Perikalkarin(mm^3)	1803,71 ± 131,82	1923,58 ± 119,19	0,412	0,526	0,015

Cinsiyet, yaş, hastalık süresi, eTIV kovaryant olarak kontrol edilerek ANCOVA ile analiz edilmiştir; R=sağ ; L=sol

Çalışmada, hastalığın erken döneminde NEDA-3 kriterlerini karşılayan ve karşılamayan bireylerde takip sonundaki serebral ak madde hacimleri değerlendirilmiştir. 2.yılda NEDA-3 kriterlerini karşılamayan bireylerde takip sonu hem sol hem de sağ serebral ak madde hacimleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($F= 8,683$, $p = 0,007$, $\eta^2 = 0,243$; $F= 7,240$, $p =0,012$, $\eta^2 = 0,211$). Bu analizlerde cinsiyet, yaş, hastalık süresi ve intrakraniyal hacim (TIV) kovaryant olarak kontrol edilmiştir. Elde edilen etki büyüklükleri, NEDA durumu ile serebral ak madde hacimleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (Tablo-23).

Tablo-23: 2.yıl NEDA-3 durumuna göre takip sonu sol ve sağ serebral ak madde hacimlerinin karşılaştırılması

	2.YILDA NEDA-3				
	var (n=14)	yok (n=19)	F	p	η^2
Sol serebral ak madde (mm^3)	230 285,67±1898,6	222 649,621±1608,47	8,683	**0,007**	0,243
Sağ serebral ak madde (mm^3)	224 726,05± 1833,77	217 990± 1553,55	7,24	**0,012**	0,211

Cinsiyet, yaş, hastalık süresi, TIV kovaryant olarak kontrol edilerek ANCOVA ile analiz edilmiştir; yalnızca istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren 2. yıl NEDA-3 verilerine ilişkin volümetrik bulgular tabloda sunulmuştur. 1. ve 5. yıl NEDA-3 analizlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

4.8. BİYOBELİRTEÇLER İLE VOLÜMETRİK ÖLÇÜMLERİN İLİŞKİSİ

Tanı anındaki (bazal) BOS NfL düzeylerinin; yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve toplam intrakraniyal hacim (TIV) kovaryantları kontrol edilerek, toplam korteks (sağ ve sol korteks alanlarının toplamı) ve toplam serebral ak madde (sağ ve sol serebral ak madde hacimlerinin toplamı) hacimlerini öngörmedeki etkisi çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bağımsız değişkenler olarak BOS NfL, yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve toplam intrakraniyal hacim (TIV) kullanılmıştır. Total serebral ak madde hacmi için oluşturulan çoklu doğrusal regresyon analizine göre modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($F(5, 21) = 63,09$, $p < 0,001$). Bu model, total ak madde hacmindeki varyansın %93,8'ini açıklamaktadır ($R^2 = 0,938$). Tanı anındaki BOS NfL düzeyinin takip sonu total ak madde hacmi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü bir etkisi bulunmuştur ($B = -8,972$; $\beta = -0,4$; $p = 0,006$).

Total korteks hacmi için oluşturulan regresyon modelinin de anlamlı olduğu saptanmıştır ($F(5, 21) = 65,88$, $p < 0,001$). Bu model, total gri madde hacmindeki varyansın %94'ünü açıklamaktadır ($R^2 = 0,94$). Ancak BOS NfL düzeyinin total korteks hacmi üzerindeki negatif etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($B = -5,246$; $\beta = -0,35$; $p = 0,098$).

Yaş ve cinsiyetin beyin hacimlerine etkisi gösterilememiştir ($p>0,05$), total intrakranyal hacmin (TIV) ise pozitif etkisi saptanmıştır ($p< 0,001$) (Tablo-24).

Tablo-24: Total ak madde ve korteks hacimlerinin bazal BOS NfL düzeyleri ile ilişkisinin çoklu doğrusal regresyon analizi

	Total ak madde	Total korteks
Regresyon modeli (R^2)	0,938	0,94
Regresyon modeli (F; p)	63,09; **<0,001**	65,88; **<0,001**
BOS NfL (t; p)	-3,045; **0,006**	-1,731; 0,098
Yaş (t, p)	-0,967; 0,344	-1,74; 0,097
Cinsiyet (t; p)	1,345; 0,193	1,851; 0,078
Hastalık süresi (t; p)	-1,806; 0,085	-1,964; 0,063
TIV (t; p)	13,304; **<0,001**	13,457; **<0,001**

Çoklu doğrusal regresyon analizine yaş, cinsiyet, hastalık süresi, BOS NfL düzeyi ve toplam intrakraniyal hacim (TIV) dahil edilmiştir; NfL:nörofilament hafif zincir

Bazal BOS BDNF düzeylerinin, total serebral ak madde ve korteks hacimleri üzerindeki öngörüsel değerini değerlendirmek amacıyla yapılan çoklu doğrusal regresyon analizleri sonucunda her iki modelin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (Total ak madde için $F(5, 19) = 48,92$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,928$ / total korteks için $F(5, 19) = 49,43$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,929$). Ancak bazal BOS BDNF düzeyleri, total ak madde hacmi ve korteks hacmi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir (B = 13,503, p = 0,686; B = -11,636, p = 0,744). Buna karşılık her iki modelde de toplam intrakraniyal hacim (TIV) anlamlı ve güçlü bir pozitif prediktör olarak bulunmuştur (her iki modelde de $p < 0,001$) (Tablo-25).

Tablo-25: Total ak madde ve korteks hacimlerinin bazal BOS BDNF düzeyleri ile ilişkisinin çoklu doğrusal regresyon analizi

	Total ak madde	Total korteks
Regresyon modeli (R^2)	0,928	0,929
Regresyon modeli (F; p)	48,92; **<0,001**	49,43; **<0,001**
BOS BDNF (t; p)	0,411; 0,686	-0,332; 0,744
Yaş (t; p)	-0,669; 0,511	-0,891; 0,384
Cinsiyet (t; p)	0,875; 0,392	1,431; 0,169
Hastalık süresi (t; p)	-1,247; 0,228	-1,584; 0,13
TIV (t; p)	11,356; **<0,001**	11,661; **<0,001**

Çoklu doğrusal regresyon analizine yaş, cinsiyet, hastalık süresi, BOS BDNF düzeyi ve toplam intrakraniyal hacim (TIV) dahil edilmiştir; BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Bazal serum BDNF düzeylerinin total serebral ak ve korteks hacimleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çoklu doğrusal regresyon analizleri sonucunda her iki modelin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (Total ak madde için $F(5, 21) = 42,03$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,909$ / Total korteks hacmi için $F(5, 21) = 106,93$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,962$). Ancak bazal serum BDNF düzeyinin total ak madde ve total korteks hacimleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (B = -1,67 ; p = 0,81 ; B = 3,481 ; p = 0,425). Öte yandan, her iki modelde de toplam intrakraniyal hacim (TIV) pozitif yönde güçlü ve anlamlı bir prediktör olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Hastalık süresinin total korteks hacmi üzerinde anlamlı ve negatif yönlü bir etkisi olduğu bulunmuştur (B = -55,794 ; p = 0,049). Bu durum, hastalık süresi uzadıkça korteks hacminde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma eğilimi olduğunu göstermektedir. Her iki modelde de toplam

intrakraniyal hacim (TIV) anlamlı ve güçlü bir pozitif prediktör olarak bulunmuştur (her iki modelde de $p < 0,001$) (Tablo-26).

Tablo-26: Total ak madde ve korteks hacimlerinin bazal serum BDNF düzeyleri ile ilişkisinin çoklu doğrusal regresyon analizi

	Total ak madde	Total korteks
Regresyon modeli (R^2)	0,909	0,962
Regresyon modeli (F; p)	42,03; **<0,001**	106,93; **<0,001**
Serum BDNF (t; p)	-0,243; 0,810	0,813; 0,425
Yaş (t; p)	0,111; 0,913	-1,920; 0,069
Cinsiyet (t; p)	-0,177; 0,862	2,134; **0,045**
Hastalık süresi (t; p)	-1,969; 0,062	-2,093; **0,049**
TIV (t; p)	9,813; **<0,001**	16,979; **<0,001**

Çoklu doğrusal regresyon analizine yaş, cinsiyet, hastalık süresi, serum BDNF düzeyi ve toplam intrakraniyal hacim (TIV) dahil edilmiştir; BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Bazal serum RUNX1 düzeylerinin total ak madde ve korteks hacimleri üzerindeki öngörüsel değerini değerlendirmek amacıyla yapılan çoklu doğrusal regresyon analizlerinde her iki modelin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($F(5, 21) = 61,43$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,936$; $F(5, 21) = 114,4$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,965$). Bazal serum RUNX1 düzeyinin total ak madde hacmi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir etkisi saptanmıştır ($B = 26,993$; $p = 0,018$), ancak total korteks hacmi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($B = 2,267$; $p = 0,772$). Her iki modelde de TIV, güçlü ve anlamlı bir pozitif prediktör olarak belirlenmiştir ($p < 0,001$) (Tablo-28). Hastalık süresi total ak madde ve total korteks hacmi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir etki göstermektedir ($B=-100,6$ $p = 0,015$; $B =-66,818$, $p = 0,026$) (Tablo-27).

Tablo-27: Total ak madde ve korteks hacimlerinin bazal serum RUNX1 düzeyleri ile ilişkisinin çoklu doğrusal regresyon analizi

	Total ak madde	Total korteks
Regresyon modeli (R^2)	0,936	0,965
Regresyon modeli (F; p)	61,43; **<0,001**	114,40; **<0,001**
Serum RUNX1 (t; p)	2,561; **0,018**	0,293; 0,772
Yaş (t; p)	0,34; 0,737	-2,335; 0,03
Cinsiyet (t; p)	-0,205; 0,84	2,362; **0,028**
Hastalık süresi (t; p)	-2,638; **0,015**	-2,387; **0,026**
TIV (t; p)	10,698; **<0,001**	16,702; **<0,001**

Çoklu doğrusal regresyon analizine yaş, cinsiyet, hastalık süresi, serum RUNX1 düzeyi ve normalize intrakraniyal hacim (TIV) dahil edilmiştir.

Bazal BOS nörogranin düzeylerinin total ak madde ve korteks hacimleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çoklu doğrusal regresyon analizlerinde her iki model de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Total ak madde için $F(5, 20) = 44{,}23$, $p < 0{,}001$, $R^2 = 0{,}917$; total korteks için $F(5, 20) = 72{,}49$, $p < 0{,}001$, $R^2 = 0{,}948$). Bazal BOS nörogranin düzeyi total ak madde hacmi üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir ($B = -5{,}534$, $p = 0{,}856$). Ancak total korteks hacmi üzerinde anlamlı ve negatif yönlü bir etki göstermiştir ($B = -64{,}02$; $p = 0{,}019$). Her iki modelde de TIV anlamlı ve güçlü bir pozitif prediktör olarak saptanmıştır ($p < 0{,}001$) (Tablo-28).

Tablo-28: Total ak madde ve korteks hacimlerinin bazal BOS nörogranin düzeyleri ile ilişkisinin çoklu doğrusal regresyon analizi

	Total ak madde	Total korteks
Regresyon modeli (R^2)	0,917	0,948
Regresyon modeli (F; p)	44,23; **<0,001**	72,49; **<0,001**
BOS Nörogranin (t; p)	-0,184; 0,856	-2,541; **0,019**
Yaş (t; p)	-0,165; 0,871	-1,719; 0,101
Cinsiyet (t; p)	0,285; 0,779	1,937; 0,067
Hastalık süresi (t; p)	-0,324; 0,749	-1,448; 0,163
TIV (t; p)	10,206; **<0,001**	13,914; **<0,001**

Çoklu doğrusal regresyon analizine yaş, cinsiyet, hastalık süresi, BOS NRGN düzeyi ve normalize intrakraniyal hacim (TIV) dahil edilmiştir; NRGN: Nörogranin

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada ON başlangıçlı MS ve ON geçirmemiş MS hastaları; klinik, radyolojik bulgular ve moleküler biyobelirteçler açısından karşılaştırılmış, optik nörit öyküsünün ve hastalık progresyonunun optik sinir dejenerasyonu ve beyin hacimleri üzerine etkileri incelenmiş, hastalık progresyonunu öngörebilmek adına tanı anında kullanılabilecek biyobelirteçler saptanmaya çalışılmış ve bazı özgün bulgular elde edilmiştir.

5.1. HASTA GRUPLARINA AİT DEMOGRAFİK, KLİNİK VE RADYOLOJİK VERİLERİN TARTIŞILMASI

Demografik ve klinik veriler değerlendirildiğinde, ON başlangıçlı MS grubunun çalışmaya dahil edildiği andaki yaşları daha düşük izlenmiştir. Bununla birlikte; atak sayısı, yıllık atak oranı (ARR), EDSS değerleri ve NEDA-3 kriterlerini sağlama açısından ON geçirmeyen gruba göre anlamlı fark saptanmamıştır. ON başlangıçlı MS grubunda 1. yıl MRG aktivitesi daha sık izlenmektedir. Bu bulgu, ON varlığının MS hastalığının genel prognozunu tek başına belirlemediğini göstermektedir. Nitekim literatürde, ON ile başlayan MS olgularının sıklıkla daha iyi prognozla seyrettiği rapor edilmekle birlikte , bu durum genellikle tek atakla sınırlı kalan ON başlangıçlı MS hastaları için geçerlidir (5).

Hasta grupları arasında , yüksek kontrastlı (%100) LogMAR E Chart ile yapılan muayenede görme keskinliği açısından anlamlı farklılık izlenmez iken; düşük kontrastta (%2,5) görme keskinliği, ON başlangıçlı MS grubunda hem sağ hem de sol gözde anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Literatürdeki güncel çalışmalar da, düşük kontrastlı ölçekler ile yapılan görme keskinliği değerlendirmesinin, optik nöritte vizüel disfonksiyonu göstermede daha duyarlı bir yöntem olduğunu vurgulamaktadır (154).

2020 yılında yapılan bir çalışmada, %100 kontrastlı Snellen ile %2,5 ve %1,25 kontrastlı Sloan kartları kullanılarak görme keskinliği değerlendirilmiş; optik nörit (ON) öyküsü olan ve olmayan hastaların ayrımının en belirgin şekilde %2,5 kontrastlı Sloan görme keskinliği ölçümünde ortaya çıktığı gösterilmiştir (155). Çalışmamızın

bulguları da bu sonuçla uyumludur; dolayısıyla MS'te ON'e bağlı vizüel disfonksiyonun değerlendirilmesinde düşük kontrastlı, özellikle %2,5 kontrast ölçümlerinin tercih edilmesi önerilir.

5.2.BİYOBELİRTEÇ DÜZEYLERİ İLE KLİNİK VE RADYOLOJİK PARAMETRELERİN İLİŞKİ

Bu çalışmada ON başlangıçlı MS ve ON geçirmemiş MS hastaları, BOS ve serum biyobelirteç düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, yalnızca bazal BOS NFL düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,023$). ON geçirmiş hastalarda bazal NfL düzeyleri belirgin olarak daha yüksektir. Bu durum, yüksek bazal NfL düzeyinin, optik sinirler de dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminin daha geniş bölgelerini etkileyebilen, daha yüksek hastalık aktivitesinin bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Nörofilament hafif zincir (NfL), esas olarak aksonlarda yer alan ancak aynı zamanda nöron hücre gövdesinde de bulunan, nöronal iskeletin yapısal bir proteinidir; hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde nöronal bütünlüğün korunmasında kritik bir rol oynar. Nöroaksonal hasar durumunda, NfL BOS'a salınır ve bu durum altta yatan nörodejeneratif ve inflamatuar süreçlerin bir göstergesidir (156). NfL, aksonal hasarın özgün bir belirteci olup, BOS düzeylerinin genellikle akut inflamatuar dönemlerde arttığı bilinmektedir. Ancak bu çalışmada örnekleme atak dışı dönemde yapılmıştır; bu nedenle elde edilen yüksek NFL değerleri, süregelen subklinik nöronal hasarın bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

2018 yılında 259 MS hastasının serum NfL seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada, NfL düzeyi arttıkça hastaların takip sürecinde kontrastlanan ve/veya yeni gelişen lezyonların sayısında artış izlenmiş, serum NfL düzeylerinin hem o anki lezyon yükü hem de hastalık aktivitesini gösteren MRG bulguları (yeni gelişen/büyüyen lezyonlar/kontrastlanan lezyonlar) ile ilişkili olduğu saptanmıştır (127).

Çalışmamızda ON başlangıçlı MS grubunda BOS NfL düzeylerinin daha yüksek ve 1. yılda MRG aktivitesinin daha sık izlendiği gözlemlerimiz doğrultusunda, 1. yılda MRG aktivitesi ile bazal BOS NfL düzeylerinin ilişkisi incelenmiş ve tanı anındaki (bazal) BOS NfL düzeyi yükseldikçe, 1.yılda MRG aktivitesi izlenme

durumunda artış saptanmıştır (p=0,034). Bu bulgu, literatürle uyumlu olarak tanı anındaki yüksek NfL düzeylerinin, erken dönemde daha belirgin MRG aktivitesiyle seyreden hastalık formunu yansıtabileceğini düşündürmektedir.

BOS NfL seviyelerinin yaşla birlikte artış gösterdiği literatürde bazı çalışmalarda gösterilmiştir (157). NfL değerlerinin; sağlıklı kontrollerde yaşla birlikte her yıl başına %2,3 oranında artış gösterdiği, bu artışın doğal süreçte gelişen artan yaşla birlikte beyin hacminde azalma ve yaşlılarda daha sık görülen BOS yapım yıkım sürecindeki azalmaya sekonder olduğu düşünülmektedir (158,159). Başka bir çalışmada ise tedavi başlanmadan önce bakılan bazal NfL seviyeleri ile yaş arasında ilişki gösterilememiştir (160). Bizim çalışmamızda BOS NfL seviyelerinin yaş değişkeni ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda tanı anında alınan BOS NfL düzeylerinin, takip sonundaki beyin hacmi ile ilişkisi incelendiğinde, takip sonundaki total ak madde ve korteks hacimlerine negatif etki gösterdiği saptanmış, total ak madde hacmine etkisi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sonuçlanmıştır (p=0,006). Tanı anında ölçülen BOS NfL düzeyi 1 birim arttığında, takip sonu total ak madde hacminin 8, 972 mm^3 azaldığı izlenmiştir. 70 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, hastalara çalışmaya alındıkları anda ve 24. ayda MRG çekilmiş; beyin hacmindeki değişiklikler ile bazal NfL seviyelerinin ilişkisi incelenmiştir. Bizim çalışmamızdakine benzer şekilde ak madde volümündeki azalmanın bazal BOS NfL düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmış; total gri madde hacim azalması ile bir ilişkisi izlenmemiştir (161).

Çalışmamız ve literatürdeki çalışmalar, BOS'ta artan NfL düzeyinin yalnızca santral sinir sistemi hasarının biyobelirteci olmadığını, aynı zamanda uzun vadeli yapısal beyin değişikliklerini öngörebilen potansiyel bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Nöronlar ve bağışıklık hücreleri tarafından üretilen nörotrofik faktörlerden olan BDNF, nöron ve glial hücreler ile etkileşime girerek onları hasardan korur ve nöron tamir mekanizmalarını destekler. Bu fenomen protektif otoimmünite olarak adlandırılmıştır (162). MS hastalarının serum ve BOS BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu literatürde gösterilmiştir (7,8).

Aynı zamanda yapılan çalışmalarda RRMS hastalarında BDNF üretiminin, progresif MS hastalarına kıyasla daha fazla olması, MS'te progresyonun nöroproteksiyon ve nöron tamir mekanizmalarındaki yetersizliğin sonucu olarak geliştiği hipotezini desteklemektedir (7,8,163,164).

2024 yılında yayınlanan prospektif, tek merkezli bir kohort çalışmasında, RRMS/PPMS ve KİS tanılı hastalardan oluşan bir grupta; bazal BOS ve serum BDNF seviyeleri ölçülmüş, bazal EDSS hesaplanmış ve kognitif testler yapılmış; 12 ay sonra bu değerlendirmeler tekrarlanmıştır. EDSS iyileşmesi gösteren (bazal EDSS'e göre 1 yıl sonunda en az 0,5 puanlık düşüş) hastalarda bazal serum BDNF seviyelerinin daha yüksek olduğu; kognitif test skorlarında düzelme görülen hastaların bazal BOS BDNF seviyelerinin daha yüksek olduğu sonucu elde edilmiştir (165).

Bizim çalışmamızda tanı anında bakılan BOS BDNF düzeyleri, takip sürecinde kanıtlanmış dizabilite progresyonu (CDP) gelişen hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş; ROC analizinde yüksek özgüllük ve duyarlılık oranları elde edilmiştir. BDNF'nin nöroproteksiyona katkısını destekler şekilde, tanı anında alınan BOS'ta BDNF seviyelerinin daha yüksek olması, hastaların takip sürecinde dizabilite progresyonu geliştirmeyeceği yönünde güvenilir bir biyobelirteç olarak gözükmektedir. Tanı anında bakılan (bazal) BOS BDNF düzeyinin 222,6 pg/mL değerinin üstünde olması, dizabilite progresyonu gelişmeyeceği yönünde güçlü bir belirleyicidir.

Benzer şekilde çalışmamızda tanı anında alınan BOS'ta, BDNF seviyeleri düştükçe; biyobelirteç alımı sonrası ilk 2 yıldaki atak sayısı, yıllık atak oranı (ARR), hastalık başlangıcından itibaren ilk 5 yıldaki atak sayısı ve EDSS değişiminin (takip sonu EDSS- bazal EDSS) arttığı tespit edilmiştir. Bazal BOS BDNF seviyelerinin düşüklüğü hem erken hem de geç dönemde daha fazla relaps gelişmesi ve EDSS progresyonu ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda serum ve BOS BDNF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte negatif bir korelasyon gözlenmiştir. Bu bulgu, periferal ve santral BDNF düzeylerinin nörodejeneratif süreçleri yansıtma biçimlerinin farklı olabileceğini düşündürmektedir.

BDNF'nin kan beyin bariyerinden geçiş yapabildiği deneylerle gösterilmiştir (166). Bu nedenle serum BNDF düzeylerinin, BOS BDNF düzeyleri ile paralellik göstermesi beklenmekle birlikte; Alzheimer hastalarında yapılan bir çalışmada BOS BDNF ve serum BDNF süzeyleri arasında bir ilişki saptanamamıştır (167). Altta yatan sebep olarak BOS ve serum BDNF'nin farklı kaynaklardan üretilmesi hipotezi öne sürülmüştür. Serum BDNF'sinin ana kaynağını trombositler, lenfositler ve endotelyal hücreler oluştururken; BOS BDNF'si esas olarak lenfositler ve monositlerden köken almakta, ayrıca kan beyin bariyerinden geçen serum BDNF'si de katkı yapmaktadır.

Yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollerde serum ve BOS seviyeleri pozitif korelasyon gösterir iken, travmatik beyin hasarı hastalarında serum ve BOS BDNF arasında negatif korelasyon izlenmiştir (168).

Ayrıca serumdaki BDNF düzeylerinin, BOS BDNF düzeylerinden oldukça yüksek olması; BDNF'nin periferde lenfositlere ilaveten platelet, düz ve iskelet kası gibi dokulardan da üretilmesi sebebiyle olduğu düşünülmektedir (169). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubunda BOS BDNF konsantrasyonu 212,46 ± 81,76 pg/mL iken; serum BDNF konsantrasyonu 1063,53 ±444,72 pg/mL olup yaklaşık 5 katlık bir fark izlenmektedir. MS'teki kan beyin bariyeri hasarlanması sonucu serum-BOS arasındaki BDNF geçişinin bozulması, bizim çalışmamızdaki serum ve BOS BDNF'nin zıt yönlü ilişkisinin sebeplerinden olabilir; bu konuda invitro çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte serum BDNF'den ziyade, BOS BDNF düzeyleri ile ilgili bulduğumuz klinik korelasyonlar, temel olarak santral kaynaklı BDNF'nin MS ilişkili plastisitede esansiyel rol oynayabileceğini desteklemektedir.

İncelediğimiz diğer bir biyobelirteç olan RUNX1; nöral hücre büyümesini, hayatta kalmasını ve farklılaşmasını sağlayan bir proteindir. Haridy ve arkadaşlarının çalışmasında, RUNX1 sentezini düzenleyen "long noncoding RNA" (lncRNA) seviyeleri ve RUNX1 mRNA seviyelerinde hastalık progresyonuyla birlikte düşüş izlenmiştir; en düşük düzeyler SPMS hastalarında, en yüksek düzeyler ise KİS hastalarında tespit edilmiştir. Diğer çalışmalar da lncRNA'nın; RUNX1 proteinin transkripsiyon sürecinin ve immün sistemin regülasyonunda, dolayısıyla da MS patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (170,171).

Bizim çalışmamızda MS grubunda bazal RUNX1 düzeyi 110,54 ± 259,95 pg/ml olarak sonuçlanırken; sağlıklı kontrol grubunda 202,53 ± 470,95 pg/ml olarak saptanmıştır (p= 0,266). MS grubunda bazal RUNX1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanması literatür ile uyumlu olsa da, çalışmamızda bu farklılık anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

Çalışmamızda bazal RUNX1 düzeylerinin total ak madde üzerinde pozitif bir etkisi saptanmıştır (p= 0,018). Bu sonuç tanı anında bakılan RUNX1 düzeyindeki 1 birimlik azalmanın, takip sonu ak madde hacminde 26,993 mm^3 azalma ile sonuçlandığını göstermiş olup, RUNX1'in nöroprotektif etkisiyle tutarlı görülmüştür.

RUNX1 düzeylerinin, ileriye yönelik prognostik rolüne ve beyin hacimlerini öngörmedeki rolüne dair çalışma literatürde olmayıp, MS'te RUNX1'in düzenleyici rolü hâlâ netliğe kavuşmamıştır.

Son olarak, nörogranin; korteks, hipokampüs ve amigdala nöronlarında bulunan postsinaptik bir protein olup, sinaptik rejenerasyonun sağlanması ve nöronal plastisitenin sürdürülmesinde rol oynamaktadır (149).

Barba ve arkadaşlarının çalışmasında, hastalık süresi ve beyin atrofisi daha fazla olan hastalarda daha düşük NRGN seviyeleri saptanmış, düşük NRGN seviyeleri kognitif disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (151). Literatürde azalmış NRGN seviyeleri olan hastaların takiplerinde daha yüksek EDSS skorlarına eriştiği gösterilmiş olup, sinaptik disfonksiyonun MS'te dizabilite akümülasyonundaki rolüne işaret edilmiştir (172).

Zanghi ve arkadaşlarının çalışmasında daha yüksek nörogranin düzeyleri, retinal ganglion hücre tabakası kalınlığı ile ters korelasyon göstermektedir; bu durum, nörogranin düzeylerinin erken evre MS'te nörodejenerasyon ve sinaptik kayıpla ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (173). Fakat MS hastalarında bazal nörogranin seviyeleri ve takip sonundaki beyin atrofisi ilişkisine dair prospektif bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Hafif bilişsel bozukluk tanılı hastaların dahil edildiği bir çalışmada, yüksek bazal BOS nörogranin düzeylerinin, klinik takipte hipokampal hacimdeki azalma ve kortikal glukoz metabolizmasındaki düşüş ile ilişkili olduğu bulunmuştur, klinik

skorlarında progresyon gösteren hastalarda daha yüksek NRGN seviyeleri görülmüştür (174).

Alzheimer hastalarının postmortem beyin dokularının incelenmesi sonucu yüksek BOS nörogranin seviyelerinin, serebral korteks ve hipokampusta nörogranin seviyelerindeki düşüşle ilişkili olduğu gösterilmiştir (175).

Çalışmamızda tanı anında bakılan bazal BOS nörogranin düzeylerinin, total korteks hacmi üzerinde negatif bir etkisi saptanmıştır ($p = 0,019$). Bazal nörogranin düzeyindeki 1 birimlik artış, takip sonundaki beyin korteks hacminde 64,02 mm3'lük azalmayı öngörmektedir. Sinaptik rejenerasyonda rol oynayan bu proteinin BOS'ta artışı postmortem çalışmalarda gösterildiği üzere, kortekste NRGN seviyelerindeki olası düşüşe ve dolayısıyla sinaptik rejenerasyonda olası azalmaya işaret etmektedir. Çalışmamızdaki bulgular ile BOS'ta artmış NRGN seviyelerinin, kortekste azalmış nöroplastisiteye yol açacağı ve dolayısıyla uzun dönemde daha düşük korteks hacmi ile sonuçlanacağı hipotezi öne sürülebilir.

5.3. DTG VE ON

Optik sinir yalnızca ak madde yolakları içerdiğinden DTG ile incelemeye oldukça uygun bir yapıdır. DTG, beyin yapılarında suyun difüzyonunu ölçmemizi sağlayan ileri MRG tekniğidir. Bu yöntem, suyun akson demetleri boyunca difüzyonunu ölçerek, esas olarak ak madde liflerinden oluşan nöral yolların beyinde ileri düzeyde görselleştirilmesine olanak tanır, bu difüzyon hem selüler hem mikroyapısal değişikliklere duyarlıdır (176,177). FA ve MD değişikliklerine rağmen, bu değişikliklerin altında yatan hücresel süreçleri anlamak hala güçtür. En yaygın kabul gören mekanizma anterograd transsinaptik nörodejenerasyondur. Anterograd transsinaptik nörodejenerasyon, hücre gövdesinden sinir terminaline doğru (örneğin retinadan görsel kortekse) ilerleyen aksonal dejenerasyon olarak tanımlanır ve nöronal atrofi ile karakterize olup, nihayetinde apoptoza yol açar, buna karşılık retrograd transsinaptik nörodejenerasyon, sinir iletiminin tersi yönünde, yani görsel korteksten retinaya doğru ilerler (178-180).

Trip ve arkadaşları, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde geçirilmiş ON öyküsü olan heterojen bir grup hastayla yaptığı çalışmada, sağlıklı kontroller ile ON

geçiren hastaların karşılaştırılmasında, etkilenmemiş optik sinirdeki FA ve MD değerlerinde değişiklik saptamazken; etkilenmiş optik sinirde kontralateral optik sinire ve sağlıklı kontrollere kıyasla MD değerinde %49 oranında artış; FA değerinde %35 oranında azalma saptamıştır. Aynı zamanda bu değerlerin, VEP genliği ile korele olduğu gösterilmiştir. Ortalama FA değeri etkilenen optik sinirde 0,435 olarak saptanmış olup; kontralateral etkilenmemiş optik sinirde bu değer 0,602 olarak sonuçlanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise bu değer 0,669 olarak sonuçlanmış; hasta grubunda etkilenmemiş optik sinir FA değerleri ile arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Aynı çalışmada etkilenmiş optik sinirdeki MD değeri $1,611x10^{-3}$ mm^2/s; etkilenmemiş kontralateral optik sinirde ise $1,191x10^{-3}$ mm^2/s olarak bulunmuştur. Bu çalışma doğrultusunda demiyelinizasyon ve gliozisin sonuçlara katkıda bulunduğu düşünülmekle birlikte, azalmış FA ve artmış MD değerinin ön planda aksonal hasarın göstergesi olduğu düşünülmüştür (3).

Bizim çalışmamızda ise tek taraflı ON geçiren hastalarda aynı bireyin iki gözü arasındaki karşılaştırmada, ON geçirmiş gözdeki ortalama FA değeri 0,264 , MD değeri ise $2,301 x10^{-3}$ mm^2/s olarak; ON geçirmemiş gözdeki ortalama FA değeri 0,368 , MD değeri $1,886 x10^{-3}$ mm^2/s olarak bulunmuştur ($p=0,03$; $p=0,009$). Bu bulgular optik sinirdeki mikrostrüktürel değişimlerin, DTG'de FA azalması ve MD artışı şeklinde sonuçlandığını gösteren literatürle uyumludur.

Bizim çalışmamızda saptadığımız FA değerleri, Trip ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilen etkilenen gözdeki ortalama FA değeri olan 0,435'ten daha düşük olup, saptadığımız MD değerleri daha yüksektir. Bu farklılık, hasta grubundaki ON atağının şiddeti, süresi veya atak sonrası geçen süre gibi klinik değişkenlerden kaynaklanabileceği gibi, çalışmalarda kullanılan DTG cihaz parametreleri, ROI yerleşimi, izotropik voksel boyutları veya analiz yazılımlarındaki farklılıklardan da kaynaklanabilir. Ayrıca, çalışmamıza dahil edilen hastaların daha ileri yaşta olması, eşlik eden nöron kaybı veya nöronal plastisite kapasitesinin düşüklüğü gibi demografik değişkenler farklı sonuçlara katkı sağlamış olabilir.

Araştırmamızda tüm hastaların dahil edildiği grup temelli analizlerde, ON geçirmiş gözlerin ortalama FA değeri, ON geçirmemiş gözlerin FA değerine kıyasla daha düşük saptanmıştır ($p = 0,034$).

Bulgularımıza göre aynı hastadaki FA ve MD değerlerinde gözler arasındaki asimetri, ON geçiren gözün ayrımını sağlamaktadır. Aynı zamanda her iki göz arasındaki asimetriden bağımsız olarak optik sinirin FA değerlerindeki düşüş, o gözde geçirilmiş ON'e işaret etmektedir.

Naismith ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışmada, ON geçirmeyen gözde dahi DTG değişikliklerinin olduğu raporlanmış olup, subklinik aksonal dejenerasyonun altta yatan mekanizma olduğu ileri sürülmüştür (181). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubumuzda DTG çekimleri yapamadığımız için böyle bir karşılaştırma yapmamız mümkün olmamıştır.

DTG verileri ile hastaların vizüel fonksiyonel kapasitesinin ölçümü olan görme keskinliği değerlerinin kıyaslandığı çalışmalarda, etkilenmemiş gözde dahi düşük kontrastlı görme keskinliğinin, DTG ölçümleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (182). Diğer çalışmalarda da yüksek kontrastlı muayenede saptanan görme keskinliğinden ziyade düşük kontrastlı görme keskinliğinin, vizüel yolaktaki hasarlanma ile ilişkisi gösterilmiştir (115, 181). Bizim çalışmamızda ON geçiren sağ gözlerde, %2,5 kontrastlı muayenede ölçülen görme keskinliği ile sağ optik sinir FA değeri arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Sol göz analizlerinde de benzer şekilde FA ile pozitif, MD ile negatif korelasyon gözlenmiştir. Bu bulgu, özellikle düşük kontrastlı görme keskinliğinin vizüel yol hasarını saptamada daha duyarlı olduğunu ve hastaların değerlendirilmesinde %100 kontrastlı görme keskinliği muayenesine ilaveten kullanılması gerektiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, görme keskinliğinin optik sinirdeki aksonal dejenerasyonun bir göstergesi olduğunu, DTG'nin ON sonrası optik sinir bütünlüğünü ve fonksiyonel sekel derecesini yansıttığını göstermektedir**.**

Çalışmamızda, ON atak sayısı ile FA ve MD değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Aynı zamanda hastaların görme keskinliği (hem yüksek kontrast hem düşük kontrastlı muayene değerlendirmelerinde) ON atak sayısından etkilenmemektedir. Dolayısıyla ON atak sayısından ziyade ON atağının şiddeti önem taşımaktadır. ON atak sayısı ile DTG parametreleri arasında ilişki bulunmamasına karşın, görme keskinliği ile anlamlı ilişki gösterilmesi; DTG ile saptanan optik

sinirdeki aksonal dejenerasyonun, atak sayısından ziyade atakların şiddeti ve bıraktığı sekel derecesinden etkilendiğine işaret etmektedir.

ON'de ak maddeye ait DTG bulgularında gözlemlenen değişikliklerden, anterograd nörodejenerasyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu durumu destekleyen çok sayıda çalışma, optik radyasyonlarda DTG anormalliklerinin; retinal incelme, RNFL kalınlığı ve görme alanı testleri ile korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (183,184) . Optik sinire benzer bir şekilde optik radyasyonlardaki FA, RD ve MD değişikliklerinin; anterograd transsinaptik nörodejenerasyonu yansıttığı düşünülmektedir(185). Kolbe ve arkadaşları 2016 yılında yapılan bir çalışmada, optik radyasyonda lezyonları olan hastaların FA ve MD değerlerindeki değişikliğin vizuel korteks V1 alanındaki atrofi ile korele olduğunu göstermiştir (178).

5.4. NEDA-3 VE BEYİN VOLÜMETRİSİ

NEDA durumu, tedavide kullanılan hastalık modifiye edici ajanların etkisini değerlendirmede önemli bir göstergedir. NEDA-3 durumu; klinik relaps izlenmemesi, EDSS skoruna göre dizabilitede progresyon izlenmemesi ve radyolojik aktivite görülmemesi durumunda sağlanmaktadır.

Tedavi başlanması sonrası ilk yıllardaki NEDA-3 durumunun, önemli bir prognostik faktör olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (186,187).

Tedavi stabil hale geldikten sonra, başlangıçtan itibaren 1 yıllık sürede NEDA-3 durumunun sağlanması, MS'te uzun dönem hastalık seyrini öngörebilir. Yüksek etkinlikli bir hastalık modifiye edici tedavi (DMT) başlamak, orta etkinlikteki tedavilere kıyasla daha kısa sürede NEDA durumuna ulaşılmasını sağlamaktadır (188).

NEDA-3 durumunun yalnızca inflamatuar aktiviteyi değil, aynı zamanda yapısal nörodejenerasyonu da öngörebileceğine ilişkin literatürde artan kanıtlar bulunmaktadır**.** Rojas ve arkadaşlarının çalışmasında, NEDA-3 durumuna erişemeyen hastalarda, diğer hastalara kıyasla 3 yıllık takip süresi sonunda daha fazla beyin hacim kaybı saptanmıştır (189). Bu sonuçlar inflamatuar aktivitenin baskılanmasının nörodejeneratif süreci yavaşlattığını göstermektedir.

Temmermann ve arkadaşlarının çalışmasında, iki farklı zaman noktasında çekilen MRG'lerde hesaplanan toplam beyin ve toplam gri madde hacmi kaybının, NEDA-3 durumunu karşılayan MS hastalarında, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerle benzer düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, inflamatuar hastalık aktivitesi baskılandığında, nörodejenerasyonun fizyolojik (normal yaşlanmaya benzer) seviyelere kadar yavaşlayabileceğini düşündürmektedir (190).

Araştırmamız, 2.yılda NEDA-3 durumunu karşılamayan bireylerde ileri dönemde serebral ak madde hacimlerinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, erken dönemde NEDA-3 durumunun takip sonu beyin hacimlerini öngörmede, dolaylı olarak da beyin atrofisini predikte etmede, potansiyel bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. 2.yıl sonunda NEDA-3 durumunun sağlanamamış olması takip sonu ak madde hacmindeki düşüklüğün güçlü bir prediktördür. Bu bulgular, NEDA-3 durumunun yalnızca hastalık aktivitesini değil, aynı zamanda uzun vadeli yapısal beyin değişikliklerini de öngörebileceğine işaret etmektedir. Hastalık aktivitesinin erken dönemde hastalık modifiye edici ajanlarla etkin şekilde baskılanması, ilerleyen yıllarda gelişebilecek nörodejenerasyona karşı koruyucu bir etki sağlayabilir.

5.5. OPTİK NÖRİTE SEKONDER ANTEROGRAD DEJENERASYON

MS kriterlerini karşılayan optik nörit hastalarının (20 hasta), sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışmada bilateral vizüel kortekste (Brodmann alanı 17 ve 18) azalmış manyetizasyon transfer oranı (MTR) izlenmiştir. Görsel kortekste anormal MTR tespit edilen bölgelerde, hastalar ve kontrol grubu arasında gri madde yüzdesi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Dolayısıyla bu farkın, bölgenin yapısal kompozisyonuna (gri madde oranına) bağlı değil; olasılıkla optik nörit atağını takiben görsel kortekste gerçek mikroyapısal hasardan kaynaklandığını düşündürtmektedir. Bu duruma transsinaptik nöronal dejenerasyon ve kortikal sinaptik morfolojik değişiklikler gibi mekanizmalar neden olabilir (101).

Multipl skleroz (MS) hastalarında geçirilmiş optik nörit atağı; optik radyasyonun (OR) bütünlüğünde azalma ve peripapiller retinal sinir lifi tabakası (pRNFL) ile ganglion hücre kompleksi (GCC) kalınlığında incelme ile ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada, ON geçirmiş hasta grubunda pRNFL ve GCC kalınlığı ile, optik radyasyon bütünlüğü ve primer vizüel korteks kalınlığı arasında

korelasyon gösterilmiştir. ON geçiren hastalarda iki yönlü (anterograd ve retrograd) transsinaptik aksonal dejenerasyon olduğu hipotezi öne sürülmüştür (100).

Çalışmamızda ON başlangıçlı MS ve ON geçirmemiş MS gruplarında oksipital lob hacimleri kıyaslandığında sağ ve sol kuneus, fusiform ve lateral oksipital hacimler ON başlangıçlı MS grubunda daha düşük izlenmekle birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Optik radyasyondaki lezyonların DTG ile değerlendirilememiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Bununla birlikte, literatürde ON sonrasında oksipital kortekste gri madde yüzdesinde belirgin bir hacim azalması saptanmamasına karşın, mikroyapısal düzeyde değişikliklerin ön planda olduğuna ilişkin bulgular göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın sonuçlarının bu hipotez ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.

5.6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubumuzda DTG görüntüleme yapılmamış olup, tamamen sağlıklı bir optik sinirdeki değerler ile karşılaştırmalar DTG'nin diagnostik rolünün değerlendirilmesine ek katkı sağlayabilirdi.

BOS ve serumda incelediğimiz biyobelirteçler için bazı hastalarımızın örneklerinin elimizde bulunmaması ve analizlerin yalnızca mevcut örnekler üzerinden yapılması, dolayısıyla örneklem sayımızın az olması çalışamızın kısıtlılıklarından biridir.

Serum ve BOS örneklemenin tanı anında yani tek bir zaman aralığında yapılmış olması kısıtlılıklarımızdan bir diğeridir. Prospektif bir çalışma dizaynı ile takip döneminde de biyobelirteçlerin bakılmasının bu gibi çalışmaların kalitesini arttırabileceği düşünülmektedir.

Volümetrik incelemelerin takip sonunda kesitsel olarak yapılması ve tanı anındaki MRG'lerinin olmaması, takip sürecinde gelişen atrofi yorumu konusunda kısıtlılık oluşturmaktadır.

6.SONUÇLAR

ON başlangıçlı MS ve ON geçirmemiş MS hastaları karşılaştırıldığında; EDSS, atak sayısı ve NEDA-3 durumunu sağlama oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış; bu durum, hastalık başlangıcında ON öyküsünün hastalık prognozunun tek başına belirleyicisi olmadığını düşündürmektedir.

Düşük kontrastlı (özellikle %2,5) görme keskinliği ölçümleri, optik sinir hasarını yüksek kontrast testlerinden daha duyarlı yansıtmaktadır; bu nedenle rutin vizyon değerlendirmesine entegre edilmesi önerilir.

Çalışmamızda bazal BOS NfL düzeylerinin, yalnızca mevcut nöroaksonal hasarı değil, aynı zamanda takip sonundaki total ak madde hacmini öngörebildiği gösterilmiş; bu yönüyle bazal BOS NfL, MS'te beyin yapısal değişikliklerinin erken dönemde öngörülmesinde değerli bir biyobelirteç olarak öne çıkmıştır.

Tanı anında alınan BOS örneğinde bakılan BDNF değerinin düşük olması, ilerleyen dönemde artmış atak riski ve EDSS progresyonuyla ilişkilidir. Tanı anında bakılan BOS BDNF düzeyinin 222,6 pg/mL değerinin üstünde olması, kanıtlanmış dizabilite progresyonu (CDP) gelişmeyeceği yönünde güçlü bir belirleyicidir. Sonuçlarımız BDNF'nin nöroprotektif etkisi olduğunu göstermektedir.

Serum ile BOS BDNF düzeyleri arasındaki ters yönlü ilişki, bu biyobelirtecin santral sinir sistemi ve periferik dokularda farklı üretim kaynaklarına sahip olduğunu desteklemektedir.

Bazal serum RUNX1 düzeylerinin takip sonu total ak madde hacmi ile pozitif, bazal BOS NRGN düzeylerinin ise takip sonu total korteks hacmi ile negatif yönde ilişkili bulunması; RUNX1'in ak madde bütünlüğü ile ilişkili nöroprotektif süreçleri, NRGN'nin ise sinaptik dejenerasyon sürecini yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Difüzyon tensor görüntüleme (DTG) analizlerinde, ON geçiren gözde FA değerlerinde azalma ve MD değerlerinde artış gözlenmiş; bu değişiklikler, DTG'nin optik sinirde mikroyapısal hasarı yansıtmakta güvenilir bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır. MS tanı kriterlerine göre, MRG, VEP veya OCT gibi paraklinik

kanıtlarla desteklenen optik sinir tutulumu, alanda yayılım kriteri kapsamında değerlendirilebilmektedir. Bu bağlamda DTG, optik sinir tutulumunun gösterilmesinde alternatif veya tamamlayıcı bir paraklinik yöntem olarak potansiyel sunmaktadır.

Erken dönemde NEDA-3'ün sağlanamaması, takip sonunda daha düşük ak madde hacmi ile ilişkilidir; NEDA-3 bu yönüyle yalnızca inflamatuar aktiviteyi değil, uzun vadeli yapısal değişiklikleri de öngörebilen bir hedef statüsündedir.

MS hastalarında tanı anında BOS'ta bakılan bazal NfL ve BDNF düzeyleri, yalnızca mevcut nöroaksonal hasarı değil, aynı zamanda hastalığın seyrini ve takip sonu total ak madde hacmini öngörmede prognostik değer taşımaktadır. Elde edilen veriler, erken dönemde prognoz tayinini güçlendirmeye yönelik ileri düzey, çok boyutlu bir değerlendirme modeli sunmakta ve ileride yapılacak daha geniş örneklemli, uzun süreli prospektif çalışmalara temel oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Balcer LJ. Optic neuritis. New England Journal of Medicine 354.12 (2006): 1273-1280.
2. Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Amato MP. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2025;24(10):850-865.
3. Trip SA, Wheeler-Kingshott C, Jones SJ, Li WY, Barker GJ, Thompson AJ, et al. Optic nerve diffusion tensor imaging in optic neuritis. Neuroimage. 2006;30(2):498–505.
4. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Martínez-Heras E, Fraga-Pumar E, Llufriu S, Ortiz S, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2014;75(1):98–107.
5. Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? Ann Neurol. 2005;57(2):210–5.
6. Tintoré M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. Brain. 2015;138(7):1863–74.
7. Azoulay D, Urshansky N, Karni A. Low and dysregulated BDNF secretion from immune cells of MS patients is related to reduced neuroprotection. J Neuroimmunol. 2008;195(1–2):186–93.
8. Hamamcioglu K, Reder AT. Interferon-β regulates cytokines and BDNF: greater effect in relapsing than in progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2007;13(4):459–70.
9. Novakova L, Axelsson M, Khademi M, Zetterberg H, Blennow K, Malmeström C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers as a measure of disease activity and treatment efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurochem. 2017;141(2):296–304.
10. Malmestrom C, Haghighi S, Rosengren L, Andersen O, Lycke J. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. Neurology. 2003;61(12):1720–5.
11. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Lancet Neurol. 2015;14(3):263–73.
12. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. Nat Immunol. 2001;2(9):762–4.
13. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. New England Journal of Medicine. 2006;354(9):942–55.
14. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372(9648):1502-1517.

15. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J, Group MS, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Multiple Sclerosis Journal. 2017;23(8):1123–36.

16. Bjartmar C, Trapp BD. Axonal degeneration and progressive neurologic disability in multiple sclerosis. Neurotox Res. 2003;5(1):157–64.

17. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? Acta Neurol Scand. 1979;60(3):189–92.

18. McDonald WI. The history of multiple sclerosis. In: Handbook of multiple sclerosis. CRC Press; 2001. p. 18–31.

19. Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51(10):1249–52.

20. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. Brain. 2018;141(12):3482–8.

21. Van Epps HL. Thomas Rivers and the EAE model. J Exp Med. 2005;202(1):4.

22. Holmøy T. The discovery of oligoclonal bands: a 50-year anniversary. Eur Neurol. 2009;62(5):311–5.

23. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Bydder GM, Legg NJ, Steiner RF. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. J Comput Assist Tomogr. 1982;6(3):650.

24. Multiple Sclerosis International Federation. New prevalence and incidence data now available in the Atlas of MS. [Internet]. 2023. [cited 2025 September 3]. Available from:https://www.msif.org/news/2023/08/21/new-prevalence-and-incidence-data-now-available-in-the-atlas-of-ms/

25. 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.

26. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol. 2010;9(5):520–32.

27. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for multiple sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(11):a032003.

28. Iaffaldano P, Simone M, Lucisano G, Ghezzi A, Coniglio G, Brescia Morra V, et al. Prognostic indicators in pediatric clinically isolated syndrome. Ann Neurol. 2017;81(5):729–39.

29. Prosperini L, Lucchini M, Ruggieri S, Tortorella C, Haggiag S, Mirabella M, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;93(10):1137–9.

30. Lünemann JD, Jelčić I, Roberts S, Lutterotti A, Tackenberg B, Martin R, et al. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-γ and IL-2. J Exp Med. 2008;205(8):1763–73.

31. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017;13(1):25–36.

32. Rito Y, Torre-Villalvazo I, Flores J, Rivas V, Corona T. Epigenetics in multiple sclerosis: Molecular mechanisms and dietary intervention. Central Nervous System Agents in Medicinal ChemistryChemistry-Central Nervous System Agents). 2018;18(1):8–15.

33. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor B V, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. Neurology. 2011;76(6):540–8.

34. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk. Multiple Sclerosis Journal. 2016;22(7):878–83.

35. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S V. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. PLoS One. 2011;6(1):e16149.

36. Gao Z, Nissen JC, Ji K, Tsirka SE. The experimental autoimmune encephalomyelitis disease course is modulated by nicotine and other cigarette smoke components. PLoS One. 2014;9(9):e107979.

37. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED, et al. Role of the blood–brain barrier in multiple sclerosis. Arch Med Res. 2014;45(8):687–97.

38. Minagar A, Alexander JS. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2003;9(6):540–9.

39. 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.

40. Henderson APD, Barnett MH, Parratt JDE, Prineas JW. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2009;66(6):739–53.

41. Markovic-Plese S, McFarland HF. Immunopathogenesis of the multiple sclerosis lesion. Curr Neurol Neurosci Rep. 2001;1(3):257–62.

42. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. Ann Neurol. 2018;83(1):13–26.

43. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung H, Montalban X, et al. Role of B cells in multiple sclerosis and related disorders. Ann Neurol. 2021;89(1):13–23.

44. Levin MC, Douglas JN, Meyers L, Lee S, Shin Y, Gardner LA. Neurodegeneration in multiple sclerosis involves multiple pathogenic mechanisms. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2014;49–63.

45. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 2012;11(2):157–69.

46. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. The Lancet. 2017;389(10076):1336–46.

47. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2014;20(11):1511–22.

48. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. Multiple Sclerosis Journal. 1999;5(3):179–83.

49. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson D. Multiple sclerosis: a reappraisal. Livingstone Edinburgh; 1965.

50. Cook SD. Handbook of multiple sclerosis. CRC Press; 2001.

51. Nij Bijvank JA, Van Rijn LJ, Balk LJ, Tan HS, Uitdehaag BMJ, Petzold A. Diagnosing and quantifying a common deficit in multiple sclerosis: Internuclear ophthalmoplegia. Neurology. 2019;92(20):e2299–308.

52. Abou Zeid N, Bhatti MT. Acute inflammatory demyelinating optic neuritis: evidence-based visual and neurological considerations. Neurologist. 2008;14(4):207–23.

53. Jendretzky KF, Bajor A, Lezius LM, Hümmert MW, Konen FF, Grosse GM, et al. Clinical and paraclinical characteristics of optic neuritis in the context of the McDonald criteria 2017. Sci Rep. 2024;14(1):7293.

54. Fraser CL, Davagnanam I, Radon M, Plant GT. The time course and phenotype of Uhthoff phenomenon following optic neuritis. Multiple Sclerosis Journal. 2012;18(7):1042–4.

55. Park K, Tanaka K, Tanaka M. Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Eur Neurol. 2014;72(3–4):153–6.

56. Kaur K, Gurnani B, Devy N. Atypical optic neuritis–a case with a new surprise every visit. GMS Ophthalmol Cases. 2020;10:Doc11.

57. Vecchio M, Chiaramonte R, Di Benedetto P. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med. 2022;58(3):387.

58. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2015;14(3):302–17.

59. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1965;122(1):552–68.

60. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1983;13(3):227–31.

61. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2001;50(1):121–7.

62. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162–73.

63. Yamasaki K, Kira J, Kawano Y, Kobayashi T, Kanai T, Nishimura Y, et al. Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1996;40(4):569–74.

64. Meneguette NS, Almeida KMFR, de Oliveira Figueiredo MTJ, Alvarenga MP, Vasconcelos CCF, Nascimento ACB, et al. Optic neuritis in Asian type opticospinal multiple sclerosis (OSMS-ON) in a non-Asian population: a functional-structural paradox. Mult Scler Relat Disord. 2021;56:103260.

65. Tanaka K, Tani T, Tanaka M, Saida T, Idezuka J, Yamazaki M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. Multiple Sclerosis Journal. 2007;13(7):850–5.

66. Nakashima I, Fukazawa T, Ota K, Nohara C, Warabi Y, Ohashi T, et al. Two subtypes of optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan: clinical and laboratory features. J Neurol. 2007;254:488–92.

67. Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, Sato T, Ohashi Y, Zhao Z, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. Neurology. 2005;64(4):621–30.

68. Baier ML, Cutter GR, Rudick RA, Miller D, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, et al. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2005;64(6):992–5.

69. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Ophthalmology. 2006;113(2):324–32.

70. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. Neurology. 2007;69(22):2085–92.

71. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. Front Immunol. 2019;10:726.

72. Simonsen CS, Flemmen HØ, Lauritzen T, Berg-Hansen P, Moen SM, Celius EG. The diagnostic value of IgG index versus oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal–Experimental, Translational and Clinical. 2020;6(1):2055217319901291.

73. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(5):a028969.

74. 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.

75. Rovira À, Auger C, Alonso J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2013;6(5):298–310.

76. Meier DS, Weiner HL, Guttmann CRG. Time-series modeling of multiple sclerosis disease activity: a promising window on disease progression and repair potential? Neurotherapeutics. 2007;4:485–98.

77. Bagnato F, Jeffries N, Richert ND, Stone RD, Ohayon JM, McFarland HF, et al. Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. Brain. 2003;126(8):1782–9.

78. Sakata LM, DeLeon-Ortega J, Sakata V, Girkin CA. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve–a review. Clin Exp Ophthalmol. 2009;37(1):90–9.

79. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. Nat Rev Neurol. 2009;5(5):256–66.

80. Henderson APD, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(3):339.

81. Pueyo V, Martin J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2008;14(5):609–14.

82. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Mizota A, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials:(2016 update). Documenta Ophthalmologica. 2016;133:1–9.

83. Ekayanti MS, Mahama CN, Ngantung DJ. Normative values of visual evoked potential in adults. Indian J Ophthalmol. 2021;69(9):2328–32.

84. Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G, et al. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 1999;5(4):263–7.

85. Asselman P, Chadwick DW, Marsden DC. Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis. Brain. 1975;98(2):261–82.

86. Celesia GG. Evoked potential techniques in the evaluation of visual function. Journal of Clinical Neurophysiology. 1984;1(1):55–76.

87. Alshowaeir D, Yiannikas C, Garrick R, Parratt J, Barnett MH, Graham SL, et al. Latency of multifocal visual evoked potentials in nonoptic neuritis eyes of multiple sclerosis patients associated with optic radiation lesions. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(6):3758–64.

88. Voitenkov V, Skripchenko N, Klimkin A. Visual pathways involvement in clinically isolated syndrome in children. Int J Ophthalmol. 2015;8(2):382.

89. Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, Trabucco T, Iliceto G, Sborgia C. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(4):1264–8.

90. Jones SJ. Visual evoked potentials after optic neuritis: effect of time interval, age and disease dissemination. J Neurol. 1993;240:489–94.

91. Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, Medaglini S, Rossi P, Martinelli V, et al. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(9):1030–5.

92. van der Kouwe AJW, Benner T, Salat DH, Fischl B. Brain morphometry with multiecho MPRAGE. Neuroimage. 2008;40(2):559–69.

93. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Perini P, et al. The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes. Neurology. 2011;77(3):257–63.

94. Matsushita T, Madireddy L, Sprenger T, Khankhanian P, Magon S, Naegelin Y, et al. Genetic associations with brain cortical thickness in multiple sclerosis. Genes Brain Behav. 2015;14(2):217–27.

95. Bergsland N, Horakova D, Dwyer MG, Dolezal O, Seidl ZK, 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.

96. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BAC, Radue EW, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity'(NEDA-4) in relapsing–remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2016;22(10):1297–305.

97. Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. Neuroimage. 2010;53(3):1135–46.

98. Sailer M, Fischl B, Salat D, Tempelmann C, SchoÈnfeld MA, Busa E, et al. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. Brain. 2003;126(8):1734–44.

99. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, Morra A, Romualdi C, Rinaldi L, et al. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. J Neurol. 2007;254:1212–20.

100. Balk LJ, Steenwijk MD, Tewarie P, Daams M, Killestein J, Wattjes MP, et al. Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(4):419–24.

101. Audoin B, Fernando KTM, Swanton JK, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. Selective magnetization transfer ratio decrease in the visual cortex following optic neuritis. Brain. 2006;129(4):1031–9.

102. Ciccarelli O, Toosy AT, Hickman SJ, Parker GJM, Wheeler-Kingshott CAM, Miller DH, et al. Optic radiation changes after optic neuritis detected by tractography-based group mapping. Hum Brain Mapp. 2005;25(3):308–16.

103. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(10):1082–91.

104. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. Magn Reson Med. 2000;44(4):625–32.

105. Le Bihan D, Van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. Vol. 15, NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo. Wiley Online Library; 2002. p. 431–4.

106. De Figueiredo EH, Borgonovi AF, Doring TM. Basic concepts of MR imaging, diffusion MR imaging, and diffusion tensor imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2011;19(1):1–22.

107. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. Radiology. 1996;201(3):637–48.

108. Joseph Jankovic, John C. Mazziotta, Scott L. Pomeray. Bradley and Daroff's Neurology In Clinical Practice . Newman NJ, editor. Vol. 2. 2021. 525–526 p.

109. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. Radiographics. 2006;26(suppl_1):S205–23.

110. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. Neuroimage. 2002;17(3):1429–36.

111. Kolappan M, Henderson APD, Jenkins TM, Wheeler-Kingshott CAM, Plant GT, Thompson AJ, et al. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. J Neurol. 2009;256:305–19.

112. Kolbe S, Chapman C, Nguyen T, Bajraszewski C, Johnston L, Kean M, et al. Optic nerve diffusion changes and atrophy jointly predict visual dysfunction after optic neuritis. Neuroimage. 2009;45(3):679–86.

113. Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, Thompson AJ, Miller D. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Neurology. 1999;52(8):1626.

114. Kolbe S, Bajraszewski C, Chapman C, Nguyen T, Mitchell P, Paine M, et al. Diffusion tensor imaging of the optic radiations after optic neuritis. Hum Brain Mapp. 2012;33(9):2047–61.

115. Reich DS, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Ozturk A, Caffo BS, Balcer LJ, et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. Arch Neurol. 2009;66(8):998–1006.

116. Lilja Y, Gustafsson O, Ljungberg M, Nilsson D, Starck G. Impact of region-of-interest method on quantitative analysis of DTI data in the optic tracts. BMC Med Imaging. 2016 Jul 11;16(1):42.

117. Kurtzke JF. Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. Acta Neurol Scand. 1970;46(4-5):493–512.

118. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain. 1999;122(5):871–82.

119. Bosma L, Kragt JJ, Brieva L, Khaleeli Z, Montalban X, Polman CH, et al. Progression on the Multiple Sclerosis Functional Composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? Multiple Sclerosis Journal. 2010;16(7):862–7.

120. Kalinowski A, Cutter G, Bozinov N, Hinman JA, Hittle M, Motl R, et al. The timed 25-foot walk in a large cohort of multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis Journal. 2022;28(2):289–99.

121. Butzkueven H. Confirmed disability progression as a marker of permanent disability in multiple sclerosis. 2022;

122. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain. 2006;129(3):606–16.

123. Lublin FD, Reingold SC. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology. 1996;46(4):907–11.

124. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278–86.

125. Yang J, Hamade M, Wu Q, Wang Q, Axtell R, Giri S, et al. Current and future biomarkers in multiple sclerosis. Int J Mol Sci. 2022;23(11):5877.

126. Lycke JN, Karlsson JE, Andersen O, Rosengren LE. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64(3):402–4.

127. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2017;81(6):857–70.

128. Manouchehrinia A, Piehl F, Hillert J, Kuhle J, Alfredsson L, Olsson T, et al. Confounding effect of blood volume and body mass index on blood neurofilament light chain levels. Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(1):139–43.

129. Cantó E, Barro C, Zhao C, Caillier SJ, Michalak Z, Bove R, et al. Association between serum neurofilament light chain levels and long-term disease course among patients with multiple sclerosis followed up for 12 years. JAMA Neurol. 2019;76(11):1359–66.

130. Uher T, Schaedelin S, Srpova B, Barro C, Bergsland N, Dwyer M, et al. Monitoring of radiologic disease activity by serum neurofilaments in MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(4):e714.

131. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli Ö, Maceski A, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. Lancet Neurol. 2022;21(3):246–57.

132. Barro C, Benkert P, Disanto G, Tsagkas C, Amann M, Naegelin Y, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. Brain. 2018;141(8):2382–91.

133. Tavazzi E, Jakimovski D, Kuhle J, Hagemeier J, Ozel O, Ramanathan M, et al. Serum neurofilament light chain and optical coherence tomography measures in MS: A longitudinal study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(4):e737.

134. Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F, Gaede G, Bohn E, Bock M, et al. Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. Multiple Sclerosis Journal. 2013;19(4):443–50.

135. Thebault S, Abdoli M, Fereshtehnejad SM, Tessier D, Tabard-Cossa V, Freedman MS. Serum neurofilament light chain predicts long term clinical outcomes in multiple sclerosis. Sci Rep. 2020;10(1):10381.

136. Håkansson I, Tisell A, Cassel P, Blennow K, Zetterberg H, Lundberg P, et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing–remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2017;24(5):703–12.

137. Thakuri BKC, Zhang J, Zhao J, Nguyen LN, Nguyen LNT, Schank M, et al. HCV-associated exosomes upregulate RUNXOR and RUNX1 expressions to promote MDSC expansion and suppressive functions through STAT3–miR124 axis. Cells. 2020;9(12):2715.

138. Yaseen MM, Abuharfeil NM, Darmani H, Daoud A. Mechanisms of immune suppression by myeloid-derived suppressor cells: the role of interleukin-10 as a key immunoregulatory cytokine. Open Biol. 2020;10(9):200111.

139. Zou L, Jin G, Qin J, Yi X, Shi J, Li H. Runx1t1 regulates the neuronal differentiation of neural stem cells from the rat hippocampus. J Neurol Sci. 2015;357:e253–4.

140. Chamak B, Fellous A, Glowinski J, Prochiantz A. MAP2 expression and neuritic outgrowth and branching are coregulated through region-specific neuro-astroglial interactions. Journal of Neuroscience. 1987;7(10):3163–70.

141. Yoshikawa M, Senzaki K, Yokomizo T, Takahashi S, Ozaki S, Shiga T. Runx1 selectively regulates cell fate specification and axonal projections of dorsal root ganglion neurons. Dev Biol. 2007;303(2):663–74.

142. Houlton J, Abumaria N, Hinkley SFR, Clarkson AN. Therapeutic potential of neurotrophins for repair after brain injury: a helping hand from biomaterials. Front Neurosci. 2019;13:790.

143. Conroy JN, Coulson EJ. High-affinity TrkA and p75 neurotrophin receptor complexes: A twisted affair. Journal of Biological Chemistry. 2022;298(3):101568.

144. Tirassa P, Quartini A, Iannitelli A. Nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and the chronobiology of mood: a new insight into the" neurotrophic hypothesis". ChronoPhysiology and Therapy. 2015;51–64.

145. Tyler WJ, Pozzo-Miller LD. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. Journal of Neuroscience. 2001;21(12):4249–58.

146. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. EMBO J. 1990;9(8):2459–64.

147. Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2011;14(3):347–53.

148. Lai SW, Chen JH, Lin HY, Liu YS, Tsai CF, Chang PC, et al. Regulatory effects of neuroinflammatory responses through brain-derived neurotrophic factor signaling in microglial cells. Mol Neurobiol. 2018;55:7487–99.

149. Zhong L, Brown J, Kramer A, Kaleka K, Petersen A, Krueger JN, et al. Increased prefrontal cortex neurogranin enhances plasticity and extinction learning. Journal of Neuroscience. 2015;35(19):7503–8.

150. Pak JH, Huang FL, Li J, Balschun D, Reymann KG, Chiang C, et al. Involvement of neurogranin in the modulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, synaptic plasticity, and spatial learning: a study with knockout mice. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97(21):11232–7.

151. Barba L, Gaetani L, Sperandei S, Di Sabatino E, Abu-Rumeileh S, Halbgebauer S, et al. CSF synaptic biomarkers and cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol. 2025;272(1):85.

152. Reddy PH, Mani G, Park BS, Jacques J, Murdoch G, Whetsell Jr W, et al. Differential loss of synaptic proteins in Alzheimer's disease: implications for synaptic dysfunction. Journal of Alzheimer's Disease. 2005;7(2):103–17.

153. Kvartsberg H, Portelius E, Andreasson U, Brinkmalm G, Hellwig K, Lelental N, et al. Characterization of the postsynaptic protein neurogranin in paired cerebrospinal fluid and plasma samples from Alzheimer's disease patients and healthy controls. Alzheimers Res Ther. 2015;7:1–9.

154. Balcer LJ, Frohman EMJN. Evaluating loss of visual function in multiple sclerosis as measured by low-contrast letter acuity. Neurology. (2010) 74:S16–S23.

155. Park SH, Park CY, Shin YJ, Jeong KS, Kim NH. Low Contrast Visual Acuity Might Help to Detect Previous Optic Neuritis. Front Neurol. 2020 Dec 22;11:602193.

156. Delaby C, Bousiges O, Bouvier D, Fillée C, Fourier A, Mondésert E, et al. Neurofilaments contribution in clinic: state of the art. Front Aging Neurosci. 2022;14:1034684.

157. Capo X, Galmes-Panades AM, Navas-Enamorado C, Ortega-Moral A, Marín S, Cascante M, et al. Circulating Neurofilament Light Chain Levels Increase with Age and Are Associated with Worse Physical Function and Body Composition in Men but Not in Women. International journal of molecular sciences.2023;24(16); 12751.

158. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF)—a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. J Neurol Sci. 1994;122(2):189–203.

159. Khalil M, Pirpamer L, Hofer E, Voortman MM, Barro C, Leppert D, et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. Nat Commun. 2020;11(1):812.

160. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J, Stites T, Chen Y, Dahlke F, et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology. 2015;84(16):1639–43.

161. Burgetova A, Dusek P, Uher T, Vaneckova M, Vejrazka M , Burgetova R, et al. CSF markers of oxidative stress are associated with brain atrophy and iron accumulation in a 2-year longitudinal cohort of early MS. International Journal of Molecular Sciences. 2023; *24*(12), 10048.

162. Graber JJ, Dhib-Jalbut S. Protective autoimmunity in the nervous system. Pharmacol Ther. 2009;121(2):147–59.

163. Sarchielli P, Greco L, Stipa A, Floridi A, Gallai V. Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2002;132(1–2):180–8.

164. Azoulay D, Vachapova V, Shihman B, Miler A, Karni A. Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. J Neuroimmunol. 2005;167(1–2):215–8.

165. Yalachkov Y, Anschütz V, Maiworm M, Jakob J, Schaller-Paule MA, Schäfer JH, et al. Serum and cerebrospinal fluid BDNF concentrations are associated with neurological and cognitive improvement in multiple sclerosis: a pilot study. Mult Scler Relat Disord. 2023;71:104567.

166. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. Molecular Brain Research. 1996;36(2):280–6.

167. Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Maetzler W, Wittorf A, et al. BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls. J Psychiatr Res. 2007;41(5):387–94.

168. Failla MD, Conley YP, Wagner AK. Brain-derived neurotrophic factor in TBI-related mortality: interrelationships between genetics and acute systemic and CNS BDNF profiles. Neurorehabil Neural Repair. 2015;30(1):83.

169. Schirò G, Iacono S, Ragonese P, Aridon P, Salemi G, Balistreri CR. A brief overview on BDNF-Trk pathway in the nervous system: a potential biomarker or possible target in treatment of multiple sclerosis? Front Neurol. 2022;13:917527.

170. Haridy SFA, Shahin NN, Shabayek MI, Selim MM, Abdelhafez MA,Motawi TK. Diagnostic and prognostic value of the RUNXOR/RUNX1 axis in multiple sclerosis. Neurobiology of Disease, 2023;178:106032.

171. Jalaiei A, Asadi MR, Sabaie H, Dehghani H, Gharesouran J, Hussen BM, et al. Long non-coding RNAs, novel offenders or guardians in multiple sclerosis: a scoping review. Front Immunol. 2021;12:774002.

172. Kızılay T, Akbayir E, Erol R, Demir AS, Özkan Yaşargün D, Yilmaz V, ve ark. Altered cerebrospinal fluid neurofilament light chain but not neurogranin levels are associated with response to ocrelizumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a preliminary study. Eur Neurol. 2024;87(4):203–10.

173. Zanghì A, Greco A, Giancipoli E, Tumani H, Avolio C, D'Amico E (2025). Unraveling the inflammation–degeneration tangle in early MS: preliminary insights from ferritin, neurogranin, TREM2, and retinal ganglion cell layer. *Journal of Neurology*,2025; *272*(2):109.

174. Portelius E, Olsson B Höglund K, Cullen N. C, Kvartsberg H, Andreasson U et al.Cerebrospinal fluid neurogranin concentration in neurodegeneration: relation to clinical phenotypes and neuropathology. *Acta neuropathologic.* 2018; *136*(3): 363-376.

175. Blennow K, Diaz-Lucena D, Zetterberg H, Villar-Pique A, Karch A, Vidal E et al. CSF neurogranin as a neuronal damage marker in CJD: a comparative study with AD. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019; *90*(8):846-853.

176. O'Donnell LJ, Westin CF. An introduction to diffusion tensor image analysis. Neurosurg Clin N Am. 2011;22(2):185.

177. Mukherjee P, Chung SW, Berman JI, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. American Journal of Neuroradiology. 2008;29(5):843–52.

178. Kolbe SC, Walt A van der, Butzkueven H, Klistorner A, Egan GF, Kilpatrick TJ. Serial diffusion tensor imaging of the optic radiations after acute optic neuritis. J Ophthalmol. 2016;2016(1):2764538.

179. Al-Louzi O, Button J, Newsome SD, Calabresi PA, Saidha S. Retrograde trans-synaptic visual pathway degeneration in multiple sclerosis: a case series. Multiple Sclerosis Journal. 2017;23(7):1035–9.

180. Coleman M. Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity. Nat Rev Neurosci. 2005;6(11):889–98.

181. Naismith RT, Xu J, Tutlam NT, Snyder A, Benzinger T, Shimony J, et al. Disability in optic neuritis correlates with diffusion tensor-derived directional diffusivities. Neurology. 2009;72(7):589–94.

182. Kolbe SC, Marriott M, van der Walt A, Fielding J, Klistorner A, Mitchell PJ, et al. Diffusion tensor imaging correlates of visual impairment in multiple sclerosis and chronic optic neuritis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(2):825–32.

183. Ngamsombat C, Tian Q, Fan Q, Russo A, Machado N, Polackal M, et al. Axonal damage in the optic radiation assessed by white matter tract integrity metrics is associated with retinal thinning in multiple sclerosis. Neuroimage Clin. 2020;27:102293.

184. Rocca MA, Mesaros S, Preziosa P, Pagani E, Stosic-Opincal T, Dujmovic-Basuroski I, et al. Wallerian and trans-synaptic degeneration contribute to optic radiation damage in multiple sclerosis: a diffusion tensor MRI study. Multiple Sclerosis Journal. 2013;19(12):1610–7.

185. Tur C, Goodkin O, Altmann DR, Jenkins TM, Miszkiel K, Mirigliani A, et al. Longitudinal evidence for anterograde trans-synaptic degeneration after optic neuritis. Brain. 2016;139(3):816–28.

186. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain. 2010;133(7):1914–29.

187. Comi G, Radaelli M, Sørensen PS. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. The Lancet. 2017;389(10076):1347–56.

188. Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L, Brekke K, Brunborg C, Berg-Hansen P, et al. Rebaseline no evidence of disease activity (NEDA-3) as a predictor of long-term disease course in a Norwegian multiple sclerosis population. Front Neurol. 2022;13:1034056.

189. Rojas JI, Sánchez F, Caro F, Miguez J, Patrucco L, Funes J, et al. Brain volume loss and no evidence of disease activity over 3 years in multiple sclerosis patients under interferon beta 1a subcutaneous treatment. Journal of Clinical Neuroscience. 2019;59:175–8.

190. Temmerman J, Van Der Veken F, Engelborghs S, Guldolf K, Nagels G, Smeets D, et al. Brain volume loss can occur at the rate of normal aging in patients with multiple sclerosis who are free from disease activity. J Clin Med. 2022;11(3):523.