T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# MULTİPLE SKLEROZLU HASTALARIN MR GÖRÜNTÜLERİNDE ZAMANA KARŞI CORPUS CALLOSUM'UN KALINLIK ÖLÇÜMÜ İLE THALAMUS VE NUCLEİ BASALES'İN HACİM ÖLÇÜMLERİ VE BİRBİRİNE ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Buket RENDE**

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin

Anatomi Programı için Öngördüğü

DOKTORA TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ

2024

**T.C.**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# MULTİPLE SKLEROZLU HASTALARIN MR GÖRÜNTÜLERİNDE ZAMANA KARŞI CORPUS CALLOSUM'UN KALINLIK ÖLÇÜMÜ İLE THALAMUS VE NUCLEİ BASALES'İN HACİM ÖLÇÜMLERİ VE BİRBİRİNE ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Buket RENDE**

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin

Anatomi Programı için Öngördüğü

DOKTORA TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ayla TEKİN ORHA

Etik Kurul Uygunluk Onayı

Tarih:28.11.2022 Karar No: KOÜ-GOKAEK 2022/19.13 Proje No:2022/321

KOCAELİ

2024

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE**

Tez Adı: MULTİPLE SKLEROZLU HASTALARIN MR GÖRÜNTÜLERİNDE ZAMANA KARŞI CORPUS CALLOSUM'UN KALINLIK ÖLÇÜMÜ İLE THALAMUS VE NUCLEİ BASALES'İN HACİM ÖLÇÜMLERİ VE BİRBİRİNE ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tez Yazarı: Buket RENDE
Tez Savunma Tarihi:
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ayla TEKİN ORHA

Bu çalışma, sınav kurulumuz tarafından Anatomi Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

| **SINAV KURULU ÜYELERİ** | | |
|---|---|---|
| **ÜNVANI** | **ADI SOYADI** | **İMZA** |
| BAŞKAN (ÜYE) | | |
| DANIŞMAN | | |
| ÜYE | | |
| ÜYE | | |
| ÜYE | | |
| ÜYE | | |

**Onay**

Bu tez Kocaeli Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla onaylanmıştır.

.... /.... /20…
Prof. Dr. Sema Aşkın KEÇELİ
KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

# ÖZET


## Multiple Sklerozlu Hastaların MR Görüntülerinde Zamana Karşı Corpus Callosum'un Kalınlık Ölçümü ile Thalamus ve Nuclei Basales'in Hacim Ölçümleri ve Birbirine Oranlarının Değerlendirilmesi

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS) hastalarının farklı yıllarda çekilen Manyetik Rezonans Görüntülerinden (MRG) thalamus, nuclei basales hacimleri ile corpus callosum kalınlıklarını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıp zamana bağlı meydana gelen değişimleri yüzdesel olarak ortaya koymaktır.

**Yöntem:** Çalışmaya 50 RRMS hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. RRMS hastalarının 2017-2022 yılları arasında radyolog tarafından çekilen ve 3 farklı yıla ait (2017, 2019, 2022) T1 beyin MR görüntüleri ve kontrol grubunun en son çekilen T1 MR görüntülerinden thalamus, nuclei basales ve corpus callosum ölçümleri yapılmıştır. MR hacim ölçümleri volBrain yazılımı ile, corpus callosum ölçümleri ise manuel olarak yapılmıştır. Hasta grubunun EDSS skorları ve hastalık süreleri de analizlere dahil edilmiştir.

**Bulgular:** RRMS hasta grubunun thalamus, nuclues caudatus, nuclues lentiformis ve corpus callosum ölçümleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bu subkortikal yapıların hacimleri ile corpus callosum kalınlıkları zamanla azalma göstermektedir ve bu azalma 1. ve 3. MRG'ler ile 2. ve 3. MRG'ler aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Sağ ve sol nucleus caudatus hacim yüzdelik değişimleri ile EDSS skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Corpus callosum'un truncus bölümünün kalınlığının yüzdelik değişimleri ile EDSS skoru arasında da zayıf bir pozitif korelasyon gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Hastalık süresi ile subkortikal alan hacimleri ve corpus callosum'un genu bölümü dışındaki diğer bölümler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

**Sonuç:** RRMS hastalarındaki thalamus, nuclei basales hacimleri ve corpus callosum kalınlık ölçümlerindeki zamanla meydana gelen azalma bu yapılardaki atrofiyi ortaya koymuştur. Bu bulgular, MS'in beyin üzerinde etkili olduğunu, subkortikal alanlarda ve corpus callosum üzerinde ise atrofinin belirgin bir şekilde gerçekleştiğini göstermiştir. Elde edilen veriler,

MS hastalığının prognozunun izlenmesinde ve klinik semptomlarının nedenlerinin belirlenmesinde subkortikal yapılara ait hacimsel değişiklikler ve corpus callosum'un kalınlığında zamanla meydana gelecek değişikliklerin niceliksel olarak ifade edilmesinin önemli olabileceğini ve volBrain yazılımının kullanılarak ölçümlerin objektif ve pratik bir biçimde yapılabileceğini vurgulamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Atrofi, Corpus Callosum Kalınlığı, Nuclei Basales Hacmi, RRMS, Thalamus Hacmi

## ABSTRACT

### Evaluation of Thickness Measurement of Corpus Callosum and Volume Measurements of Thalamus and Nuclei Basales and Their Ratios Against Time in MR Images of Patients with Multiple Sclerosis

**Objective:** The aim of this study was to compare the thalamus, nuclei basales volumes and corpus callosum thicknesses from Magnetic Resonance Images (MRI) of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) patients obtained in different years in comparison with a healthy control group and to determine the percentage changes over time.

**Method**: The study included 50 RRMS patients and 50 healthy controls. Thalamus, nuclei basales and corpus callosum measurements were performed from T1 brain MR images of RRMS patients taken by a radiologist between 2017 and 2022 and belonging to 3 different years (2017, 2019, 2022) and from the most recent T1 MR images of the control group. MR volume measurements were made with volBrain software and corpus callosum measurements were made manually. EDSS scores and disease duration of the patient group were also included in the analysis.

**Results**: The thalamus, nuclues caudatus, nuclues lentiformis and corpus callosum measurements of the RRMS patient group were lower than the control group ($p<0.05$). The volumes of these subcortical structures and corpus callosum thicknesses decreased over time and this decrease was statistically significant when compared between the 1$^{st}$ and 3$^{rd}$ MRIs and between the 2$^{nd}$ and 3$^{rd}$ MRIs ($p<0.05$). There was a moderate positive correlation between the EDSS score and right and left nucleus caudatus volume percentage changes ($p<0.05$). A weak positive correlation was also observed between the percentage changes in the thickness of the truncus part of the corpus callosum and the EDSS score ($p<0.05$). No significant correlation was found between disease duration and subcortical area volumes and other parts of the corpus callosum except the genu part ($p>0.05$).

**Conclusion**: The decrease in thalamus, nuclei basales volumes and corpus callosum thickness measurements over time in RRMS patients demonstrated atrophy in these structures. These findings indicated that MS has an effect on the brain, with atrophy

occurring significantly in subcortical areas and the corpus callosum. The data obtained emphasized that it may be important to quantify the volumetric changes of subcortical structures and the alterations in the thickness of the corpus callosum over time to monitor the prognosis of MS and to determine the causes of its clinical symptoms, and that measurements could be carried out objectively and practically through volBrain software.

**Keywords**: Atrophy, Corpus Callosum Thickness, Nuclei Basales Volume, RRMS, Thalamus Volume

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez dönemim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, her aşamada bana daima destek olan ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Ayla Tekin ORHA**'ya çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimi sürecinde desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan Anatomi Anabilim Dalı Başkanı'mız Sayın **Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK**'a, çok teşekkür ederim.

Tez izleme komitesi üyeleri olan Sayın **Prof. Dr. Belgin BAMAÇ** ve Sayın **Doç. Dr. Fatma Ceyla ERALDEMİR**'e, ayırdıkları değerli zamanları, yapıcı eleştirileri ve önerileri ile tezimi geliştirmeme katkıda bulundukları için teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tez çalışmamı gerçekleştirdiğim Kocaeli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Sayın **Prof. Dr. Hüsnü EFENDİ**, Sayın **Doç. Dr. Sena Destan BÜNÜL**'e, Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki hocam Sayın **Doç. Dr. Özgür ÇAKIR**'a destek ve katkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim. İş yerim olan Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Avrupa Meslek Yüksekokulu müdürüm Sayın **Doç. Dr. Ghassan ISSA**'ya ve müdür yardımcılarım Sayın **Öğr. Gör. Yasemin AKDEMİR** ve Sayın **Öğr. Gör. Nevin BOZGÜL**'e ile akademik ve idari tüm çalışma arkadaşlarıma bu doktora sürecimde yardımlarını esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Hayatımın her noktasında olduğu gibi doktora eğitimim boyunca bana hep desteklerini sunan ve büyük emekler verip beni bugünlere getiren anneme, babama, ablalarıma ve abime, bu sürecimde varlığıyla bana güç veren hayat arkadaşım **Arş. Gör. K. Can KILIÇ**'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

## ORİJİNALLİK BİLDİRİMİ

Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "**Multiple Sklerozlu Hastaların Mr Görüntülerinde Zamana Karşı Corpus Callosum'un Kalınlık Ölçümü ile Thalamus ve Nuclei Basales'in Hacim Ölçümleri ve Birbirine Oranlarının Değerlendirilmesi**" başlıklı tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, şekil, tablo ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimde yer alan deneysel çalışmalar/araştırmalar bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yapılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususlar bir intihal programı (Turnitin vb.) kullanılarak test edilmiş olup, doğruluğunu beyan ederim.

**…….. / ….. / 20….**

**Buket RENDE**

# İÇİNDEKİLER

**ÖZET** ..... **iv**
**ABSTRACT** ..... **vi**
**TEŞEKKÜR** ..... **viii**
**ORİJİNALLİK BİLDİRİMİ** ..... **ix**
**İÇİNDEKİLER** ..... **x**
**SİMGELER VE KISALTMALAR** ..... **xii**
**ŞEKİLLER** ..... **xiii**
**TABLOLAR** ..... **xiv**
**1. GİRİŞ** ..... **1**
1.1. Multiple Skleroz ..... 1
1.1.1. Epidemiyoloji ..... 2
1.1.2. Etiyoloji ..... 3
1.1.3. Patofizyoloji ve Patogenez ..... 4
1.2. Klinik Alt Tipleri ..... 6
1.2.1. Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS) ..... 6
1.2.2. Primer Progresif Multiple Skleroz (PPMS) ..... 7
1.2.3. Sekonder Progresif Multiple Skleroz (SPMS) ..... 7
1.2.4. Progresif Relapsing Multiple Skleroz (PRMS) ..... 8
1.2.5. Bening Multiple Skleroz ..... 8
1.2.6. Klinik İzole Sendrom ..... 8
1.2.7. Radyolojik İzole Sendrom ..... 9
1.3. Multiple Sklerozda Tanı ve Ayırıcı Tanı ..... 9
1.3.1. Tanı Kriterleri ve Yöntemleri ..... 10
1.4. Multiple Skleroz Tedavisi ..... 11
1.5. Corpus Callosum Anatomisi ..... 17
1.6. Thalamus Anatomisi ..... 18
1.7. Nuclei Basales Anatomisi ..... 23
1.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme ..... 29
1.9. volBrain Hacim Hesaplama Yöntemi ..... 30
**2. AMAÇ** ..... **31**
**3. YÖNTEM** ..... **32**
3.1. Çalışma Grubu ..... 32
3.2. MRG Protokolü ..... 34
3.3. Kantitatif Görüntü Analizleri ..... 34

3.3.1. volBrain Yazılımı ile Thalamus, Nuc. Caudatus ve Nuc. Lentiformis Hacim Ölçümü ..... 34
3.3.2. Corpus Callosum'a Ait Ölçüm Parametreleri ..... 38
3.4. İstatistiksel Analiz ..... 40
**4. BULGULAR ..... 41**
**5. TARTIŞMA ..... 51**
**6. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 60**
**7. KAYNAKLAR ..... 63**
**8. ÖZGEÇMİŞ ..... 75**
**EKLER ..... 76**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**A:** Arteria

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı (BOS

**CC:** Corpus Callosum

**CCİ:** Corpus Callosum İndeksi

**CM³:** Santimetreküp

**DICOM:** Digital Imaging and Communications in Medicine

**EDSS:** Expanded Disability Status Scale:Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği

**EEG:** Elektroensefalografi

**IFN-β:** Interferon-β

**IgG:** İmmünoglobülin G

**MM:** Milimetre

**MR:** Manyetik Rezonans

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MS:** Multiple Skleroz

**NUC:** Nucleus

**OKB:** Oligoklonal Band

**PPMS:** Primer Progresif Multiple Skleroz

**PRMS:** Progresif Relapsing Multiple Skleroz

**RRMS:** Relapsing Remitting Multiple Skleroz

**SMPS:** Sekonder Progresif Multiple Skleroz

**SSS:** Santral Sinir Sistemi

**VPL:** Nucleus Ventralis Posterolateralis

**VPM:** Nucleus Ventralis Posteromedialis

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.1.** Thalamus ve nucleus'ları ..... 23
**Şekil 1.2.** Nuclei Basales Yapıları ..... 26
**Şekil 3.1.** MRIcron yazılım dosyasının NIfTI formatına dönüştürülmesi..... 35
**Şekil 3.2.** NIfTI formatına dönüştürülen dosyanın volBrain'e yüklenmesi ..... 35
**Şekil 3.3.** Çalışmadaki bir bireyin "volBrain Volumetry Report" sonuçları..... 36
**Şekil 3.4.** Çalışmadaki Bir Bireyin "volBrain Volumetry Report" Görüntüleri ..... 37
**Şekil 3.5.** Çalışmadaki bir bireyin MRG'sinden 3D Modelleme ..... 38
**Şekil 3.6.** Midsagittal T1 ağırlıklı MRG'de corpus callosum ölçümleri..... 39
**Şekil 3.7.** Corpus Callosum İndeksi Ölçümü ..... 40

## TABLOLAR

**Tablo 4.1.** Çalışmaya Dahil Edilen Gruplara Ait Tanımlayıcı Veriler ..... 41
**Tablo 4.2.** Subkortikal Alanlara Ait Hacim Ölçümlerinin Karşılaştırılması ..... 41
**Tablo 4.3.** Corpus Callosum Ölçümlerinin Karşılaştırılması..... 42
**Tablo 4.4.** Hasta Grubunda Subkortikal Alanların Hacim Değerleri..... 42
**Tablo 4.5.** Hasta Grubunda Corpus Callosum'un Ölçüm Değerleri ..... 43
**Tablo 4.6.** Hasta Grubu Subkortikal Alan Hacimlerinin Yüzdelik Değişimi ..... 43
**Tablo 4.7.** Hasta Grubunun Corpus Callosum Ölçümlerinin Yüzdelik Değişimi .. 44
**Tablo 4.8.** Hasta Grubuna Ait Ölçüm Parametrelerinin Çoklu Karşılaştırılması ... 44
**Tablo 4.9.** Subkortikal Alan Hacimlerinin Hastalık Süresiyle Karşılaştırılması .... 45
**Tablo 4.10.** Corpus Callosum Ölçümlerinin Hastalık Süresiyle Karşılaştırılması . 45
**Tablo 4.11.** Subkortikal Alan Hacimlerinin EDSS Skoruyla Karşılaştırılması ..... 46
**Tablo 4.12.** Subkortikal Yüzdelik Değişimlerinin EDSS ile Karşılaştırılması..... 47
**Tablo 4.13.** Corpus Callosum Ölçümlerinin EDSS Skoruyla Karşılaştırılması ..... 47
**Tablo 4.14.** Corpus Callosum Yüzdelik Değişimlerin EDSS ile Karşılaştırılması. 48
**Tablo 4.15.** Ölçümlerdeki Yüzdelik Değişimlerin Korelasyonu ..... 49

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Multiple Skleroz

Multiple Skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) prevelansı en yüksek ve sıklıkla genç erişkinlerde tanı koyulan kronik, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalığıdır (Zißler ve ark., 2024). Hastalığın tanısı, genellikle nörolojik ataklarla karakterize semptomların ortaya çıkmaya başladığı 30 yaş civarında yapılmaktadır. Hastalığın ortaya çıkış mekanizmasının altında bireye özgü genotoip ve fenotipin oluşmasında sorumlu kompleks gen ve çevresel faktörlerin ilişkisi ve multifaktöriyel immün sistem aracılı etmenlerin varlığı yatmaktadır. Hastalığa ait kesin bir neden henüz tanımlanmamıştır. Ataklarla başlayan hastalığın ortaya çıkışını takiben hastalık 10-20 yıllık süreçte progresif (ilerleyici) forma geçerek şiddeti artmaktadır (Silva ve ark., 2024). MS'te sıklıkla karşılaşılan klinik tablolar beyin ve spinal korddaki beyaz ve gri cevherdeki demiyelinizan lezyon birikimine bağlı olarak oluşmaktadır. Optik nörit, diplopi, duyusal bozukluklar, motor güçsüzlük, yürüme ataksisi, sfinkter bozukluğu ve bilişsel bozukluklar gibi SSS'in farklı bölgelerinde tutulum gösteren semptomlar yaygın bir şekilde görülmektedir (Efendi ve ark., 2015). MS'te SSS'in beyaz cevher kısmı başta olmak üzere, korteks ve derin gri cevherdeki fokal demiyelinizan plakların varlığı söz konusu olup kronik enflamatuar süreçler sonucunda ortaya çıkan semptomlara yol açmaktadır.

MS'te görülen demiyelinizasyon mekanizmasının yanı sıra immün sistem aracılı meydana gelen aksonal dejenerasyon geri dönüşümsüz nörolojik özürlülük halinin gelişmesine neden olmaktadır (Cerdán Cerdá ve ark., 2024). Bu nedenle MS hem demiyelinizan hem de nörodejeneratif bir hastalık olarak karakterize edilmektedir. MS'in genellikle 20-40 yaş aralığındaki genç yetişkinlerde tutulum gösterdiği yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Söz konusu kronik ve akut tutulumun ve sonrasında görülen klinik semptomların genellikle encephalon, medulla spinalis, substantia alba ve grisea'da görülen demiyelizan lezyonlara bağlı gelişen patoloji sebebiyle olduğu gösterilmiştir (Bruscolini ve ark., 2018; Huda ve ark., 2019; Shahmohammadi ve ark., 2019; Ungureanu ve ark., 2018; Wildner ve ark., 2020; Wynford-Thomas ve ark., 2019).

### 1.1.1. Epidemiyoloji

MS'te prevelans ve insidans ülke ve coğrafik bölgelere göre değişmekle birlikte, hastalıkla ilgili en bilinen epidemiyolojik durumun dünya genelinde tanı koyulan bir hastalık olmasıdır. Ekvatordan uzaklaşıldıkça ve subtropikal bölgelerden kutuplara doğru gidildikçe hastalığa ait insidans ve prevelansta artış gözlenir. Hastalığın yüzdesini etkileyen etmenlerden birisi de bireylerin ırkıdır. Avrupa kökenli ırklarda daha sıklıkla görülmekle birlikte, Asya kökenli, siyahi ve Amerika kökenli bireylerde ise daha az görülmektedir. Öyle ki, Asya'da hastalığın insidansı 100.000 kişide 2 iken, bu değer Avrupa'da 1000 kişide 1 ve hatta yüksek enlem bölgelerinde 400 kişi de 1'e kadar yükselmektedir (Browne ve ark., 2013; Eskandarieh ve ark., 2016; Evans ve ark., 2013). Türkiye'de MS prevalansı ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır. Ancak, ülkemizde de MS görülme sıklığının 100.000 kişide 60 olduğu varsayılmaktadır (Türk Börü ve ark., 2018).

SSS'ni etkileyen kronik bir otoimmün hastalık olan MS'e ait demografik ve epidemiyolojik verilerdeki değişimin nedenleri henüz tam olarak ortaya koyulamamıştır. Ancak bu değişime katkı sağlayabilecek olası bazı faktörlerin varlığından söz etmek mümkündür. Hastalığın dünya üzerinde dağılımının coğrafi bölgelere göre farklılık göstermesinin genetik faktörler ve bunların ortaya çıkışını etkileyen çevresel faktörler (genotipin fenotipe yansıması anlamında) ile sosyo-ekonomik etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir. Söz konusu faktörler ve/veya etkilerin bölgelere göre kombinasyonu hastalığın insidans ve prevelans değerinin oluşmasına doğrudan katkı yapmaktadır. Buna ek olarak yaşam süresinin bireyler arasında artmasının da hastalığın görülme sıklığında artışa neden olabileceği görüşü de hakimdir. Çünkü, MS genellikle 20-40 yaş arasında tanı koyulan bir hastalıktır. Gelişen teknoloji ve bilgi birikiminin bir sonucu olarak, son yıllarda MS ile ilgili tanı kriterlerinin standartize edilmesi ve hekim ve/veya hasta farkındalığının artması hastalığın tanı koyulabilirliliğini arttırmıştır. Buna bağlı olarak da MS'e ait insidans ve prevelans verilerinde bir artış görülmüş olabilir. Pek çok otoimmünite ilişkili hastalıkta olduğu, MS de kadınlarda erkeklere kıyasla 3 kat daha fazla görülmektedir ve kadın hastalarda klinik belirtiler 5 yıl daha erken kendini göstermektedir (Dunn ve ark., 2015).

### 1.1.2. Etiyoloji

MS, SSS'inde tutulum gösteren inflamasyon ve demiyelinizasyon mekanizmalarına bağlı olarak aksonal kayıp ve nörodejenerasyon ile karakterize olan kronik seyirli bir hastalıktır (Kampaite ve ark., 2024). Hastalık genellikle birkaç hafta ya da ay içinde gerileyen tekrarlayıcı, subakut ve fokal nörolojik bulguların varlığı ile kendini göstermektedir. Hastalığın neden olduğu dejenerasyon ve fizyolojik kayıp; motor, duyusal ve zihinsel fonksiyonların geri dönüşümsüz şekilde etkilenmesine yol açan bir progresyon (ilerleme) da görülmektedir (Brownlee ve ark., 2017). MS'in immün sistem ve enflamasyon aracılı ortaya çıktığı bilinse de enflamasyonun hastalığa ait fizyopatolojinin nedeni mi yoksa nörodejenerasyonun tetikleyicisi mi olduğu henüz tartışmalıdır (Wootla ve ark., 2012). Yapılan çalışmalar, SSS'ne ait nöronlarda myelin kılıf yapılarına karşı reaktif halde bulunan ve kan-beyin bariyerine kadar ulaşan immün sistem hücrelerinin hastalığın ilk evrelerinden beri var olduğunu ortaya koymuştur (Wootla ve ark., 2012). Bu mekanizmaya neden olan etmenlerin neler olduğuna dair tam olarak bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak bu etmenler nedeniyle beyinde oluşan ve biriken demiyelinizan lezyonlar işlevsel plastisiteyi bozarak, bireyin zaman içinde semptomatik olmasına ve MS tanısı almasına neden olmaktadır.

Alzheimer ve Parkinson gibi yaygın görülen diğer otoimmün ve nörodejeneratif hastalıkların aksine, MS'in ortaya çıkışına sebep olan ve Mendel genetiği ile kalıtılan bir gen ve/veya gen grubunun varlığı henüz gösterilememiştir. Yine aynı şekilde hastalıktaki dejenerasyon mekanizmasını tetikleyebilecek herhangi bir kesin enfeksiyöz ajan da tanımlanmamıştır. Klinik ve ampirik gözlemlerden elde edilen veriler, hastalığın ortaya çıkmasında çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşiminin olduğunu göstermiştir (Cortese ve ark., 2016). MS hastalığının ortaya çıkmasına neden olan faktörlere maruziyetin tanı koyulmasından yıllar öncesine dayandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, MS'e sebep olan etiyolojik faktörlerin kesin olarak ortaya koyulması da oldukça zordur. Bunun yanı sıra, MS ile ilgili çeşitli genetik ve çevresel etmenlerin varlığının bildirilmesi, hastalığın patofizyolojisi, tedavisi ve önlenmesine dair yeni bilgilerin ve yöntemlerin geliştirilmesine aracılık etmektedir (Olsson ve ark., 2017; Wootla ve ark., 2012). Bireylerin immüno-genetik özellikleri (HLA DRB1*15 ve HLADRB1*03 genlerinin varlığı), düşük güneş ışığına maruziyet ve D vitamini eksikliği, ultraviyole ışınlara maruziyet, Epstein- Barr virüsü enfeksiyonu, sigara ve/veya alkol bağımlılığı, obezite, bakteriyel toksinler ve/veya

enfeksiyonlar, vücutta ağır metal birikimi, sodyumdan zengin beslenme düzeni, sirkadiyan ritim bozuklukları hastalığın etiyolojisinde yer alan temel genetik ve çevresel faktörlerdir (Briggs ve ark., 2014; Damasceno ve ark., 2015; Gay, 2007; Hedström ve ark., 2014; Jelcic ve ark., 2018; Lucas ve ark., 2011; Napier ve ark., 2016; Sharif ve ark., 2018; Sundqvist ve ark., 2012; Tarlinton ve ark., 2019).

### 1.1.3. Patofizyoloji ve Patogenez

MS, immün mekanizmalar ve inflamasyona bağlı olarak nörodejenerasyonla ve aksonal kayıpla oto-reaktif karakterli bir patogeneze sahiptir (Peterson & Fujinami, 2007). MS immünopatogenezine neden olan genetik ve çevresel faktörler söz konusu fokal demiyelinizan plakların oluşumuna yol açmaktadır (Olsson ve ark., 2017). MS hastalarında fokal beyaz cevher lezyonları ve normal görünümlü beyaz ve gri cevher lezyonları görülen patolojik bulgulardır. Hastalarda makroskobik inceleme ile normal görünümlü beyaz cevher lezyonları diffüze inflamatuar infiltrasyon ve aksonal dejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir (Luchicchi ve ark., 2024). Bu lezyonlar hastalığın erken evrelerinden itibaren gözlenebilmektedir ve progresif bir karakteristiğe sahiptirler. MS'te 4 farklı yapıda fokal beyaz cevher lezyonu bulunmaktadır. Bunlar; aktif plak, yavaş büyüyen lezyonlar, inaktif plaklar ve remiyelinize shadow plaklarıdır (Lassmann, 2018; Lassmann, 2019). Aktif plaklar, perivasküler boşluğun merkezinde sıklıkla görülmektedir (Goyne ve ark., 2024). Yavaş büyüyen lezyonlar, kan-beyin bariyerinin (KBB) olmadığı yerlerde, düşük dereceli demiyelinizan plaklardır (Calvi ve ark., 2024). İnaktif plaklar, hiposelüler demiyelinizan plaklardan meydana gelmektedir (Elkjaer ve ark., 2024). Remiyelinize shadow plakları, ince miyelin kılıflarındaki plaklardır ve derecesi hastanın yaşı, hastalık süresi ve lezyon lokalizasyonuna göre değişkenlik göstermektedir (Packer ve ark., 2023).

MS'in klinik seyri, SSS içinde hastalığın fizyolojisi ve patolojisine bağlı olarak iki farklı olgudan ve bunların etkileşiminden meydana gelmektedir. Söz konusu bu iki olgu; atak (relaps) ve progresyondur (ilerleme). MS'te görülen ataklar akut şekilde ortaya çıkmaktadır ve genellikle kendini sınırlayan tarzda bir karakteristiğe sahip fokal inflamatuvar olayları içermektedir (Confavreux & Vukusic, 2014). MS'teki bu ataklar yeni bir fokal enflamasyon sonucunda oluşacak lezyon ve/veya lezyonların oluşumuna ya da önceki lezyon ve/veya lezyonların yeniden aktivasyonuna neden olabilmektedir. Bir klinik tablonun atak olarak tanımlanabilmesi için birkaç saat veya gün içerisinde gerçekleşerek 24

saatten uzun sürmesi gerektiği ile ilgili bir konsensus (ortak görüş) bulunmaktadır. Buna ek olarak bir atağın üzerinden bir ay geçmeden meydana gelebilecek herhangi bir nörolojik, fizyolojik ya da patolojik belirtiler de aynı atağın dahilinde değerlendirilir. MS'teki progresyon nörolojik olarak işlevlerin en az 6 aylık süreç boyunca sürekli olarak kötüleşmesini ifade etmektedir (Absinta ve ark., 2020). MS atakları genellikle demiyelinizan ve enflamatuvar lezyonların gözlendiği ve nörolojik bozuklukların tanımlandığı dönemlerde meydana gelmektedir. Nörolojik semptomlar incelendiğinde, MS'in tekrarlayan relapslarla seyreden formlarının yanı sıra ataksız ve progresif formları da bulunmaktadır. MS hastalığı klinik olarak 4 farklı spektrumda incelenmektedir. Bunlar; relapsing remitting MS (RRMS), primer progresif MS, sekonder progresif MS ve progresif relapsing MS'dir. Yapılan çalışmalar MS hastalarının yaklaşık %85'lik kısmının RRMS seyirli olduğunu göstermiştir (McGinley ve ark., 2021). RRMS tanısının koyulmasında, ''atak'' ya da ''alevlenme'' şeklinde de tabir edilen, genellikle tahmin edilmeyen zamanlarda gelen relapsların varlığı ve devamlılığı önem arz etmektedir. Primer progresif MS, geçici ve kısa iyileşmeler ile karakterize ve sürekli olarak semptomların kötüye gittiği MS tipidir. Söz konusu klinik belirtiler herhangi bir atak olmadan meydana gelmektedir (Pozzilli ve ark., 2023). Sekonder progresif MS ise, primer progresif MS'teki karakteristiklere ek olarak atakla birlikte seyretmektedir (Pozzilli ve ark., 2023). Progresif relapsing MS'te ise tam ya da bir araz bırakarak iyileşmenin yanı sıra, sürekli olarak kötüleşme meydana gelmektedir. Ataklar arasında hastalık sürekli olarak progresyon göstermektedir (Macaron & Ontaneda, 2019). Son yıllarda bu 4 fenotipteki tanımlamalarda birtakım sınırlılıklar ve eksiklikler olmasından dolayı iki yeni revize MS fenotipi daha belirlenmiştir. Söz konusu revize MS tipleri ise; Radyolojik İzole Sendrom ve Klinik İzole Sendrom olarak isimlendirilmiştir. Radyolojik izole sendrom, herhangi bir klinik belirti ve/veya bulgu olmaksızın lezyon morfolojisi ve lokasyonu nedeniyle enflamatuvar demiyelinizasyon ile ilişkilidir (Hosseiny ve ark., 2020). Klinik izole sendrom, SSS'de enflamatuvar demiyelinizasyonun optik sinir, spinal kord, beyin sapı veya serebellum, çok daha nadiren de serebral hemisferlerle bağlantılı nöronlarda görüldüğü ancak klinik olarak MS tanısı koyulması için yeterli düzeyde olmayan atağı ifade etmektedir (Butzkueven ve ark., 2024). Hastalarda genellikle semptomlar akut ya da subakut olarak günler ya da haftalar içinde gelişmektedir.

## 1.2. Klinik Alt Tipleri

MS hastalığının klinik olarak değerlendirilmesinde 4 farklı sprektrum kullanılmaktadır. Bu tanımlanmış MS alt tipleri; relapsing remitting MS (RRMS), primer progresif MS (PPMS), sekonder progresif MS (SPMS) ve progresif relapsing MS (PRMS) olarak isimlendirilmiştir. Bunlara ek olarak, tanımlama kriterleri eksiklikler nedeniyle 2 yeni alt tip daha MS değerlendirmesine eklenmiştir. Bu yeni alt tipler ise Radyolojik İzole Sendrom ve Klinik İzole Sendrom'dur. MS alt tiplerinin belirlenmesinde relaps (atak veya alevlenme) ve progresyon olguları ve bunların hastalık boyunca birlikte meydana getirdikleri ritim hastalığın başlangıç karakteristiklerinin ortaya koyulmasında ve tanımlanmasında etkili olmaktadır (Portaccio ve ark., 2022). Bu nedenle MS hastalığında "relaps ve progresyon" alt tiplerin belirlenmesinde kullanılan önemli iki biyobelirteçtir. Öyle ki, relapslar genellikle hastalığın ilk evrelerinde görülmekle birlikte zamanı tahmin edilemez şekilde gerçekleşmektedir. Progresyon olgusu ise hastalıkta sürekli olarak kötüye giden semptomların varlığı ile karakterizedir. Bunun yanı sıra, bu iki durumun MS'te görülen semptomların kötüleşmesine olan katkısının ne şekilde, ne zaman ve ne derecede olduğu halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda elde edilecek bilgiler hastalığın ilerlemesinin altında yatan mekanizmaların ve bağlantılı olarak MS tedavisi hakkında çeşitli yaklaşımların oluşturmasına da aracılık edebilir (Fuh-Ngwa ve ark., 2023).

### 1.2.1. Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS)

Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS), klinik olarak geçici nörolojik işlev bozukluklarıyla ilişkili relaps (atak) sonrasında, tam ya da sekelle iyileşmeyle tanımlanan bir MS alt tipidir. RRMS'de tanı koyulmasında başlıca etmen olan relaps hastalığın erken dönemlerinde görülmekle birlikte, genellikle zamanı tahmin edilemez ve akut veya subakut şekilde gelişerek, en az 24 saat boyunca devam etmektedir (Repovic, 2019). RRMS, %85'lik bir oranla en yaygın görülen MS alt tipidir (McGinley ve ark., 2021). RRMS'de relaps görülmeyen zamanlarda hastalığın sempromlarının stabil kalarak, kötüleşmemesi beklenmektedir. RRMS'de SSS'ni etkleyen fokal ya da multifokal demiyelinizan bir durum söz konusudur. Buna bağlı olarak da relapslar dalgalı ve basamaklı başlangıca sahip olabilmektedir. RRMS klinik insidansının; popülasyonlara, mevsime, yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterdiği bilinmektedir. RRMS'de görülen ataklar bahar mevsiminde artarken, kış mevsiminde düşüş göstermektedir ve hastanın yaşına bağlı olarak zamanla sıklığı

azalmaktadır. Atak sayısı ve duyusal-görsel semptomlar, kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazla görülmektedir. Enfeksiyon, D vitamini düşüklüğü ve pospartum dönemde olmanın atakları tetiklediği bildirilmiştir. Bu nedenle ataklar üzerinde etkisi olabilecek tüm etmenlerin değerlendirilmesi hastalığa yönelik yapılacak tedavi değerlendirmesi ve planlamasında oldukça önemlidir.

### 1.2.2. Primer Progresif Multiple Skleroz (PPMS)

Primer Progresif Multiple Skleroz (PPMS), klinik olarak geçici ve kısa iyileşme periyotları ve hastalığın seyrinin stabil kaldığı plato fazının yanı sıra, prognozun devamlı olarak kötüye gittiği bir fenotipe sahip bir MS alt tipidir. PPMS'nin başlangıcındaki klinik semptomlar kas zayıflığı, spastisite ve denge bozukluklarına bağlı yürüme güçlüklerinin yanı sıra ince motor hareketlerinde ve sfinkter kontrolünde bozulmayı da içermektedir. PPMS'li kişilerde ortalama semptom başlangıcı 40 yaştır, RRMS'den yaklaşık 10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (Braune ve ark., 2023).

PPMS, klinik özellikleri incelendiğinde, vakaların yaklaşık %25'inde optik nörit (genellikle tek taraflı), beyin sapı ile ilişkili semptomlar (yaklaşık %45) ve sıklıkla yalnızca duyusal olan, çoğunlukla sfinkter ve/veya cinsel işlev bozukluğunu içeren kısmi omurilik sendromlarını içermektedir. Buna ek olarak, PPMS'li hastaların %80-85'lik kısmında spastik bir paraparezi olduğu da bilinmektedir. Hastaların %10-15'i ilerleyici serebellar ataksi şikayeti göstermekteyken, %2-4'lük daha küçük bir kısmı ise kognitif, diğer beyin sapı veya görsel semptomlara sahiptir. Ayrıca PPMS yalnızca cinsiyetler arasında 1,1-1,3 (kadın:erkek) bir değer göstererek, yaklaşık olarak eşit oranda görülmektedir (Rice ve ark., 2013).

### 1.2.3. Sekonder Progresif Multiple Skleroz (SPMS)

Sekonder Progresif Multiple Skleroz (SPMS), klinik olarak zamanla sıklığı azalan relaps varlığında seyreden, genellikle geçici ve kısa iyileşme periyotları ve hastalığın seyrinin stabil kaldığı plato fazının yanı sıra, tüm bu etmenlerle birlikte ve birlikte olmaksızın semptomlarda sürekli bir kötüleşmenin olduğu bir MS alt tipidir. RRMS'li hastaların progresif faza geçtiğinde genellikle SPMS'e ilerlediği bilinmektedir. SPMS'te görülen özürlülüğün nedeninin aşamalı ve geri dönüşümsüz meydana gelen progresyon

olduğu düşünülmektedir. Söz konusu progresyonun hastalığın erken evrelerinden itibaren gözlendiği enflamasyon ve nörodejenerasyon ile ilişkili mekanizmalara aracılık ettiği de ortaya koyulmuştur (Cree ve ark., 2021).

SPMS'de odak beyaz madde hasarı da belirgindir ve önceden var olan beyaz madde lezyonlarının yavaş genişlemesi, ilerleyici hastalığı olan hastalarda karakteristik bir patolojik özelliktir (Luchetti ve ark., 2018). SPMS'ye ilerlemeyle ilişkili risk faktörleri arasında MS başlangıç yaşının ileri olması, erkek cinsiyet, erken dönemde yüksek nüksetme sıklığı, daha uzun hastalık süresi, daha yüksek başlangıç EDSS skoru, EDSS skorunda daha erken artış, omurilik tutulumu ve daha düşük beyin hacmi yer alır (Scalfari ve ark., 2014).

### 1.2.4. Progresif Relapsing Multiple Skleroz (PRMS)

Progresif Relapsing Multiple Skleroz (PRMS), tam ya da sekelle iyileşme gösteren belirgin ataklarla birlikte hastalığın başlangıcından itibaren sürekli olarak kötüleşme gösterdiği fenotipi karşılar. Ataklar arası dönem süreklilik gösteren progresyonla karakterizedir (Lassmann ve ark., 2012).

### 1.2.5. Bening Multiple Skleroz

Klinik seyir çalışmaları, RRMS'li hastalarda "benign" olarak adlandırılan bir durum tanımlamıştır. Hastalığın başlamasından 15 yıl sonra EDSS skoru 3 olan hastalar için kullanılmaktadır. Bening MS, genellikle hafif ataklar ve MRG'de daha az lezyon yükü olan RRMS'li hastalardır. Kadınlarda ve erken yaşta daha sık görülmektedir. Son zamanlarda "benign" tanımı tartışılmaktadır, çünkü birçok RRMS hastası hastalığın ilk yıllarında hafif seyir göstermektedir (Baumann ve ark., 2018; Salama ve ark., 2019; Tao ve ark., 2020).

### 1.2.6. Klinik İzole Sendrom

Klinik izole sendrom, SSS'de enflamatuvar demiyelinizan lezyonların varlığının doğrulandığı, kesin olarak MS tanısı koyulması için zaman içerisinde yayılım göstermesi beklenen ilk atağa karşılık gelen MS alt tipidir. Hastalarda gözlenen lezyonlar çoğunlukla monofokal karakterdedir ve günler ve/veya haftalar içinde akut ya da subakut olarak meydana gelmektedir (Hou ve ark., 2018). Söz konusu lezyonların tutulumu genellikle optik sinirde, spinal kordda, beyin sapında ve nadiren de serebral hemisferlerde olmaktadır. Bu

terim, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tespit edilen radyolojik lezyonlarla ilişkili veya ilişkili olmayan belirgin enfeksiyonların yokluğunda en az 24 saat süreyle meydana gelen atağı ifade etmektedir. MS hastalarının yaklaşık %70'i kadar büyük bir kısmı, Klinik İzole Sendrom ile başlar (Chavarria ve ark., 2023).

Klinik izole sendrom tanısından sonra erken tedavi, retrospektif olarak lezyon yükünü, özürlülüğü ve hatta bilişsel gerilemeyi azaltarak yararlı etkiler gösterebilmektedir. Kadın olmak, genç yaş, beyaz olmayan etnik köken ve başlangıçta etkilenen fonksiyonel sistemlerin daha fazla olması gibi çeşitli klinik özellikler, sonraki 1-2 yıl içinde daha yüksek yeni relaps riskine de yol açabilmektedir (Chavarria ve ark., 2023).

### 1.2.7. Radyolojik İzole Sendrom

Radyolojik izole sendrom tam olarak bir MS alt tipi olarak kabul edilmese de, klinik olarak asemptomatik beyin ve spinal kord lezyonlarının morfolojisi ve lokalizasyonu nedeniyle enflamatuvar demiyelinizasyon olgusunun değerlendirildiği ve rastlantısal MRG bulgularının var olduğu durumdur. RRMS ile karşılaştırıldığında radyolojik izole sendrom, beyaz madde lezyonlarının benzer dağılımı ve sıklığı ile birlikte daha düşük beyin hacmi ile karakterizedir (Moura ve ark., 2024).

## 1.3. Multiple Sklerozda Tanı ve Ayırıcı Tanı

MS ilk olarak 1868 yılında Jean Martin Charcot tarafından "Sclerose en plaques" isimlendirmesi kullanılarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama sonrasında da çeşitli nöropatologlar ve klinisyenler MS hastalığının patogenezini ve hastalıkla ilgili mekanizmaları ortaya koymaya çalışmışladır. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda hastalığın klinik seyrinin hastadan hastaya farklılık gösterdiği görülmüştür. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi MS'te de erken ve doğru tanı hem hekimler hem de hastalar için uygun bir tedavi modalitesi oluşturmak adına son derece önem arz etmektedir. Ancak MS'in tanılamasında gözlenen semptomların diğer hastalıklarda da görülebilmesi ve hastalığa özgü ve kesin bir biyobelirtecin olmaması, tanı koyulmasını zorlaştırmaktadır (Kaisey & Solomon, 2024). Öyle ki, SSS'inde tutulum gösteren enfeksiyöz, metabolik, genetik ve vasküler pek çok hastalık ile benzer belirtileri taşıyabilmektedir. MS'in doğru tanılamasının yapılabilmesi için klinik bulgulara ek olarak, MRG ve beyin omurilik sıvısı (BOS)

incelemeleri de kullanılmaktadır. MS ile benzerlik gösterebilecek hastalıkları ayırt etmek amacıyla birtakım tanı kriterleri 1965 yılında ilk defa Schumacher ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur (Schumacher ve ark., 1965).

McDonald ve arkadaşları da MRG incelemelerinin kullanıldığı detaylı bir tanısal değerlendirme ölçütü ortaya koymuşlardır. Söz konusu değerlendirme ölçütü ilk olarak 2001 yılında bildirilmiştir ve Uluslararası Multiple Sklerozda Klinik Araştırmalar Danışma Komitesi tarafından lezyonların ortaya çıktığı alanda yayılım ve zamanda yayılım durumları dikkate alınarak, progresyon olgusu özelinde sırasıyla 2005, 2010 ve 2017 yıllarında güncellenmiştir ve yenilenmiştir. 2017 revizyonunda önceki ilan edilen tanı kriterlerine ek olarak; eğer bulgular MS'i düşündürüyor fakat hastalığa ait kriterlerin tamamını taşımıyorsa tanı ''olası MS'' olarak koyulacaktır. Buna ek olarak "Radyolojik İzole Sendrom"un bir MS tanısı olarak değerlendirilmemesi ve klasik "Klinik İzole Sendrom"un ise zamanda ve mekânda yayılım koşullarını sağlayan MRG bulguları varlığında MS olarak kabul edilmesi gerektiği önerilmiştir (Thompson ve ark., 2018). Söz konusu McDonald 2017 kriterlerinde atak sayısının 2'den az veya çok oluşu, lezyona ait objektif klinik bulgunun varlığı, SSS'de farklı bir lokasyonda bulunan lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile alanda yayılımın gösterilmesi, ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik oligoklonal band (OKB) varlığı gibi ek verilerin olması MS tanısının koyulmasında dikkate alınan durumlardır (Thompson ve ark., 2018).

### 1.3.1. Tanı Kriterleri ve Yöntemleri

MS, heterojen klinik sunumu ve tek bir kesin testinin olmaması nedeniyle tanısal bir zorluk teşkil etmektedir. Belirlenmiş kriterlere göre tanı koymak için klinik değerlendirmeyi paraklinik incelemelerle bütünleştiren çok yönlü bir yaklaşım kullanılmaktadır. Söz konusu tanı yöntemleri SSS'inde oluşan lezyonların yayılım göstermesini dikkate almaktadır. MS ile ilgili tanı yöntemleri; kapsamlı bir anamnez sonucunda ilk değerlendirmelerin mevcut semptomların potansiyel risk faktörleri ile olan ilişkisinin değerlendirildiği *''Ayrıntılı Tıbbi Geçmiş''*, nörolojik disfonksiyonların motor fonksiyonun, duyusal modalitelerin, koordinasyonun, reflekslerin ve görsel işlevler açısından muayene edilerek değerlendirildiği *''Nörolojik Muayene''*, gadolinyum kontrastlı beyin ve omurilik MRG, T2 hiperintensiteleri ve gadolinyum ile zenginleştirilmiş lezyonlar dahil olmak üzere karakteristik MS lezyonlarının görüntülemelerinin yapılabildiği *''MRG''*, intratekal enflamatuar aktivitenin

potansiyel bir belirteci olan yüksek immünoglobülin G (IgG) indeksini tanımlamak için kullanılan ‘*’BOS Analizi”* ve MS tablosunu taklit edebilecek alternatif tanıları dışlamak yapılan ve çeşitli serolojik incelemeleri ifade eden ‘*’Kan Testleri*’’nden oluşmaktadır (Beckmann & Uzunköprü, 2021).

### 1.4. Multiple Skleroz Tedavisi

MS’de uygulanan tedaviler hastalığı tamamen tedavi etmeye yönelik değildir. Ancak mevcut semptomların ve engellilik durumunun ilerlemesini baskılamayı hedeflemektedir. Söz konusu MS tedavi yaklaşımları basamaklı yaklaşım (eskalasyon), bitirici yaklaşım (indüksiyon), güçlü tedavi ile başlayıp indirgeme (indüksiyon /de-eskalasyon) ve bireye özgü yaklaşımdır. Basamaklı tedavi; tedavinin en güvenilir olduğu, ancak etkinliği düşük 1. basamak hastalık modifiye edici ilaç ile yapılan tedavi anlamına gelmektedir. En sık kullanılan tedavi yöntemi olmakla birlikte, bu tedavi yönteminde etkinliği daha yüksek ancak güvenilirliği daha düşük olan 2. ve 3. basamak tedavilerle devam edilmektedir. Bitirici yaklaşımda (indüksiyon), tedaviye güçlü ve etkin bir hastalık modifiye edici ilaç olan immünsüpresifler ile başlanmaktadır. Ancak immünsüpresiflerin taşıdığı yan etkiler nedeniyle dezavantaj içermektedir. Güçlü tedavi ile başlayıp indirgeme (indüksiyon /de-eskalasyon) ise iki tedavi yönteminin kombine şekilde uygulandığı tedavi yöntemidir. Bireye özgü yaklaşım ise, klinik özelliklerin heterojenitesinden ötürü MS için en ideal tedavi yöntemi olarak düşünülmesinin yanı sıra, hastalığa yönelik biyobelirteçler ve algoritmalarla alakalı bilgi eksiklikleri nedeniyle pratik uygulamasının sınırlı olduğu bir yaklaşımdır (Fenu ve ark., 2015). Günümüzde MS tedavisinde görülen relaps ve progresyon olgularının önüne tamamen geçilmesi söz konusu değildir. Ancak söz konusu bulguların azaltılması ve/veya baskılanması için çeşitli farmakolojik tedaviler ve fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları da mevcuttur.

#### *Farmakolojik Tedavi*

MS’te farmakolojik tedavinin amacı hastalığın ortadan kaldırılmasının aksine, relapsların ortadan kaldırılması ve hastalık modifiye edici tedavi şeklinde gerçekleştirilen semptomatik tedavilerdir (Lee & Chan, 2024). Hastaların yaklaşık %85’lik kısmı RRMS alt tipine sahiptir (McGinley ve ark., 2021). MS’te gözlemlenen relapsların tedavisinde yüksek doz glukokortikosteroid içerikli farmakolojik bir tedavi uygulanırken, bu ilaçlara karşı

direnç geliştirmiş hastalarda ise plazmaferez kullanılmaktadır. Bu tedavilerde amaç akut atakların kontrol altına alınması ve iyileşme sürecinin hızlandırılmasıdır (Ehler ve ark., 2017). Hastalık modifiye edici tedaviler de amaç hastanın yaşam konforunu artıracak, geri dönüşümsüz özürlülük birikimini en aza indirecek ve hastalığın ilerlemesini azaltacak ve/veya durduracak bir yaklaşımın ortaya koyulmasıdır. Hastalık modifiye edici tedavilerdeki ajanların doz ve kullanım sıklığı genellikle kişiye özgü belirlenmekle birlikte basamaklı tedavi modalitesine göre uygulanmaktadır. Rekombinant sitokinker, monoklonal antikorlar ve tedavi etkinliği olan küçük moleküller bu tedavilerde sıklıkla kullanılmaktadır. MS'te immün sistem aracılı mekanizmaların yönetilebilmesi için interferon-β (IFN-β), dimetil fumarat, natalizumab, daclizumab, ocrelizumab ve alemtuzumab gibi ilaçlar kullanılmaktadır (Gross ve ark., 2024). MS'te farmakolojik tedaviye en duyarlı ve en önemli ilerlemelerin kaydedildiği tipi RRMS alt tipidir (Tintore ve ark., 2019). MS'in genetik tabanlı etkilerinin ortaya çıkmasında virüsler ve çeşitli moleküllerin eksikliği gibi çevresel etmenlerin önemli olduğu düşünülse de multifaktöriyel ve kompleks bir hastalık olması nedeniyle relapsların azaltılması için henüz kesin bir tedavi protokolü oluşturulamamıştır. Bu nedenle, MS'te kullanılan immün sistem aracılı ilaçların etkinliği oldukça azdır. Buna ek olarak, SSS'de oluşan fokal ve yaygın inflamasyon ile demiyelinizasyon da dahil olmak üzere tedavi seçenekleri de tam bir tedavi sunamamaktadır. Atakların azaltılmasının yanı sıra, remiyelinizasyon mekanizmalarının da tetiklenmesi farmakolojik tedavilerle ulaşılması amaçlanan hedeflerdendir (Klotz ve ark., 2023).

***Fizyoterapi ve Rehabilitasyon***

MS'te tanı koyma ve ilaç tedavisinin takip edilmesi nörolog klinisyenlerce sürdürülmesine rağmen, klinik tablo kişiye özgü bir şekilde çeşitlilik göstermesi nedeniyle tedavi süreci multidisipliner bir yaklaşımla devam ettirilmektedir. Bu nedenle, hastalığa yönelik uygulanan ilaç terapilerinin yanı sıra fizyoterapi ve rehabilitasyon faaliyetlerinin de sürece dahil edilmesi oldukça olumlu sonuçların alınmasına aracılık etmektedir. MS'li hastalara uygulanacak egzersiz programları, genel koordinasyonun sağlanması, kas-iskelet sisteminin güçlendirilmesi, yorgunluğun azaltılması ve yaşam kalitesinin arttırılmasına yönelik planlanmaktadır (Pilutti ve ark., 2014).

EDSS (Expanded Disability Status Scale:Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği), MS hastalığındaki klinik uygulamaların ve prognozun takibi amacıyla nörolojik

muayenelerin değerlendirilmesi için uygulanan yaygın testlerden biridir. EDSS, MS'te engelliliği ölçmek ve zaman içinde engellilik düzeyindeki değişiklikleri takip etmek için kullanılan bir ölçektir. Klinik çalışmalarda ve MS'li kişilerin incelenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. EDSS, John Kurtzke adlı bir nörolog 1983 yılında, daha önce geliştirdiği 10 basamaklı Engellilik Durumu Ölçeği'nin geliştirilmiş hali olarak oluşturulmuştur (Kurtzke, 1983). Bu ölçek 0,5'lik artışlarla 0 ila 10 arasında bir ölçekte engelliliği ölçmektedir ve bir nörolog tarafından yapılan muayene ile puanlandırılmaktadır. Detaylı bir nörolojik ve kas-iskelet sistemi muayenesiyle birlikte bireyin engellilik düzeyi EDSS ile belirlenmektedir. MS'te tedavi sürecinin yönetilmesinde EDSS ve bireyin sahip olduğu diğer semptomlarla birlikçe kişiye özgü şekilde bir ilaç ve/veya rehabilitasyon protokolü planlanmaktadır (Maida & Lavorgna, 2023).

EDSS aynı zamanda hastanın yürüme yeteneğini değerlendirerek MS'in şiddetini ölçmek için kullanılan bir araçtır. Skorlar, engelliliğin olmadığını gösteren 0 ile MS'in neden olduğu ölümü ifade eden 10 arasında değişmektedir. Skorları 0 ile 1,5 arasında olan bireyler normal bir şekilde yürür ve belirgin bir kısıtlama yaşamazlar. 2 ila 3,5 arası bir skor, hastaların görme, denge veya hafif bir topallama ile ilgili sorunları olabileceği, ancak yine de yardıma ve/veya dinlenmeye ihtiyaç duymadan 500 metreden fazla yürüyebildiği hafif engelliliği gösterir. Skor 4 ila 5,5'e yükseldikçe, yardım almadan 100 metre yürümek mümkün olsa da yürüme ve merdiven çıkma güçlüğü daha belirgin hale gelir. 6,0 ila 7,5 arasındaki skorlarda, hastalar kısa mesafeleri yürümek için bile yardıma ihtiyaç duyarlar, ancak genellikle ayakta durabilir ve bağımsız olarak birkaç adım atabilirler. 8.0 ile 9.5 arasındaki skorlar, tekerlekli sandalyeye daha fazla bağımlılığı veya sınırlı hareket kabiliyetiyle yatalak olmayı yansıtır (Buzzard ve ark., 2012; Singh ve ark., 2012).

### *EDSS Skoru <1 Olan Multiple Skleroz Hastaları (Başlangıç Dönemi)*

EDSS skorunun 1'den az olduğu ve başlangıç dönemi olarak kabul edilen dönemde hastalar; durumları, yapması gereken egzersizler ve bunların önemi konusunda bilgilendirilmektedir (Buzzard ve ark., 2012; Singh ve ark., 2012).

### *EDSS Skoru 1.5-5.5 Olan Multiple Skleroz Hastaları (Erken Dönemi)*

EDSS skorunun 1,5 ila 5,5 arasındaki dönem genellikle hastalığın erken dönemi olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde hastalar yardıma ihtiyaç duymaksızın bağımsız olarak yürüyebilmektedir. Ancak skor ilerledikçe hastaların yürüme mesafelerinde ve yürüme hızlarında düşüş gözlenmektedir. EDSS skorunun 1,5'a yakın olduğu dönemlerde kasların distal kısımlarına yönelik egzersizler ön planda tutulurken, skor 5,5'e yaklaştıkça proksimal kaslara yönelik kuvvet kazanımı egzersizleri uygulanmaktadır. Ayrıca bu dönemin başlarında görülmesi muhtemel hafif şiddetteki spastisiteye karşı germe hareketlerinin, sıcak-soğuk uygulamalarının ve kas gevşetici medikal takviyelerin birlikte kullanıldığı bir rehabilitasyon da sürece dahil edilebilmektedir. EDSS skorunun ilerlemesinin sonucu olarak hastaların yürüme kapasitesindeki düşüş, postürel bozuklukları ve denge kayıplarını da beraberinde getirmektedir. Buna yönelik olarak düzenlenecek dayanıklılık egzersizleri de aerobik kapasitelerinin arttırılmasıyla hastanın günlük yaşam konforunu yükseltmeyi amaçlamaktadır (Buzzard ve ark., 2012; Singh ve ark., 2012).

### *EDSS Skoru 6-7,5 Arasında Olan Multiple Skleroz Hastaları (Orta Dönem)*

EDSS skorunun 6 ila 7,5 olduğu dönemde hastalar genellikle yardıma ihtiyaç duyarak yürüdükleri ve yalnızca bağımsız olarak ayakta durabildikleri için günün büyük bir kısmını oturma pozisyonunda geçirmek zorundadır. Bu dönemin başlarında tek taraflı destek ile kısa mesafelerde yürüyebilen hastalar, EDSS skorunun arttığı ilerleyen dönemlerde çift taraflı desteğe ihtiyaç duymaktadır ve tekerlekli sandalyeye bağımlı bir hale gelmektedir. Bu dönemde distal kaslardaki tutulum ilerlediği için egzersiz çalışmaları yalnızca kas gücünü korumaya yönelik olarak sürdürülürken, proksimal kaslardaki işlev kayıplarının önlenmesi de amaçlanmaktadır. Ayrıca spastisite de tüm eklem hareket açıklığı etkileyecek düzeyde yoğun ve yaygın bir biçimde görülmektedir. Bu nedenle germe hareketlerinin kullanıldığı egzersiz programlarına ek olarak, spastisiteye yönelik yapılan semptomatik tedavi; oral antispastik ilaçlar, lokal Botulinum toksin enjeksiyonları ve anti-spastisite atellerini de kapsamaktadır. Bu dönemin ilerleyen safhalarında hastaların kas kuvvet kayıpları ilerlediği için yutma ve solunum fonksiyonları da yakın takip altında tutulmalıdır ve bunlara yönelik spesifik egzersiz programları uygulanıp takip edilmelidir (Buzzard ve ark., 2012; Singh ve ark., 2012).

### *EDSS Skoru 8.0-9.5 Olan Multiple Skleroz Hastaları (İleri Dönem)*

EDSS skorunun ileri dönemi olarak kabul edilen 8.0-9.5 arası değere sahip hastaların olduğu bu dönemde genellikle tekerli sandalyeye ve/veya yatağa bağımlılık söz konusudur. Hastaların gün içerisindeki yer değişimlerinde desteğe ihtiyaç duyulmaktadır ve zaten işlev kayıpları başlamış olan distal ve proksimal kasların gücünü korumaya yönelik rehabilitasyon programları ve egzersizler planlanmaktadır. Bu dönemdeki hastalar mümkün olduğunca yardımlı bir biçimde hareket ettirilmeli ve şartlar imkân veriyorsa aksiyal yüklenme yapılmalıdır. Tekerlekli sandalye kullanan hastalarda yerinden kalkmadan yapabilecekleri egzersiz hareketleri gösterilmeli, bası yarasının olmaması ya da azaltılması için sandalyelerde havalı minderler kullanılmalı, doğru postürde oturmaları sağlanmalı ve uzun süre oturmaya ve/veya yatmaya izin vermeden hareket ettirilmeleri desteklenmelidir. Ayrıca yine tekerlekli sandalye ya da yatak bağımlılığına yönelik olarak hijyen kurallarına uyulması da önem arz etmektedir. EDSS skorunun 9,5'lere ilerlediği dönemlerde meydana gelmesi olası kardiyopulmoner komplikasyonları önlemek amacıyla hastaların yatak başı yukarıda olacak şekilde ayarlanmalı ve triflow ile solunum egzersizleri yapılarak, bol bol sıvı takviyesi yapılmalıdır (Buzzard ve ark., 2012; Singh ve ark., 2012).

### *Multiple Sklerozda Yorgunluk*

MS hastalarının yaklaşık %50-80'inde yorgunluk görülebilmektedir ve bazı durumlarda yorgunluk diğer semptomlara baskın olabilmektedir. MS'teki yorgunluğa yönelik semptomatik tedavi ajanları kullanılsa da etkisi sınırlıdır. Yorgunluğa yönelik tedavi yöntemlerine ek olarak su içi egzersizler, alt ekstremitelerdeki kas güçsüzlüklerini engelleyecek egzersizler ve bilişsel-davranışsal terapiler de kullanılmaktadır. Yorgunluk olgusunun yönetiminde doğru ve etkili egzersiz eğitiminin de önemli olduğu bilinmektedir (Torres-Costoso ve ark., 2022).

### *Multiple Sklerozda Vücut Sıcaklığı Artışı*

MS hastalarında vücut sıcaklığının artışı klinik semptomların oluşmasına neden olabilmektedir. Hastaların önemli bir kısmı (%60-80), vücut ısısı yükseldikçe semptomların geçici olarak şiddetlenmesi anlamına gelen ısı intoleransı yaşar. Söz konusu artış gerek iç gerekse dış etmenler nedeniyle meydana gelmektedir. Soğuk su ile duş, egzersiz sırasında

soğutma yeleklerinin kullanımı, aktiviteleri mola vererek ve yavaş bir şekilde yapmak, vücuttaki sıcak intoleransının gelişmesini engelleyen yöntemlerdendir (Alito ve ark., 2024).

### *Multiple Sklerozda Kas Kuvvet Kaybı*

MS hastalarında nörodejenerasyona bağlı olarak kas kuvvet kaybı da yaşanmaktadır. Elektromiyografi testine göre oluşturulan kuvvetlendirme egzersizleri ilk olarak proksimal kısımlardan başlanarak distal kısımlara doğru devam ettirilmektedir. Proksimal kasların kuvvetlendirilmesi için mat üzerinde yapılan aktiviteler MS hastalarının yaşadığı kas kuvvet kaybının azaltılmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Kasların kuvvetlendirilmesi amacıyla Proprioseptif Nöromusküler Fasilitasyon tekniği tercih edilmektedir. Buna ek olarak elektrik stimülayon çalışmaları da kuvvet kazanımı için kullanılmaktadır. Ancak bu çalışmaların yorgunluk meydana getireceği de dikkate alınarak, hastaların kaslarında aşırı yorgunluk meydana gelmesi önlenmelidir. İlerleyici dirençli egzersizler, MS hastalarında setler halinde, mola verilerek ve sıcak intolerasyonuna dikkat edilerek kas kuvvet kaybına yönelik egzersiz programları fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımlarına dahil edilmektedir (Willingham ve ark., 2023).

### *Multiple Sklerozda İnkontinans*

Üriner ve gaita inkontinansı MS hastalarının yaşam kalitesini ve konforunu önemli oranda düşüren problemlerdendir. Mesane ve bağırsak bozukluklarıyla bağlantılı olarak yaşanan enfeksiyonlar, hastalıktaki relapslara benzer dalgalanmalar şeklinde kendini gösterebilmektedir. Söz konusu problemlere yönelik olarak ilk önce konservatif tedaviler uygulanmaktadır. İnkontinansın yönetilmesi amacıyla pelvik taban egzersizleri, elektrik stimülasyon uygulamaları ve hastalığa yönelik uygun diyet programlarının takip edilmesi konservatif tedavi yöntemleri içinde uygulanmaktadır (Pereira ve ark., 2017).

### *Multiple Sklerozda Egzersiz*

MS hastalarında, serebellar etkilenimlerin neden olduğu ataksilerin kontrol altına alınması için çeşitli egzersiz programları kullanılabilmektedir. Bu egzersiz yöntemleri denge ve postürel reaksiyonların geliştirilmesi, gövde stabilizasyonunun sağlanması ve ekstremite kontrolü için yapılmaktadır. Söz konusu stabilizasyona yönelik egzersizler kasların

aktivasyonunu sağlamaktadır ve spastisitenin inhibisyonunda ve kas tonusunun regüle edilmesinde kullanılan etkili araçlardandır (Halabchi ve ark., 2017).

### 1.5. Corpus Callosum Anatomisi

Corpus callosum (CC), sağ ve sol beyin hemisferlerindeki ilgili merkezleri birbirine bağlayan, kalın myelinli liflerden oluşmuş en büyük kommisural yoldur. Fissura sagittalis superior'un alt kısmında yer almaktadır. Corpus callosum'un şekli, bölümleri ve kalınlığı beynin sagittal kesitlerinden görülebilmektedir. Sagittal kesitlerden bakıldığında; corpus callosum önden arkaya sırasıyla rostrum corporis callosi, genu corporis callosi, truncus corporis callosi ve splenium corporis callosi olmak üzere 4 kısma ayrılmaktadır (Arıncı & Elhan, 2016).

Rostrum corporis callosi; commissura anterior'a tutunan ve lamina terminalis ile devam eden ön alt parçasıdır. Genu corporis callosi; arteria (a.) cerebri anterior ile komşu olan dirsek şeklindeki ön parçasıdır. Truncus corporis callosi; falx cerebri ve a.cerebri anterior ile komşu olan corpus callosum'un en büyük orta parçasıdır. Splenium corporis callosi; epifiz bezinin üzerinde yer alan, corpus callosum'un son bölümüdür. Tentorium cerebelli, v. magna cerebri ve sinus rectus'un başlangıcı ile komşudur. Splenium'un, lateral ventrikülün cornu temporale'sinin dış duvarı ile cornu occipitale'sinin dış duvarı ve tavanını oluşturan liflere tapetum denir. Tapetum, radiatio optica'yı cornu occipitale'nin dış duvarından ayırır.

Genu corporis callosi'deki lifler açıklığı öne bakan bir kavis yaparak frontal lobta forceps minor (forceps frontalis) yapısını oluştururlar. Splenium'daki liflerin oluşturdukları daha büyük ve açıklığı arkaya bakan kavis yapısına forceps major (forceps occipitalis) denir.

Corpus callosum'u besleyen arteler; a. callosamarginalis ve a.pericallosa (a.cerebri anterior'un dalları), a. callosa mediana ve a. subcallosa (a. communicans anterior), r. corporis callosi dorsalis (a.cerebri posterior)'dir (Ozan, 2014).

### 1.6. Thalamus Anatomisi

Diencephalon'un en büyük parçasını oluşturur. Thalamus, uzunluğu 3 cm, eni ve yüksekliği 2 cm olan sinir sisteminin yumurta şeklindeki en büyük gri cevher kitlesidir. Thalamus birçok çekirdek yapısından oluşur. Koku duyusu impulsları dışında tüm duyu impulsları kortekse ulaşmadan önce thalamus'a uğrar. Limbik sistemle olan bağlantıları, emosyonel durum ve davranışların düzenlenmesinde etki gösterir. Düşünme, yaratıcılık, yorumlama, çevreden haberdar olma, dikkatli ve tetikte olma gibi işlevlerin düzenlemesinde thalamus'un rolü bulunmaktadır. Ayrıca nuclei basales ve cerebellum'dan aldığı uyarılarla motor korteksi etkilemektedir (Arıncı & Elhan, 2016; Ozan, 2014). İki taraf thalamus, üçüncü ventriküle bakan medial yüzlerindeki bir gri cevher kitlesi ile (adhesio interthalamica) ile birleştirilir. Medial yüzün yukarısında stria medullaris thalami denilen bir sinir lifi demeti yer almaktadır. Thalamus'un yuvarlak olan ön ucu foramen interventriculare'yi arkadan sınırlar. Arka ucuna pulvinar denir ve bu yapı colliculus superior'un üzerine sarkar. Thalamus, sulcus hypothalamicus ile hypothalamus'tan ayrılır. Aşağıda ve önde hypothalamus, ortada subthalamus ve arkada mesencephalon'un tegmentumu ile komşudur (Arıncı & Elhan, 2016; Ozan, 2014). Üst yüzü stratum zonale adı verilen ince bir beyaz cevher tabakası ile kaplıdır ve bu tabakanın üzerinde bulunan kalın lif demeti fornix olarak adlandırılır. Üst yüzün lateral bölümü ventriculus lateralis'in tabanının bir bölümünü yapar. Üst yüzün lateral sınırındaki stria terminalis ve vena thalamostriata, thalamus'u nucleus caudatus'un corpus parçasından ayırır. Üst yüzün iç kısmını kaplayan vasküler pia mater plikasına tela choroidea ventriculi tertii, bu plikadan üçüncü ventrikül boşluğuna uzana vasküler uzantıya da plexus choroideus denir. Thalamus'un dış yüzünü lamina medullaris lateralis adı verilen beyaz cevher yaprağı kaplar. Bu lamina thalamus'u capsula interna'nın crus posterius'undan ayırır. Bu lamina ile capsula interna arasında thalamus'un retiküler çekirdeği bulunur.

Talamus lamina medullaris (interna) denilen "Y" harfi şeklindeki beyaz cevher bölmesi üçe ayrılmıştır. Y'nin üst kolları arasında kalan bölge anterior; Y'nin alt kolunun her iki tarafında kalan alanlar medial ve lateral bölgelerdir. Herbir bölge thalamus'un çekirdek gruplarını içerir. Lamina medullaris interna içerisinde thalamus'un küçük çekirdek grupları yer almaktadır (Arıncı & Elhan, 2016; Ozan, 2014).

***Thalamus'un Çekirdekleri:***

***A: Ön gruptaki çekirdekler:***

Nuclei anteriores thalami; "Y"'nin üst kolları arasındaki ön bölgede yer alır ve bellek ve ruhsal davranışlarla (emosyon) ilişkilidir. Limbik sistemin bir parçası olan bu çekirdekler, spontan dikkatin düzenlenmesinde ve bilginin bellek kaydında rol oynar. Üç çekirdekten oluşur: nucleus anteroventralis, nucleus anteromedialis ve nucleus anterodorsalis. Hypothalamus'taki corpus mammillare ve cortex cerebri'deki limbik yapılar (gyrus cinguli, gyrus parahippocampalis) ile karşılıklı bağlantıları vardır. Mammillar çekirdekler ile nuclei anteriores thalami arasındaki karşılıklı bağlantılar tractus mammillothalamicus'ta (Vicq d'Azyr traktusu) seyreder. Limbik yapılarla olan bağlantısı ise fornix'tir (Şekil 1.1) (Ozan, 2014).

***B: Lateral gruptaki çekirdekler (Nuc. Lateralis thalami):***

Dorsal ve ventral olarak ikiye ayrılır. Talamus'un dorsal çekirdekleri (nuclei dorsales thalami), lateral bölgede yer alan ve üç çekirdekten oluşan bir gruptur ve duyusal bilgilerin işlenmesinde ve motor kontrolünde önemli bir rol oynarlar.

***Nuclei Dorsales Thalami:***

1- Nucleus dorsalis lateralis: Limbik sistemle ilişkilidir. Afferentleri hipokampustan ve corpus mammillareden, efferentleri ise gyrus cinguliye gider.
2- Nucleus lateralis posterior: Somatosensoryal sistemle ilişkilidir. Afferentleri spinal korddan ve medulla oblongatadan, efferentleri ise somatosensoryal kortekse gider.
3- Nuclei pulvinares: Görsel ve işitsel sistemlerle ilişkilidir. Afferentleri superior colliculustan ve lateral geniculate nucleustan, efferentleri ise parietal ve temporal kortekse gider.

Nucleus lateralis posterior ve nuclei pulvinares, corpus geniculatum laterale ve oksipital, pariyetal ve temporal loblardaki vizüel assosiasyon alanları ile karşılıklı bağlantılara sahiptir. Ek olarak, pretektal alandan ve colliculus superior'dan da lifler alır. Bu çekirdekler adı geçen merkezler arasında düzenleyici bir istasyon olarak görev yapar (Ozan, 2014).

***Nuclei Ventrales Thalami:***

Nuclei ventrales thalami: Lateral bölgede yer alan bu çekirdek grubunun motor korteksin işlevleri üzerinde rolü vardır. Bu grupta yer alan çekirdekler şunlardır:

- Nucleus ventralis anterior
- Nuclei ventrales laterales
- Nuclei ventrales mediales
- Nuclei ventrobasales
- Nucleus ventralis posterior inferior

Nucleus ventralis anterior: Bazal çekirdeklerden cortex cerebri'ye giden motor yolların major düzenleyici istasyonudur. Afferentleri globus pallidus, substantia nigra, intralaminar talamik çekirdekler, premotor korteks ve prefrontal korteksten gelir. Efferentleri nuclei basales, premotor ve frontal göz alanlarını içeren prefrontal kortekse gider. Intralaminar çekirdeklerle olan bağlantıları karşılıklıdır. Nucleus ventralis anterior'un medial bölümü (pars magnocellularis) baş, boyun ve gözlerin istemli hareketlerinin kontrolü, lateral bölümü ise (pars principalis, pars parvocellularis) gövde ve ekstremitelerin hareketlerinin kontrolü ile ilgilidir.

Nuclei ventrales laterales: Motor aktivitelerle ilgilidir. Serebral korteks, serebellar çekirdekler ve bazal çekirdekleri birleştiren sistemin düzenleyici bir istasyonudur. Afferentleri başta serebellar çekirdekler (özellikle nucleus dentatus olmak üzere), globus pallidus, substantia nigra ve primer motor korteksten gelir. Efferentleri esas olarak primer motor kortekse, bir bölümü de premotor kortekse gider. Nucleus ventralis anterior ve nuclei ventrales laterales "motor thalamus" olarak bilinir. Bu çekirdeklerin lezyonları sonucunda hareket bozuklukları görülmektedir.

Nuclei ventrobasales: Somatik duyu yollarının başlıca düzenleyici çekirdeğidir. Lateral bölümü nucleus ventralis posterolateralis (VPL) adı ile bilinir. Bu çekirdekte gövdeden gelen lemniscus spinalis (spinotalamik yollar) ve lemniscus medialis (fasciculus gracilis ve fasciculus cuneatus) ile gelen somatik duyuların üçüncü nöronları bulunur. Çekirdeğin medial bölümüne nucleus ventralis posteromedialis (VPM) denir. Baş ve yüzden gelen (lemniscus trigeminalis) somatik duyuların üçüncü nöronları ile tat duyusunun üçüncü

nöronlarını içerir. Nuclei ventrobasales'ten çıkan üçüncü nöron uzantıları, radiatio thalami centralis denilen bir demet oluşturarak, capsula interna'nın crus posterius'undan geçip, primer somatik duyu korteksine (3,1,2 nolu Brodman Alanı) gelir. Tat duyusu ile ilgili üçüncü nöron uzantıları, primer tat korteksine (43 nolu Brodman Alanı) gider.

Nucleus ventralis posterior inferior: Afferentlerini lemniscus medialis ve vestibüler çekirdeklerden alır. Efferentleri sekonder somatik duyu alanına giden major talamik demeti oluşturur (Şekil 1.1) (Ozan, 2014).

***C: Medial gruptaki çekirdekler (Nuc. mediales thalami):***

Nuclei mediales thalami; medial bölgede yer alır ve limbik sistemle bağlantılıdır. Ruhsal durum (emosyon) ve bellek ile ilgili olan bu çekirdeklerin somatik ve visseral duyuların integrasyonunda da rolü vardır. İki çekirdekten oluşur: nucleus mediodorsalis ve nucleus medioventralis. Nucleus mediodorsalis, bellek ve ruhsal davranışlarda fonksiyonu olan önemli bir çekirdektir. Prefrontal korteksle karşılıklı bağlantıları vardır. Ek olarak piriform korteks (olfaktor korteks), corpus amygdaloideum, substantia nigra ve komşu talamik çekirdeklerden de afferentler gelir (Şekil 1.1) (Ozan, 2014).

***D: Thalamus'un diğer çekirdekleri:***

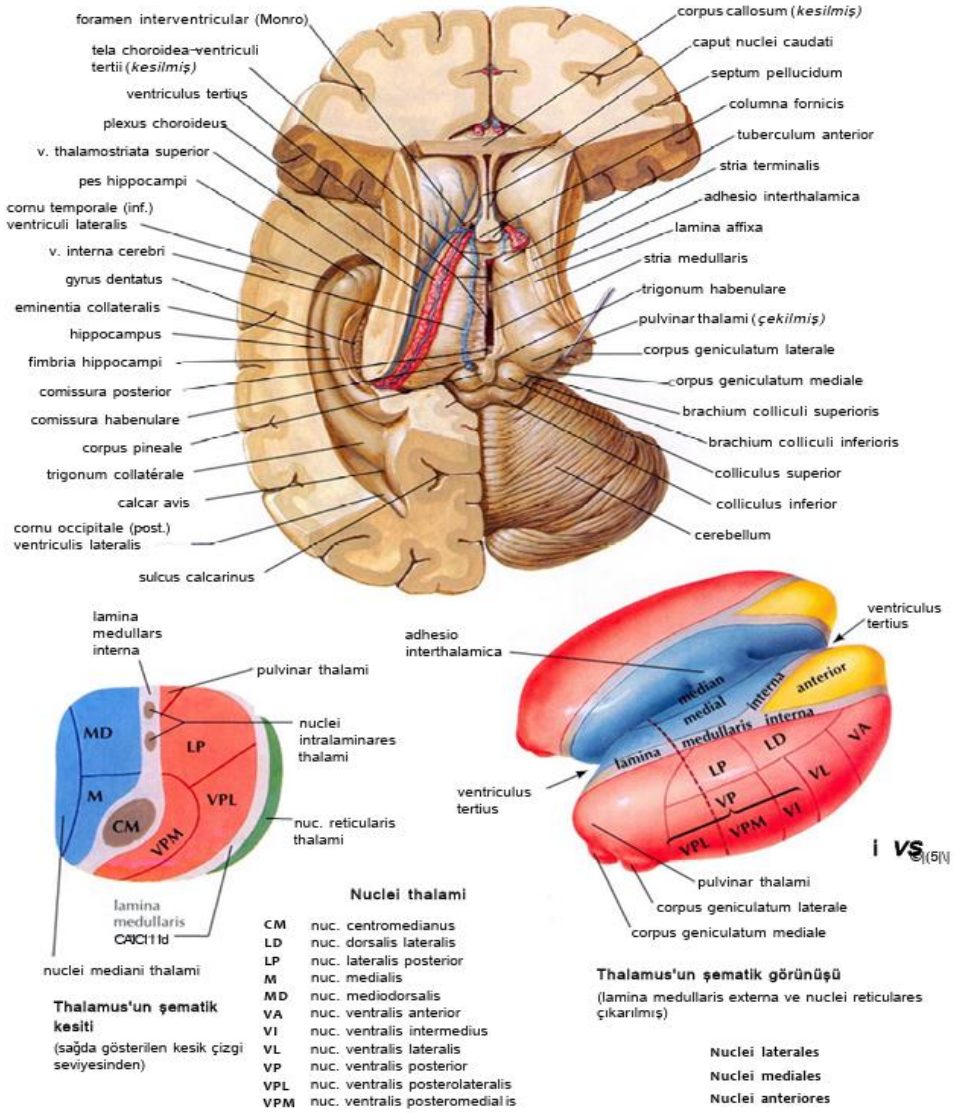
Nuclei intralaminares thalami: lamina medullaris medialis (interna) içinde bulunan küçük nöron topluluklarıdır. Retiküler formasyonla olan bağlantıları ile kortikal işlevin düzenlenmesini sağlamaktadır. Bu grupta yer alan çekirdekler: nucleus centromedianus, nucleus parafascicularis, nucleus paracentralis, nucleus centralis medialis ve nucleus centralis lateralis'tir. İntratalamik bağlantılara sahip tek talamik çekirdek grubudur. Bu çekirdeklerin direkt olarak kortekse giden lifleri bulunmamaktadır. Diğer talamik çekirdeklerden farklı olarak, intralaminar çekirdeklerin korteksle bağlantıları karşılıklı değildir. Afferentlerinin büyük bölümü beyin sapındaki retiküler formasyondan gelir. Nuclei cerebelli, lemniscus trigeminalis, lemniscus spinalis, globus pallidus, substantia nigra ve cortex cerebri'den de afferentleri gelir. Primer motor korteksten nucleus centromedianus'a, premotor korteksten nucleus parafascicularis'e gelir. Efferentleri diğer talamik çekirdeklere ve striatum'a (nucleus caudatus + putamen) gider. Bu bağlantılarla kortikal aktiviteyi düzenler. Nucleus centromedianus'un efferentleri putamen'e, nucleus parafascicularis'in

efferentleri nucleus caudatus'a gider. İntralaminar çekirdeklerin bilateral harabiyeti, motivasyon kaybı ve apati (aldırmazlık, vurdumduymazlık) ile kinetik sessizliğe neden olur.

Nuclei mediani thalami: Thalamus'un medial yüzü boyunca adhesio interthalamica'ya komşu olarak bulunan çekirdek grubudur. Bu grupta yer alan çekirdekler: nucleus parataenialis, nuclei paraventriculares thalami, nucleus reuniens ve nucleus commissuralis rhomboidalis'tir. Afferentleri hipotalamus, beyin sapı çekirdekleri, corpus amygdaloideum ve gyrus parahippocampalisten gelir. Efferentleri limbik yapılara gider. Bu çekirdekler, locus caeruleus'tan gelen noradrenerjik ve rafe çekirdeklerinden gelen serotoninerjik aksonların en büyük talamik hedefidir. Duygu, bellek ve otonom fonksiyonlarda rolü vardır.

Nucleus Reticularis Thalami: lamina medullaris lateralis ile capsula interna'nın crus posterius'u arasında yer alır. Bütün talamik çekirdeklerle ilgili resiprokal (karşılıklı) kortikotalamik bağlantılar bu çekirdekten geçer. Bu bağlantılar ile talamik çekirdeklerin aktivitesini düzenler. Nucleus reticularis thalami, aksonları talamus terk etmeyen tek talamik çekirdektir.

Nuclei Posteriores Thalami: pulvinar thalaminin medialinde bulunan çekirdek grubudur. Bu grupta yer alan çekirdekler: nucleus limitans, nucleus posterior ve nucleus suprageniculatus. Afferentleri somatik duyu yollarından (lemniscus spinalis, lemniscus medialis), oditör ve vizüel yollardan gelir. Efferentleri pariyetal, oksipital ve temporal loblardaki ilgili kortikal alanlara gider (Şekil 1.1) (Ozan, 2014).




**Şekil 1.1. Thalamus ve nucleus'ları (Netter, 2020'den alınmıştır.)**

## 1.7. Nuclei Basales Anatomisi

Telensefalonun derinindeki beyaz cevher içerisinde yer alan beş çift nucleus'tan oluşmuştur. Genel olarak motor hareketlerin koordinasyonunda görev alırlar. İstemli motor kontrol, rutin davranış ve alışkanlıkların otomatik olarak yapılması, mental ve ruhsal durum gibi çeşitli fonksiyonlarla ilgilidir. Planlanmış kaba hareketlerin düzenlenmesine yardım eder (ince hareketlerin düzenlenmesini cerebellum yapar). İstenmeyen ve/veya gereksiz musküler işlevi baskılar. Başlıcaları nucleus caudatus, nucleus lentiformis (putamen +

globus pallidus), nucleus subthalamicus ve substantia nigra'dır (Arıncı & Elhan, 2016; Ozan, 2014).

***Nucleus Caudatus:***

Capsula interna'nın mediali'nde yer alan "C" harfi ya da "virgül" şeklinde olan en büyük bazal çekirdektir. Caput, corpus ve cauda olmak üzere üç bölüme ayrılır.

Caput: Nucleus caudatus'un ön bölümündeki en kalın parçasıdır. Ventriculus lateralis'in ön boynuzunun dış duvarını meydana getirir. Aşağıda nucleus lentiformis'in bir bölümü olan putamen ile devam eder. Putamen'le birleşme yerinin yukarı bölümünde, gri cevher sütunlar capsula interna içerisinden geçer. Bu yapıya çizgili görünümünden dolayı striatum denilir.

Corpus: Nucleus caudatus'un foramen interventriculare hizasından talamusun arka kısmına kadar olan bölümüdür. Arkaya ve dışa doğru incelerek uzanır. 3. ventrikülün pars centralis'inin tabanının dış kısmında yer alır. Burada talamus ile aralarında oluşan ve sulcus terminalis denilen olukta stria terminalis ve bunun da derininde v. thalamostriata bulunur.

Cauda: Nucleus caudatus'un talamusun arka ucu hizasında başlayarak, aşağıya ve öne doğru kıvrılan ince, uzun son bölümüdür. 3. karıncığın cornu temporale (inferioris)'unun tavanında öne doğru uzanarak corpus amygdaloideum ile birleşir.

***Nucleus Lentiformis:***

Nucleus caudatus ve thalamus'un lateralinde bulunan mercek şeklinde bir gri cevher kütlesidir. Lamina medullaris lateralis denilen ince bir beyaz cevher yaprak ile iki bölüme ayrılır. Daha büyük olan dıştaki bölümüne putamen, içteki bölümüne de globus pallidus denir. Nucleus lentiformis, medialde capsula interna'nın crus anterius'u ile nucleus caudatus'tan, crus posterius'u ile thalamus'tan; lateralde ise capsula externa ile claustrum'dan ayrılmıştır.

***Globus pallidus:***

Globus pallidus ön taraftan crus anterius capsulae internae ve nucleus caudatus, arka taraftan crus posterius capsulae internae ve thalamus, yan taraftan ise lamina medullaris

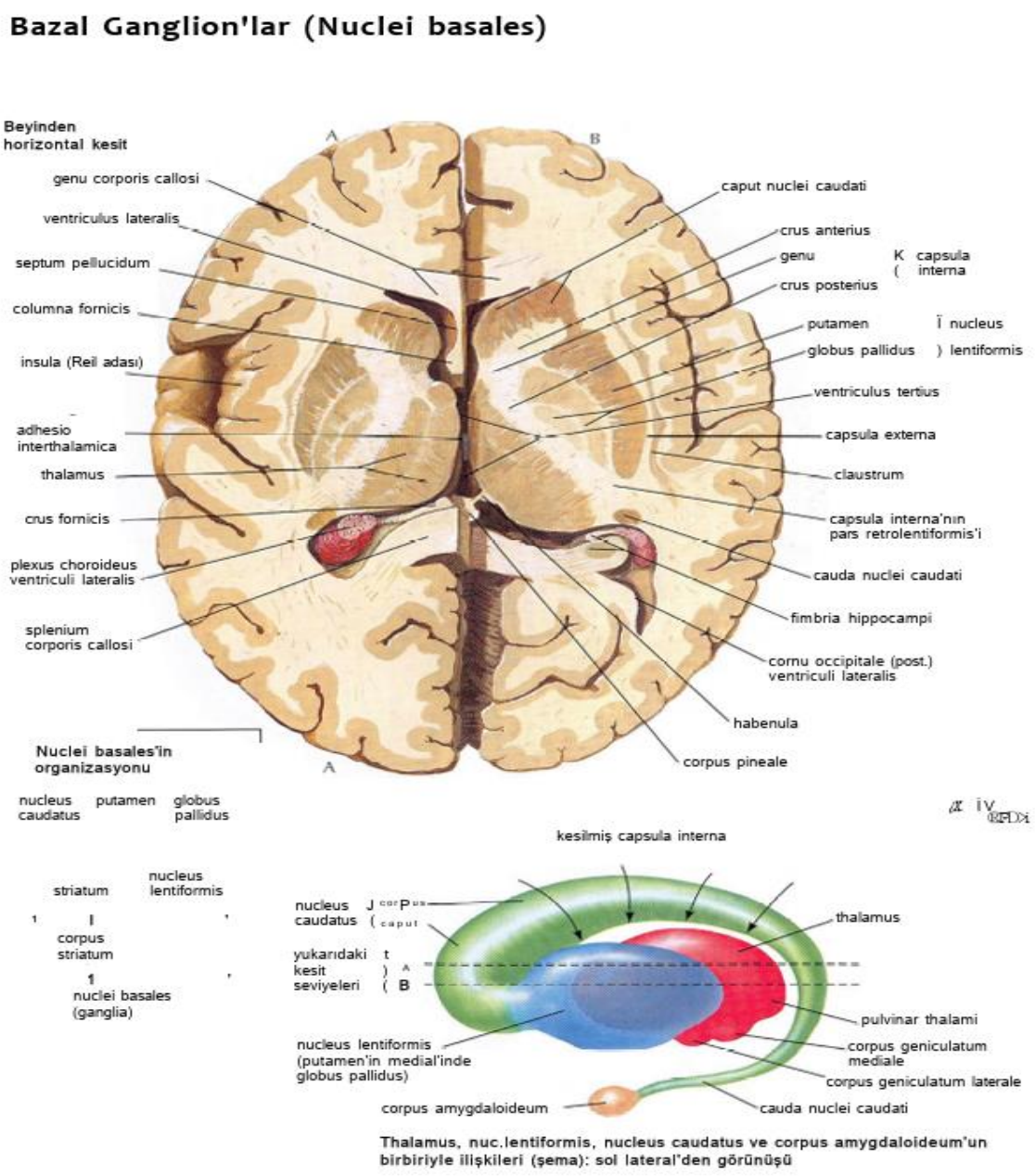
lateralis vasıtasıyla putamen'den ayrılır. Lamina medullaris medialis tarafından iki bölüme ayrılır: distal bölümü globus pallidus lateralis ve içteki bölümü globus pallidus medialis'tir. Corpus striatum, nucleus caudatus ve nucleus lentiformis'e birlikte verilen isimdir ve ekstrapiramidal sistem içinde motor aktivite ile ilgilidir.

***Substantia nigra:***

Mesencephalon'da crus cerebri ile tegmentum arasında bulunur. Pars compacta ve pars reticulata bölümlerinden oluşur. Pars compacta; dopaminerjik, pars reticulata GABAerjiktir.

***Nuc. subthalamicus:***

Substantia nigra'nın üst ucunun arka-dışında, thalamus'un altında, capsula interna'nın iç tarafında ve hypothalamus'un üst bölümünün lateralindedir (Şekil 1.2) (Arıncı & Elhan, 2016; Ozan, 2014).




**Şekil 1.2. Nuclei Basales Yapıları (Netter, 2020'den alınmıştır.)**

### *Nuclei Basales'in Dış Bağlantıları*

Afferentlerinin serebral korteksten alır. Efferentleri talamus aracılığıyla motor ve premotor korteks ile beyin sapına gider. Afferent merkez striatumdur. Buraya serebral korteksin birçok bölgesinden, talamusun intralaminar çekirdeklerinden (özellikle nucleus centromedianus'tan), limbik sisteme ait yapılardan (hipokampus, corpus amygdaloideum) ve

beyin sapından (mesencephalon'daki rafe çekirdeklerinden) afferentler gelir. Primer motor alan ve primer somatik duyu alanından gelen afferentler putamen'de, premotor korteks, ek motor alanlar ve diğer kortikal alanlardan gelenler ise nucleus caudatus'ta sonlanır. Ancak striatum'dan sadece diğer bazal çekirdeklere (özellikle globus pallidus'a) uyarı gider.

Efferent merkezlerin birincisi globus pallidus medialis, ikincisi substantia nigra'nin pars reticulata'sıdır. Her ikisi de GABAerjik ve inhibitördür. Globus pallidus medialis, ansa lenticularis ve fasciculus lenticularis olmak üzere iki yolla talamusa efferent gönderir ve bu yollardan talamus aracılığıyla motor kortekse bilgi gönderir. Globus pallidus en önemli afferentini direkt veya indirekt olarak striatum'dan alır ve motor kortikal alanlara inhibitör efferentler gönderir. Substantia nigra'nin pars compacta'sı ise striatum'a dopamin sağlayan kaynaktır. Substantia nigra'dan striatum'a giden uyarı, globus pallidus'tan çıkan uyarıyı hafifletir. Nucleus subthalamicus, afferentini başlıca striatum ve korteksten alır ve efferentleri globus pallidus medialis'e gider. Bu bağlantılar ile bazal çekirdekler istenmeyen veya gereksiz hareketleri inhibe ederken, yürüme gibi basit aktivitelerin öğrenilmesine ve koordinasyonuna yardımcı olur (Arıncı & Elhan, 2016; Ozan, 2014).

***Nuclei Basales'in İç Bağlantıları***

Striatopallidal yol GABAerjiktir ve striatum ile globus pallidusun her iki bölümü arasında inhibitör bağlantıdır. Striatonigral yol da GABAerjiktir ve striatum ile substantia nigra arasında inhibitör bağlantıdır. Globus pallidus lateralis GABAerjik etkilidir ve nucleus subthalamicus ile bağlantısı inhibitördür. Substantia nigra'nin pars compacta'sındaki nöronlar striatumdaki nöronlarla dopaminerjik sinaps yapar (nigrostriatal yol).

Substantia nigra lezyonunda striatum üzerindeki inhibitör etki kalkar ve striatum aşırı aktif olur. Bağlantılı olarak kortikospinal sisteme sürekli uyarı gönderir. Bu durum kaslarda kontraksiyon sonucu rijiditeye neden olur. Ek olarak tremor ve akinezi de görülür.

Nucleus subthalamicus glutamaterjiktir. Substantia nigra ve globus pallidusun her iki bölümü üzerinde de eksitatör etkiye sahiptir. Bu yol, nuclei basales arasındaki yolların tek eksitatör olanıdır.

Nuclei basales'ten uyarıları taşıyan iki yol vardır; direkt yol ve indirekt yol. Bu yollar, talamik hedef yapılarda zıt etkiye sahiptir. Direkt yol, talamik nöronlarda eksitasyon yapar. Talamik nöronlar da korteksteki nöronlarda eksitasyon yapar. İndirekt yol ise talamik nöronlarda inhibitör etki yapar ve talamik nöronların korteksteki nöronlar üzerinde etkisi olmaz. İki yol arasındaki dengenin bozulması motor disfonksiyona neden olur (Arıncı & Elhan, 2016; Ozan, 2014).

**Direkt yol;** globus pallidus medialis'teki nöronlarla inhibitör bağlantı oluşturan striatumdaki nöronlarla başlar. Globus pallidus medialis'teki nöronlar da thalamus'taki nöronlarla inhibitör bağlantı yapar. Böylece, thalamus'un cortex cerebri'yi uyarma etkisini önler. Ancak, direkt yolun striatal nöronları hasar gördüğünde, globus pallidus medialis'teki nöronların aktivitesi inhibe olur. Bu inhibisyon, thalamus nöronlarının inhibitör etkiden kurtularak serbest kalmalarını sağlar. Bu da onların cortex cerebriyi eksite etmelerine izin verir. Sonuç olarak, direkt yolun striatal nöronlarının hasar görmesi, motor korteksin de uyarılmasına neden olur.

**İndirekt yol;** striatum'daki farklı nöron gruplarında başlar. Bu nöronlar, globus pallidus lateralis'le inhibitör bağlantılar yapar. Globus pallidus lateralis'teki nöronlar, nucleus subthalamicus'taki nöronlarla inhibitör bağlantılar yapar. Nucleus subthalamicus'taki nöronlar, globus pallidus medialis'teki nöronlarla eksitatör bağlantı yapar. Globus pallidus medialis'teki nöronlar, thalamus'taki nöronlarla inhibitör bağlantı oluşturur. Nucleus subthalamicus'taki nöronlar uyarıldığında, globus pallidus medialis'teki nöronların uyarılma oranını yükseltir. Böylece cortex üzerindeki inhibitör etki artar. Globus pallidus lateralis'teki nöronların uyarılması, nucleus subthalamicus'taki nöronları inhibe eder. Böylece globus pallidus medialis'teki nöronlar daha az aktif olur ve thalamus inhibisyondan kurtulur. Ancak, indirekt yolun striatal nöronları aktive olduğunda, globus pallidus lateralis'teki nöronlar baskılanır. Böylece nucleus subthalamicus'ta bulunan nöronlar baskılanamaz. Nucleus subthalamicus'taki nöronların serbestçe uyarılması, globus pallidus medialis'teki nöronların thalamus'u inhibe etmesine neden olur. Bu da motor korteks üzerinde inhibisyon oluşturur. Sonuç olarak, indirekt yolun striatal nöronlarının uyarılması, motor korteksin inhibisyonuna neden olur (Arıncı & Elhan, 2016; Ozan, 2014).

## 1.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), iyonize radyasyon içermeyen, güçlü mıknatıs ve radyo dalgaları kullanarak vücudun kesitsel görüntülerini oluşturan bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle beyin, kas-iskelet sistemi ve karın içi organlar gibi su ve yağ bakımından zengin dokuları detaylı olarak incelemede kullanılır. MRG, yumuşak dokuları ve organları net bir şekilde gösterdiği için birçok hastalığın teşhisinde önemli rol oynar (Granziera ve ark., 2021).

T1 ve T2, MRG'de kullanılan iki önemli parametredir. Bu parametreler, dokuların protonlarının manyetik alana tepki verme süresini kontrol eder. Farklı dokular farklı T1 ve T2 değerlerine sahip olduğundan, T1 ve T2 ayarlarını değiştirerek görüntülerde hangi dokuların daha parlak veya daha koyu görüneceğini kontrol etmek mümkündür.

T1 Ağırlıklı Görüntüler; kısa TR (tekrarlama süresi) ve TE (eko süresi) değerlerine sahiptir. Yumuşak dokular arasındaki kontrastı ve anatomik detayları daha iyi gösterir. Yağ dokusu parlak, kas ve kan parlak-orta, su ve sıvı dolu dokular koyu görünür. Kemik ve hava gibi dokular sinyal vermediğinden siyah görünür. Beyin, kas-iskelet sistemi ve tümörlerin değerlendirilmesinde kullanılır (Hendriks ve ark., 2024).

T2 Ağırlıklı Görüntüler; uzun TR ve TE değerlerine sahiptir. Su ve sıvı dolu dokuları daha parlak gösterir. Ödem, iltihaplanma, kanama ve tümör gibi patolojik değişiklikleri saptamada kullanılır. Kas, yağ ve kemik gibi dokular da parlak görünür. Beyin, omurga, eklemler ve karın içi organların değerlendirilmesinde kullanılır (Bitter & Felix, 1998; Rocca ve ark., 2023).

MRG, MS tanısında (lezyon yeri, morfolojisi), hastalık seyrinde ve tedaviye yanıtı belirlemede oldukça önemlidir. Tanı, hastalık izleme ve tedavi için MR görüntüleme protokollerindeki zorunlu sekanslar arasında T2, FLAIR ve kontrast dahil T1 bulunur. Aksiyal ve sagittal kesitler alınmalı, en az 1.5 Tesla mümkünse 3 Tesla kullanılması önerilir (Dekker & Wattjes, 2017; Inglese & Petracca, 2018).

### 1.9. volBrain Hacim Hesaplama Yöntemi

volBrain, T1 ağırlıklı beyin MRG'lerinden otomatik beyin hacim ölçümünü sağlayan bir yazılımdır. Bu yazılım, beyin hacmi ölçümü amacıyla kullanılan ölçümlerin otomatik olarak analiz edilmesini sağlayan ücretsiz, çevrimiçi, web tabanlı bir veri işleme sistemidir. volBrain, kullanışlı ve güvenilir bir platformdur. Bu platformun kullanımı hem araştırmacılar hem de klinik uygulamalarda faydalıdır. Araştırmalar, volBrain gibi beyin hacmi ölçüm platformlarının, insan beyninin yapısını anlamamıza ve hastalıkların teşhisi ve tedavisi için daha iyi stratejiler geliştirmemize yardımcı olduğunu göstermektedir (Manjón ve Coupé, 2016).

Hastalara ait MR görüntüleri taranarak hastaların T1 görüntüleri seçilir. DICOM formatında çıkartılarak masaüstünde farklı bir klasöre kaydedilir. Mricron dosyasının içinden dcm2niigui dosyası açılır. Dcm uzantılı görüntülerin yer aldığı klasör dcm2nii uygulamasına sürüklenir. Output format olarak Compressed FSL (4D NıfTI nii) seçilir. DCM2NII, DICOM görüntülerini, beyin görüntüleme aracı tarafından kullanılan NıfTI formatına dönüştürülür. Ardından NlfTI dosyası winrar dosyasına çevrilerek arşive eklenir. Arama motoruna volBrain yazılır. Dosya seç bölümünden arşive eklenen NıfTI dosyası seçilir, yaş ve cinsiyet bilgileri girilen kişinin sonuçları birkaç dakika içinde kullanıcının e-posta adresine .pdf formatında iletilir (Manjón ve Coupé, 2016).

Çalışmamızda volBrain yazılımı kullanarak RRMS hastalarında 2017-2022 yılları arasında çekilen beyin MR görüntülerinden thalamus, nuclei basales yapılarının hacmi volBrain ile hesaplanarak zamana bağlı meydana gelen atrofi ve atrofinin yüzdelik değişimi hastalık süresi, EDSS skoru ilişkilendirilmiştir.

## 2. AMAÇ

Çalışmanın amacı RRMS tanılı bireylerin MR görüntülerinden thalamus ve nuclei basales hacimlerinin ve corpus callosum kalınlıklarının ölçülerek, aynı yaş aralığındaki sağlıklı kontrol grubunda yer alan bireylerin MR görüntülerinden elde edilen ölçüm değerleriyle karşılaştırmaktır. Çalışmanın hedefleri arasında RRMS hastalarının 2017-2022 yılları arasında çekilen 3 farklı yıldaki MR görüntülemelerindeki subkortikal yapıların (thalamus, nuc. caudatus ve nuc. lentiformis) hacim değerlerinde ve corpus callosum kalınlık ölçümlerinde zaman içerisinde meydana gelebilecek yüzdelik değişikliklerin ortaya konulması, ölçüm yapılan parametrelerdeki etkilenim yüzdesini oransal olarak ifade edilerek ölçülmesi, MS hastalarının takibinde volumetrik bir data seti oluşturulması ve ileride yapılacak çalışmalara ön hazırlık niteliğinde zemin sağlanması yer almaktadır. MS hastalığının prognozunun izlenmesinde ve klinik semptomlarının nedenlerinin belirlenmesinde subkortikal yapılara ait hacimsel değişiklikler ve corpus callosum'da zamanla meydana gelecek değişikliklerin niceliksel olarak ifade edilmesinde volBrain yazılımının kullanılmasının vurgulanması da çalışmamızın başlıca amaçları arasında yer almaktadır.

# 3. YÖNTEM

## 3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamız GOKAEK-2022/19.13 2022/321 proje numaralı kararla, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanarak Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir (Bkz. EK-1). Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamız, Nöroloji Anabilim Dalı'na başvurup, RRMS tanısı alan ve takibi yapılan hastaların verileri kullanılarak sürdürülmüştür. ''MS Base'' programı ile hastaların takip sürecinde aldığı MS subtipleri, MS tanı tarihleri, hastalık süreleri, hastaların demografik özellikleri, EDSS'leri ve aldıkları tıbbi ilaçlarla alakalı bilgilere ulaşılmıştır. Çalışmaya katılan her bir birey için olgu rapor formu doldurulmuştur (Bkz. EK-2). 20-40 yaş aralığında RRMS tanılı hastalar ve aynı yaş aralığında Nöroloji Anabilim Dalı'na baş ağrısı şikayetiyle başvuran sağlıklı kontrol grubundaki bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. RRMS tanılı hastaların ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin sağ-sol thalamus, nucleus (nuc.) caudatus, nuc.lentiformis hacimlerine, corpus callosum kalınlıklarına ve indekslerine ait ölçümler Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı'nda çekilen T1 beyin MR görüntüleri üzerinden yapılmıştır. 2017-2022 yılları arasında MS tanılı veya baş ağrısı şikâyeti ile hastaneye başvuran toplam 1317 tane T1 beyin MR görüntülü bireyin verileri Kocaeli Üniversitesi PACS sistemi Radyoloji Anabilim Dalı'nda retrospektif olarak taranmıştır. Dışlama kriterlerine göre 1217 tane hasta çalışmamızdan çıkarılmıştır. Aşağıdaki kriterlere uyan 50 tane RRMS tanılı hasta ve 50 tane sağlıklı kontrol grubundaki birey çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma grubu için dahil edilme kriterleri şunlardır;

- Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı'nda Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS) tanısı alan ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda 2017-2022 yılları arasında 3 farklı zamanda T1 beyin MRG çekimleri yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır.
- Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı'nda RRMS tanısı alan ve takibi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

- T1 beyin MR görüntüleri aynı cihaz üzerinden çekilen hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.
- 20-40 yaş aralığındaki RRMS hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.
- Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı'na baş ağrısı şikâyeti ile başvuran ancak kranial hiçbir patolojisi olmayan 20-40 yaş aralığındaki sağlıklı bireyler kontrol grubuna alınmıştır.

Çalışma grubu için dışlama kriterleri şunlardır;

- Multiple skleroz ile karışabilecek neoplastik, dejeneratif veya vasküler patolojileri varlığının olması,
- Kontrol grubunda herhangi bir kranial patolojinin (demiyelinizan bulgu vb.) varlığının olması
- En az 3 farklı zamanda MR çekimi olmayan bireylerin varlığı çalışmamızdan dışlanması için gerekli durumlar olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 50 RRMS tanılı hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin T1 beyin MR görüntülerinden sağ ve sol thalamus, nuc.caudatus ve nuc.lentiformis hacim ölçümleri alınmıştır ve corpus callosum kalınlıkları ve indeksleri hesaplanmıştır. Hasta Grubunun 2017-2022 yılları arasında çekilen 3 farklı yıla ait (2017-2019-2022) 3 tane T1 beyin MR görüntülerinde hacim ve kalınlık ölçümleri yapılmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda yer alan bireylerin ise 1 tane T1 beyin MR görüntüsü üzerinde hacim ve kalınlık ölçümleri alınarak, değerlendirilmiştir. Sağ ve sol thalamus, nuc.caudatus ve nuc.lentiformis hacim ölçümleri volBrain yazılımı kullanılarak, corpus callosum kalınlık ölçümleri ise manuel olarak gerçekleştirilmiştir. Farklı yıllara ait MR görüntülerinde zamanla meydana gelen hacim ve kalınlık değişimleri birbirlerine oranlanarak oluşan değişiklikler ise yüzdelik olarak belirtilmiştir.

RRMS tanılı hastaların EDSS skorları EDSS Skoru (0-1,5) ve EDSS Skoru (2-4) olarak ve hastalık süreleri ise 0-5 yıl arası ve 5-10 yıl arası olarak gruplandırılmıştır. Buna ek olarak, hasta grubundaki bireylerin hepsi ilaç tedavisi olarak immunmodülatör ajanlar kullanan bireylerden oluşturulmuştur.

### 3.2. MRG Protokolü

Anatomik yapıların ölçümleri MRG cihazı (Gyroscan Intera, Philips Medical) 3-T (Tesla) MR scanner ile yapılmıştır. Görüntüleme protokolü sagital ve aksiyal T1 ağırlıklı görüntüleri (TR/TE, 500/minimum) ve eksenel T2 ağırlıklı görüntüler (4000/102), 256 × 256; kesit kalınlığı, 5 mm; görüş alanı, 220 mm) olacak şekildedir.

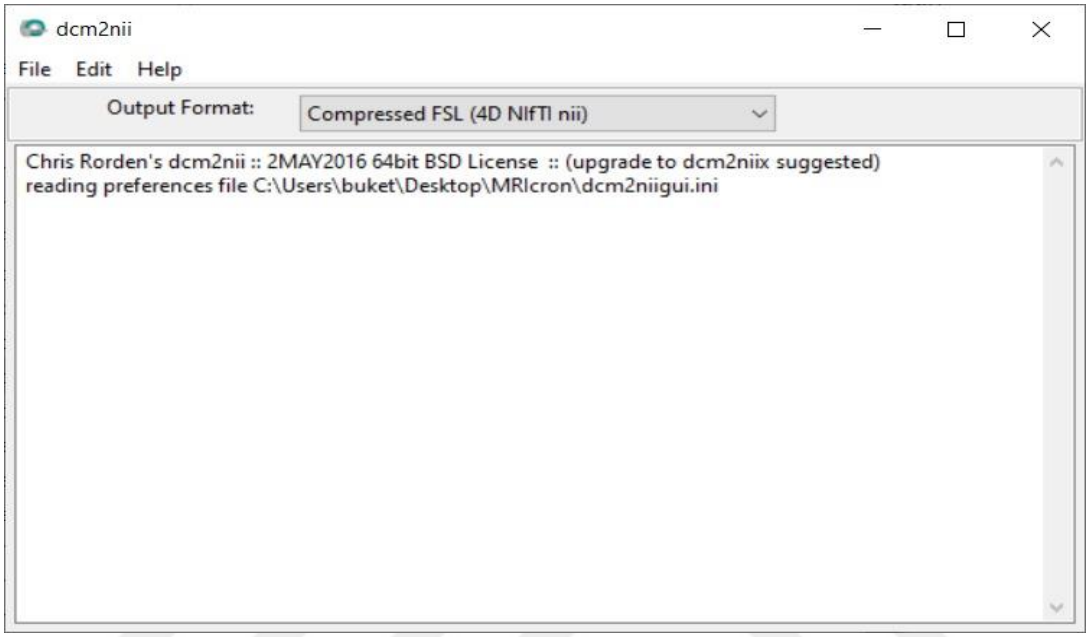
### 3.3. Kantitatif Görüntü Analizleri

#### 3.3.1. volBrain Yazılımı ile Thalamus, Nuc. Caudatus ve Nuc. Lentiformis Hacim Ölçümü

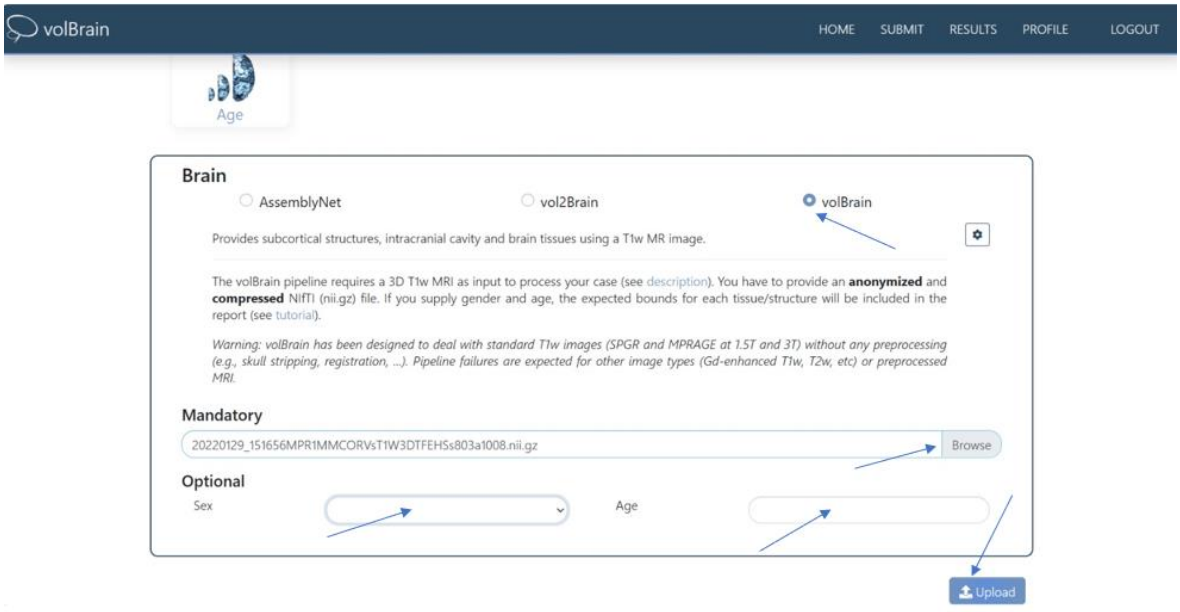
2017-2022 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı'nda T1 beyin MRG'si olan 50 RRMS tanılı hastanın ve 50 sağlıklı kontrol grubundaki bireyin sağ ve sol thalamus, nuc. caudatus ve nuc. lentiformis hacim ölçümleri volBrain yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen toplam 100 katılımcının beyin MR görüntüleri Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin PACS sisteminde retrospektif olarak taranarak içlerinden T1 görüntüleri seçilmiştir. Seçilen görüntüler bilgisayarda ''Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)'' formatından çıkartılarak, masaüstünde ayrı bir klasöre kaydedilmiştir. ''MRIcron'' dosyası yazılımını (www.nitrc.org, McCausland Center, South Carolina Üniversitesi) kullanarak, ''dcm2niigui'' dosyası açılmıştır. Dcm uzantılı görüntülerin olduğu klasör ''dcm2nii'' uygulamasına sürüklenmiştir. Output format olarak ''Compressed FSL (4D NıfTI nii)'' seçilmiştir. Dcm2nii, DICOM görüntülerini, beyin görüntüleme aracı tarafından kullanılan NıfTI formatına dönüştürülmüştür (Şekil 3.1). Ardından NlfTI dosyası winrar dosyasına çevrilerek, arşive eklenmiştir. Bilgisayarın internet tarayıcısındaki arama motoruna ''volBrain'' yazılmıştır. Dosya seç bölümünden arşive eklenen NıfTI dosyası seçilmiştir, yaş ve cinsiyet bilgileri girilen katılımcının sonuçları e-posta ile pdf olarak elde edilmiştir (Manjon & Coupe, 2016) (Şekil 3.2, 3.3, 3.4) Her hasta için 3 farklı yıla ait (2017-2019-2022) T1 MR görüntüsü ve kontrol grubundaki her birey için en son çekilen T1 MR görüntüsü seçilerek ''volBrain'' yazılımı ile hacim ölçümleri yapılmıştır.

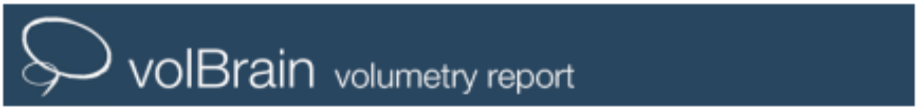
‘’Insight Segmentation and Registration Toolkit-Simple Nucleus Analysis Programme (ITKSNAP; http://www.itksnap.org, Brooklyn)’’ ve ‘’MRIcroGL (https://www.nitrc.org/projects/mricrogl, McCausland Center, South Carolina Üniversitesi)’’ kullanarak volBrain verileri 3 boyutlu görüntülere dönüştürülmüştür (Şekil 3.5).




**Şekil 2.1.** MRIcron yazılım dosyasının NIfTI formatına dönüştürülmesi




**Şekil 3.2.** NIfTI formatına dönüştürülen dosyanın volBrain’e yüklenmesi




*version 1.0 release 04-03-2015.*

| Patient ID | Sex | Age | Report Date |
|---|---|---|---|
| job1668026 | Female | 22 | 22-Mar-2024 |

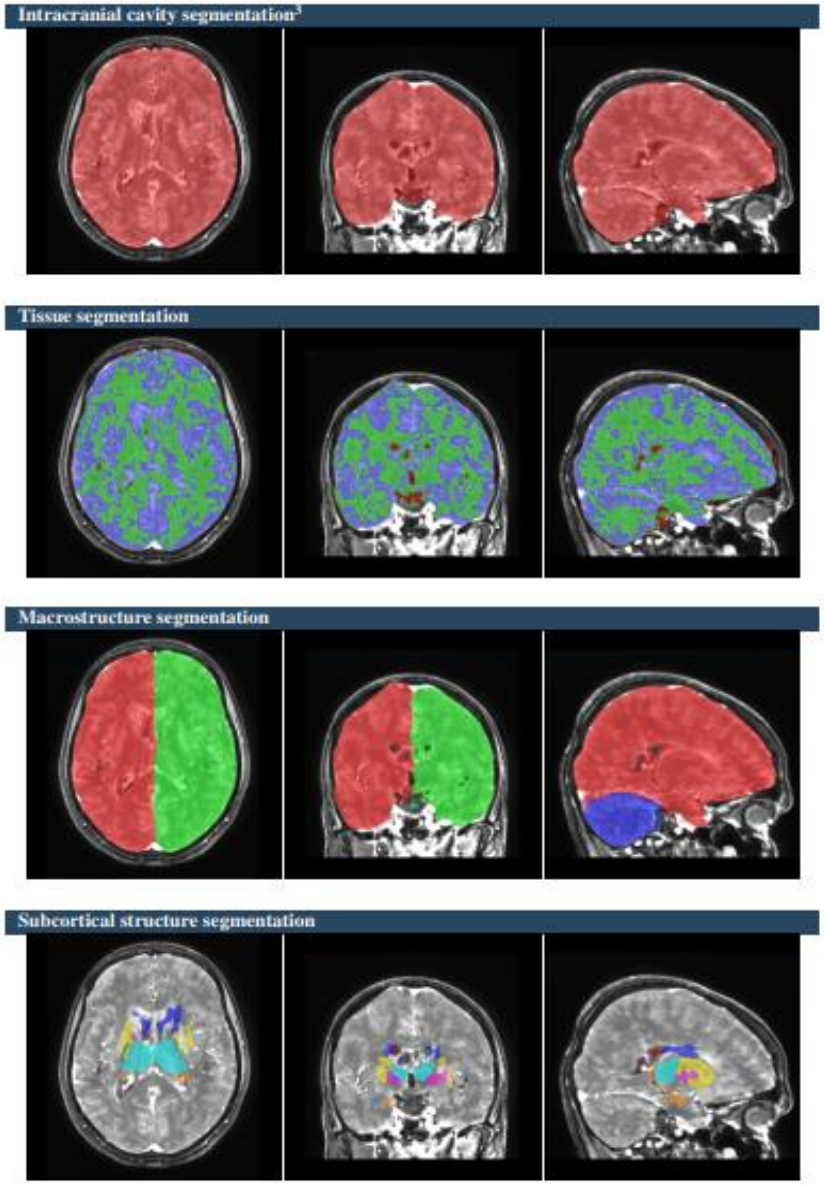
| Tissue type | Volume[1] ($cm^3$/%) | |
|---|---|---|
| White Matter (WM) | 599.99 (49.98%) | [28.97, 43.50][4] |
| Grey Matter (GM) | 560.80 (46.71%) | [47.84, 59.69] |
| Cerebro Spinal Fluid (CSF) | 39.75 (3.31%) | [5.26, 14.74] |
| Brain (WM + GM) | 1160.79 (96.69%) | [85.26, 94.74] |
| Intracranial Cavity (IC) | 1200.54 (100.00%) | |

| Image information | |
|---|---|
| Orientation | radiological |
| Scale factor | 0.69 |
| SNR | 82.41 |

| Structure | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Cerebrum** | **Total ($cm^3$/%)** | | **Right ($cm^3$/%)** | | **Left ($cm^3$/%)** | | **Asym.(%)[2]** |
| | 1015.73 (84.61%) | | 504.64 (42.03%) | | 511.09 (42.57%) | | -1.2699 |
| | [73.90, 82.79] | | [36.95, 41.46] | | [36.89, 41.39] | | [-1.74, 2.07] |
| | **GM** | **WM** | **GM** | **WM** | **GM** | **WM** | |
| | 497.76 | 517.96 | 249.03 | 255.61 | 248.73 | 262.36 | |
| | (41.46%) | (43.14%) | (20.74%) | (21.29%) | (20.72%) | (21.85%) | |
| | [40.70, 50.82] | [26.26, 38.90] | [20.35, 25.43] | [13.11, 19.50] | [20.33, 25.41] | [13.13, 19.41] | |
| **Cerebelum** | **Total ($cm^3$/%)** | | **Right ($cm^3$/%)** | | **Left ($cm^3$/%)** | | **Asym.(%)** |
| | 126.23 (10.51%) | | 61.96 (5.16%) | | 64.27 (5.35%) | | -3.6585 |
| | [8.59, 11.35] | | [4.27, 5.66] | | [4.30, 5.70] | | [-5.06, 3.41] |
| | **GM** | **WM** | **GM** | **WM** | **GM** | **WM** | |
| | 52.91 | 73.32 | 27.41 | 34.56 | 25.51 | 38.77 | |
| | (4.41%) | (6.11%) | (2.28%) | (2.88%) | (2.12%) | (3.23%) | |
| | [6.23, 9.02] | [1.39, 3.30] | [3.06, 4.48] | [0.69, 1.70] | [3.16, 4.55] | [0.70, 1.60] | |
| **Brainstem** | **Total ($cm^3$/%)** | | | | | | |
| | 18.60 (1.55%) [1.40, 1.97] | | | | | | |

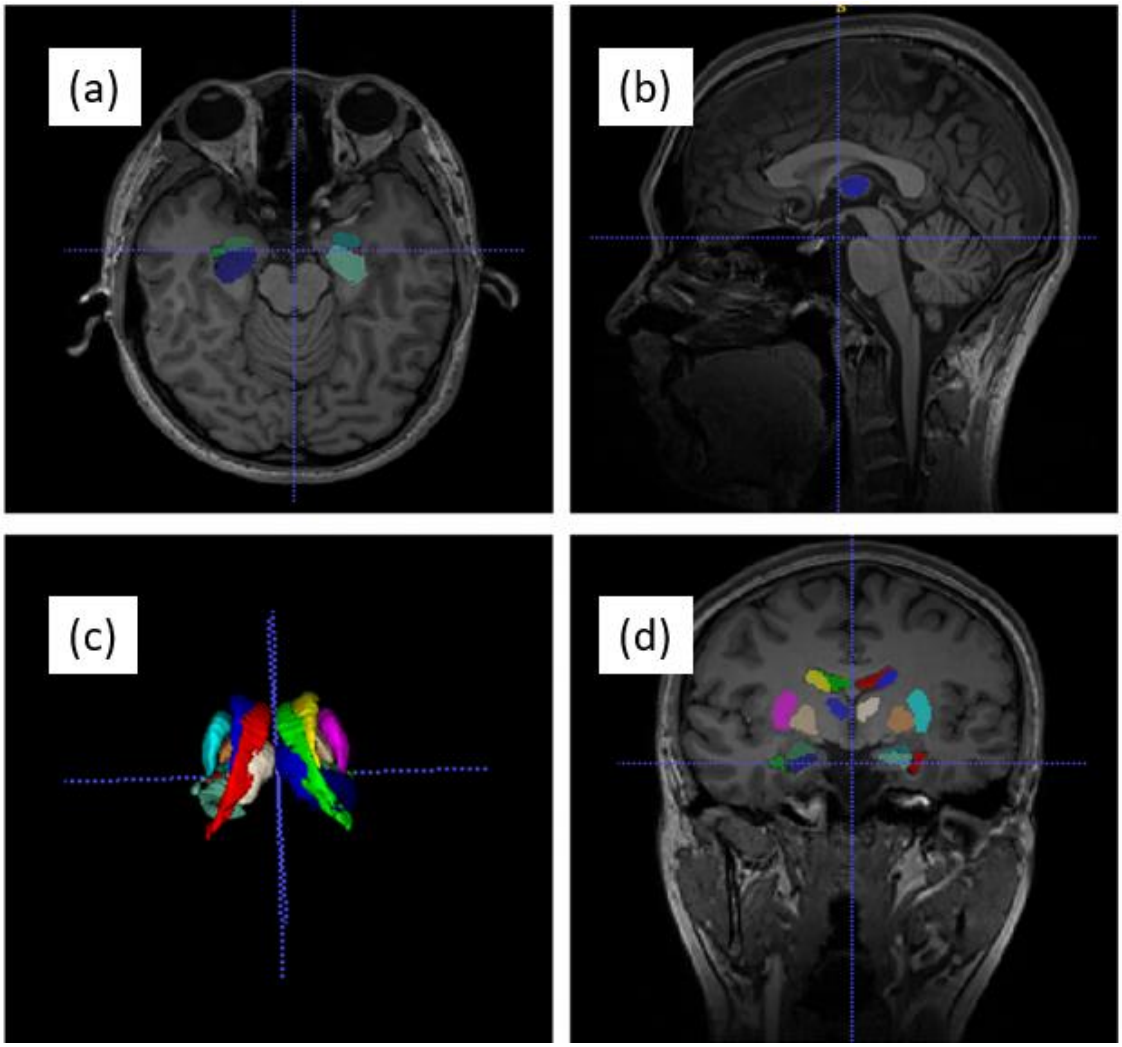
| Structure | Total ($cm^3$/%) | Right ($cm^3$/%) | Left ($cm^3$/%) | Asymmetry (%) |
|---|---|---|---|---|
| Lateral ventricles | 2.15 (0.18%) | 0.56 (0.05%) | 1.59 (0.13%) | -95.4722 |
| | [0.00, 1.90] | [0.00, 0.93] | [0.00, 1.01] | [-67.6867, 47.23] |
| Caudate | 9.33 (0.78%) | 6.14 (0.51%) | 3.19 (0.27%) | 63.3390 |
| | [0.45, 0.66] | [0.23, 0.33] | [0.22, 0.33] | [-8.0236, 10.57] |
| Putamen | 6.95 (0.58%) | 3.08 (0.26%) | 3.86 (0.32%) | -22.4267 |
| | [0.54, 0.76] | [0.27, 0.38] | [0.27, 0.38] | [-7.6701, 4.20] |
| Thalamus | 12.96 (1.08%) | 6.89 (0.57%) | 6.07 (0.51%) | 12.6327 |
| | [0.78, 1.00] | [0.39, 0.50] | [0.39, 0.50] | [-7.8109, 4.32] |
| Globus Pallidus | 3.13 (0.26%) | 1.60 (0.13%) | 1.52 (0.13%) | 5.1578 |
| | [0.14, 0.22] | [0.07, 0.11] | [0.07, 0.11] | [-18.0426, 11.29] |
| Hippocampus | 4.60 (0.38%) | 1.98 (0.16%) | 2.62 (0.22%) | -28.1486 |
| | [0.47, 0.64] | [0.24, 0.32] | [0.23, 0.32] | [-7.1628, 12.51] |
| Amygdala | 0.26 (0.02%) | 0.05 (0.00%) | 0.21 (0.02%) | -129.1553 |
| | [0.09, 0.15] | [0.05, 0.08] | [0.04, 0.07] | [-11.4998, 20.40] |
| Accumbens | 0.17 (0.01%) | 0.17 (0.01%) | 0.00 (0.00%) | 200.0000 |
| | [0.04, 0.08] | [0.02, 0.04] | [0.02, 0.04] | [-39.8061, 11.41] |

**Şekil 3.3.** Çalışmadaki bir bireyin "volBrain Volumetry Report" sonuçları




[1] All the volumes are presented in absolute value (measured in $cm^3$) and in relative value (measured in relation to the ICV).
[2] The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).
[3] Segmentation images are located in the MNI space (neurological orientation).
[4] Values between brackets show expected limits (95%) of normalized volume in function of sex and age for each measure for reference purpose. Values outside the limits are highlighted in red.

**Şekil 3.4.** Çalışmadaki Bir Bireyin "volBrain Volumetry Report" Görüntüleri




**Şekil 3.5.** Çalışmadaki bir bireyin MRG'sinden 3D Modelleme **-** ITK-SNAP kullanılarak a. Transverse düzlem;, b. Sagittal düzlem; c. Subkortikal yapılar; d. Coronal düzlem.

### 3.3.2. Corpus Callosum'a Ait Ölçüm Parametreleri

Corpus Callosum'un genu, truncus, splenium bölümlerinin kalınlıkları, corpus callosum'un uzunluğu ve indeksi beyin MR görüntülerinde manuel olarak ölçülmüştür.

Genu kalınlık ölçümü: Planum midsagittale'de corpus calllosum'un ön ve arka noktalarını birleştiren doğru üzerinde genu'nun transvers genişliği ölçülmüştür.

Truncus kalınlık ölçümü: Planum midsagittale'de corpus callosum'un truncus bölümünün maksimum kalınlık ölçümü yapılmıştır (Şekil 3.6).

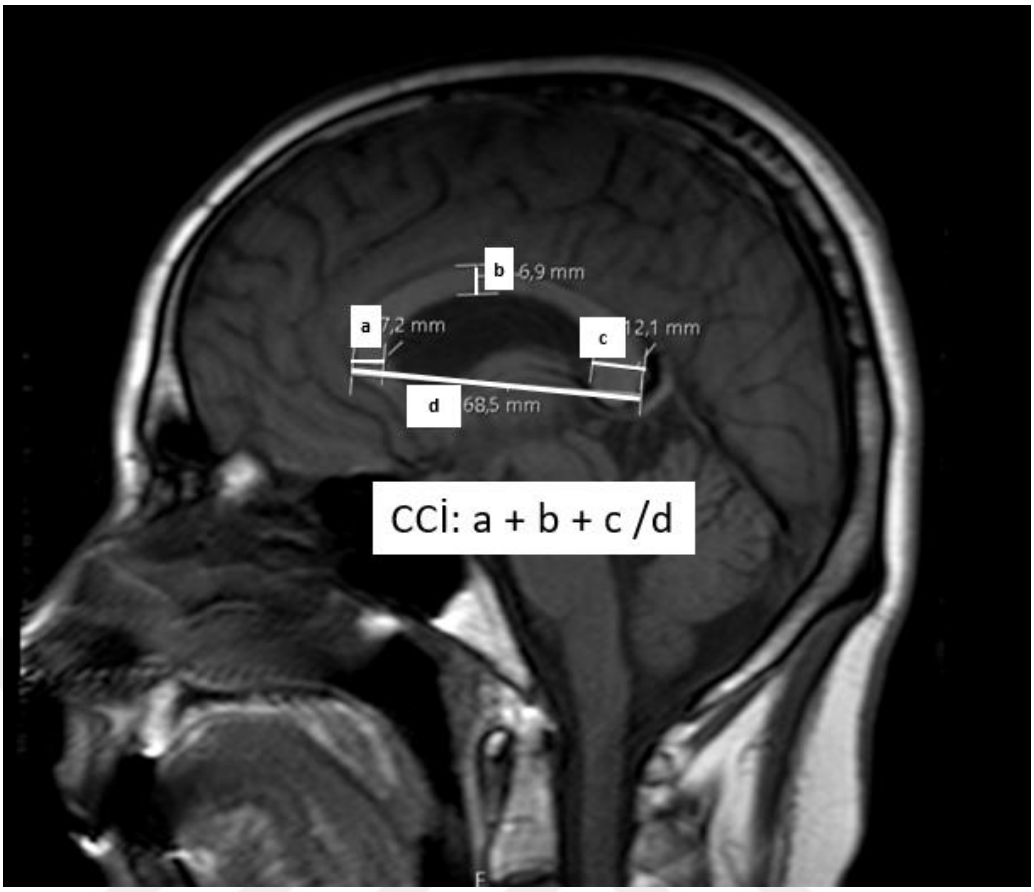
Splenium kalınlık ölçümü: Planum midsagittale’de corpus callosum'un ön ve arka noktalarını birleştiren doğru üzerinde splenium’un transvers genişliği ölçülmüştür (Şekil 3.6).

Corpus callosum uzunluğu: Planum midsagittale’de corpus callosum'un anterior'da ve posterior'daki en çıkıntılı noktaları arası mesafe ölçülmüştür (Şekil 3.6).

Corpus callosum indeksi: Planum midsagittale’de genu, corpus, splenium kalınlıklarının toplanıp corpus callosum’un ön-arka uzunluğuna bölünmesi ile elde edilmiştir (Şekil 3.7).




**Şekil 3.6.** Midsagittal T1 ağırlıklı MRG’de corpus callosum ölçümleri




**Şekil 3.7.** Corpus Callosum İndeksi Ölçümü - CCİ: Corpus Callosum İndeksi, a. Genu kalınlığı; b. Truncus kalınlığı; c. Splenium kalınlığı; d. Corpus callosum'un ön-arka toplam uzunluğu

### 3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı ile yapılmıştır. Elde edilen verilen normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlanamadığı için sayısal değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık, Mann-Whitney U testi ile belirlenmiştir. Bağımlı grup karşılaştırmalarında Friedman iki-yönlü varyans analizi kullanılmıştır ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare analizi ile ortaya koyulmuştur. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık için yeterli kabul edilmiştir.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun 16'sı erkek (%32) ve 34'ü kadın iken, sağlıklı kontrol grubunun 18'i erkek (%36) ve 32'si kadınlardan oluşmuştur. Hasta grubunun yaş median değeri 33,50 (25,75-38,00) iken, sağlıklı kontrol grubunun yaş median değeri 38,00 (29,75-40,00) olmuştur. Çalışmada hastalık süresi 0-5 yıl arasında olan 26 birey (%52), 5-10 yıl arası 24 birey (%48); EDSS skoru 0-1.5 arasında olan 24 birey (%48), 2-4 arasında olan 26 birey (%52) yer almıştır (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Gruplara Ait Tanımlayıcı Veriler**

| **Değişkenler** | | |
|---|---|---|
| **Yaş (Median, 25-75.)** | Hasta Grubu<br>Kontrol Grubu | 33,50 (25,75-38,00)<br>38,00 (29,75-40,00) |
| **Hasta Grubu (N- %)** | Erkek | 16- 32 |
| | Kadın | 34- 68 |
| **Kontrol Grubu (N- %)** | Erkek | 18- 36 |
| | Kadın | 32- 64 |
| **Hastalık Süresi (N- %)** | 0-5 yıl | 26- 52 |
| | 5-10 yıl | 24- 48 |
| **EDSS (N- %)** | 0-1.5<br>2-4 | 24- 48<br>26- 52 |

*N: sayı, %: yüzde

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin subkortikal alanlara ait yapıları olan thalamus, nuc. caudatus ve nuc. lentiformis'e ait hacim değerleri karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki bireylerin hacim değerleri hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Sol nuc. caudatus dışındaki diğer bölümlerdeki hacim ölçümlerinde ise istatiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2. Subkortikal Alanlara Ait Hacim Ölçümlerinin Karşılaştırılması**

| | **Sağ Median (25.-75.)** | | | **Sol Median (25.-75.)** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Kontrol (n=50)** | **Hasta (n=50)** | **P değeri** | **Kontrol (n=50)** | **Hasta (n=50)** | **P değeri** |
| **Thalamus ($cm^3$)** | 6,66 (5,90-7,66) | 4,61 (3,94-5,70) | **<0,001** | 6,78 (5,94-7,80) | 4,85 (4,26-5,66) | **<0,001** |
| **Nuc. Caudatus ($cm^3$)** | 4,41 (3,49-5,55) | 3,62 (2,91-5,01) | **0,045** | 3,98 (2,79-5,49) | 3,43 (2,45-4,92) | 0,168 |
| **Nuc. Lentiformis ($cm^3$)** | 5,73 (4,84-6,64) | 3 ,52 (2,77-4,08) | **<0,001** | 5,98 (5,20-6,79) | 3,69 (2,66-4,27) | **<0,001** |

**Koyu renkle belirtilen p değerleri istatistiksel anlamlılığı gösterir ($p<0,05$).

* Tablolarda yer alan subkortikal yapıların hacim ölçüm birimi $cm^3$'tür.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin corpus callosum bölümlerinin kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunun genu, truncus, splenium bölümlerinin hasta grubuna göre daha kalın, corpus callosum'larının daha uzun ve corpus callosum indekslerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. İki grubun genu ve splenium bölümleri ile corpus callosum indeksleri karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0,05$). Corpus callosum'un truncus bölümünde ve corpus callosum uzunluğunda ise anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3. Corpus Callosum Ölçümlerinin Karşılaştırılması**

| | **Kontrol Median (25.-75.)** | **Hasta Median (25.-75.)** | **P değeri** |
|---|---|---|---|
| **Corpus Callosum** | | | |
| Genu (mm) | 9,15 (8,02-10,04) | 8,45 (7,77-9,30) | **0,043** |
| Truncus (mm) | 5,90(5,35-6,72) | 5,65 (4,97-6,45) | 0,173 |
| Splenium (mm) | 10,02 (9,27-10,82) | 8,55 (7,47-9,62) | **<0,001** |
| Uzunluk (mm) | 67,00 (63,70-70,40) | 66,75 (63,47-69,92) | 0,677 |
| İndeks | 0,38 (0,32-0,42) | 0,34 (0,30-0,37) | **0,004** |

*Tablolarda yer alan corpus callosum kalınlık ölçüm birimi mm'dir.

Hasta grubunda subkortikal alanlardan olan thalamus, nuc. caudatus ve nuc. lentiformis'e ait hacim değerleri 1., 2. ve 3. MR görüntülerinde sağ ve sol olarak karşılaştırıldığında; sağ ve sol 1. MRG ile elde edilen hacim değerleri 2. MRG'den, 2. MRG ile elde edilen hacim değerleri 3. MRG'den, 1. MRG ile elde edilen hacim değerleri de 3. MRG'den yüksek bulunmuştur (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4. Hasta Grubunda Subkortikal Alanların Hacim Değerleri**

| | **Sağ Median (25.-75.)** | | | **Sol Median (25.-75.)** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **1.MRG** | **2. MRG** | **3.MRG** | **1.MRG** | **2. MRG** | **3.MRG** |
| **Thalamus** | 4,61 (3,94-5,70) | 4,49 (3,81-5,31) | 4,18 (3,25-5,09) | 4,85 (4,26-5,66) | 4,81 (4,21-5,53) | 4,38 (3,55-5,39) |
| **Nuc. Caudatus** | 3,62 (2,91-5,01) | 3,47 (2,90-4,47) | 3,38 (2,76-4,24) | 3,43 (2,45-4,92) | 3,41 (2,60-4,45) | 3,34 (2,54-4,34) |
| **Nuc. Lentiformis** | 3 ,52 (2,77-4,08) | 3,49 (2,95-4,05) | 3,27 (2,48-4,25) | 3,69 (2,66-4,27) | 3,64 (3,17-4,14) | 3,46 (2,79-4,12) |

*1.MRG 2017, 2.MRG 2019, 3.MRG de 2022 yılında çekilen MR görüntüsünü ifade etmektedir.

Hasta grubundaki corpus callosum kalınlık ölçümleri 1., 2. ve 3. MR görüntülerinde karşılaştırıldığında, 1. MRG'deki genu, truncus, splenium, uzunluk ve indeks değerleri, 2. MRG'dekine göre daha yüksek bulunmuştur. 2. MRG'deki truncus, splenium, uzunluk ve indeks değerleri de 3. MRG'dekine göre yüksek elde edilmiştir. 1.MRG ile 3.MRG'deki

değerler kıyaslandığında genu bölümü dışında diğer tüm değerler 1. MRG'de daha yüksek çıkmıştır (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5. Hasta Grubunda Corpus Callosum'un Ölçüm Değerleri**

| | 1.MRG Median (25.-75.) | 2. MRG Median (25.-75.) | 3.MRG Median (25.-75.) |
|---|---|---|---|
| **Corpus Callosum** | | | |
| Genu | 8,45 (7,77-9,30) | 8,40 (7,40-9,22) | 8,55 (7,00-9,92) |
| Truncus | 5,65 (4,97-6,45) | 5,25 (4,65-6,02) | 5,15 (4,60-6,02) |
| Splenium | 8,55 (7,47-9,62) | 8,40 (7,10-9,72) | 8,20 (6,82-9,52) |
| Uzunluk | 66,75 (63,47-69,92) | 66,50 (63,35-69,57) | 65,95 (62,25-69,25) |
| İndeks | 0,34 (0,30-0,37) | 0,33 (0,30-0,36) | 0,32 (0,29-0,38) |

Tablo 4.6'da hasta grubuna ait subkortikal alan hacimlerinin zamana bağlı yüzdelik değişimleri gösterilmiştir. MRG'ler ikili olarak karşılaştırıldığında sağ ve sol thalamus, nuc. caudatus ve nuc. lentiformis hacim değerlerinde zamanla azalma meydana gelmiştir. 1. MRG ile 3. MRG arasındaki yüzdelik değişimin; 1.MRG ile 2. MRG ve 2. MRG ile 3. MRG'deki değerlere göre daha fazla olduğu elde edilmiştir.

**Tablo 4.6. Hasta Grubu Subkortikal Alan Hacimlerinin Yüzdelik Değişimi**

| | 1-2. MRG Yüzde değişim Median (25.-75.) | 2-3. MRG Yüzde değişim Median (25.-75.) | 1-3. MRG Yüzde değişim Median (25.-75.) |
|---|---|---|---|
| **R- Thalamus** | -1,88 (-6,41-3,65) | -2,96 (-9,75 - -0,80) | -5,68 (-17,15 - -2,32) |
| **R- Nuc. Caudatus** | -1,50 (-4,88-4,95) | -3,09 (-7,25-0,11) | -5,64 (-10,91-2,98) |
| **R- Nuc. Lentiformis** | -1,141 (-4,98-4,36) | -1,78 (-9,71-3,01) | -4,35 (-18,34-1,74) |
| **L- Thalamus** | -1,49 (-6,08-6,65) | -2,58 (-10,36-0,00) | -5,49 (-18,25 - -1,15) |
| **L- Nuc. Caudatus** | -3,90 (-8,10-4,82) | -2,71 (-5,92-1,11) | -7,92 (-13,1-0,29) |
| **L- Nuc. Lentiformis** | -0,81 (-4,33-2,11) | -1,42 (-3,96-0,90) | -2,01 (-11,2-0,42) |

*R: sağ, L: sol

*Tablodaki eksi değerler azalmayı ifade etmektedir.

Hasta grubuna ait corpus callosum ölçümlerinin zamana bağlı değişimi incelendiğinde; corpus callosum'un genu, truncus, splenium bölümlerinin kalınlık ölçümlerinin, uzunluk ve indeks değerlerinin 1-2. MRG, 2-3. MRG ve 1-3. MRG ikili karşılaştırılmalarının tümünde yüzdelik değerlerde azalma meydana gelmiştir (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7. Hasta Grubunun Corpus Callosum Ölçümlerinin Yüzdelik Değişimi**

| | 1-2. MRG Yüzde değişim Median (25.-75.) | 2-3. MRG Yüzde değişim Median (25.-75.) | 1-3. MRG Yüzde değişim Median (25.-75.) |
|---|---|---|---|
| **Corpus Callosum** | | | |
| Genu | -0,47 (-9,84-7,76) | -2,25 (-10,85-11,85) | 0,00 (-12,90-16,57) |
| Truncus | -4,81 (-14,77-4,97) | -2,51 (-12,11-14,83) | -4,17 (-15,20-8,02) |
| Splenium | -4,58 (-13,21-9,24) | -1,55 (-10,26-12,69) | -4,83 (-16,72-17,97) |
| Uzunluk | -0,41 (-3,46-2,51) | -0,80 (-3,42-3,14) | -0,87 (-5,00-4,57) |
| İndeks | -2,85 (-8,89-2,70) | 0,00 (-8,70-6,61) | -3,33 (-14,73-9,61) |

Hasta grubundaki bireylerin subkortikal alanlarının hacim değerlerinin ölçüldüğü 3 farklı zamana ait MRG'leri karşılaştırıldığında, 2- 3. MRG ve 1-3. MRG'lerdeki sağ ve sol thalamus, nuc. caudatus ve nuc. lentiformis hacim değerlerinde ve corpus callosum'un truncus bölümü kalınlık ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0,05$). Corpus callosum'un truncus bölümü 2-3. MRG ve 1-3. MRG karşılaştırması dışında diğer bölümlere ait ölçüm karşılaştırılmalarında anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8. Hasta Grubuna Ait Ölçüm Parametrelerinin Çoklu Karşılaştırılması**

| | Hacim Ölçümleri | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **1.MRG** | **2.MRG** | **3.MRG** | **P değeri** |
| **Sağ Thalamus** | 4,61 (3,94-5,70)[a] | 4,49 (3,81- 5,31)[a] | 4,18 (3,25- 5,09)[b] | **<0,001** |
| **Sol Thalamus** | 4,85 (4,26-5,66)[a] | 4,81 (4,21-5,53)[a] | 4,38 (3,55- 5,39)[b] | **<0,001** |
| **Sağ Nuc. Caudatus** | 3,62 (2,91-5,01)[a] | 3,47 (2,90- 4,47)[a] | 3,38 (2,76- 4,24)[b] | **<0,001** |
| **Sol Nuc. Cudatus** | 3,43 (2,45-4,92)[a] | 3,41 (2,60- 4,45)[a] | 3,34 (2,54- 4,34)[b] | **<0,001** |
| **Sağ Nuc. Lentiformis** | 3 ,52 (2,77-4,08)[a] | 3,49 (2,95-4,05)[a] | 3,27 (2,48- 4,25)[b] | **<0,001** |
| **Sol Nuc. Lentiformis** | 3,69 (2,66-4,27)[a] | 3,64 (3,17-4,14)[a] | 3,46 (2,79- 4,12)[b] | **<0,001** |
| **CC Genu** | 8,45 (7,77-9,30) | 8,40 (7,40- 9,22) | 8,55 (7,00- 9,92) | 0,618 |
| **CC Truncus** | 5,65 (4,97-6,45)[a] | 5,25 (4,65- 6,02)[a] | 5,15 (4,60- 6,02)[b] | **0,016** |
| **CC Splenium** | 8,55 (7,47-9,62) | 8,40 (7,10-9,72) | 8,20 (6,82- 9,52) | 0,288 |
| **CC Uzunluk** | 66,75 (63,47-69,92) | 66,50 (63,35-69,57) | 65,95 (62,25-69,25) | 0,379 |
| **CC İndeksi** | 0,34 (0,30-0,37) | 0,33 (0,30-0,36) | 0,32 (0,29- 0,38) | 0,112 |

*Farklı harfler (a veya b) ölçümler arasındaki istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir ($p<0,05$).

Tablo 4.9'da hasta grubuna ait thalamus, nuc. caudatus ve nuc. lentiformis hacim ölçümlerinin hastalık süresi (0-5 yıl) – (5-10 yıl) şeklinde iki grupta kıyaslandığında, 3 farklı zamandaki MRG'lerdeki hacim ölçümleriyle arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

**Tablo 4.9. Subkortikal Alan Hacimlerinin Hastalık Süresiyle Karşılaştırılması**

| | Sağ Median (25.-75.) | | | Sol Median (25.-75.) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Hastalık süresi (0-5 yıl)** | **Hastalık süresi (5-10 yıl)** | **P değeri** | **Hastalık süresi (0-5 yıl)** | **Hastalık süresi (5-10 yıl)** | **P değeri** |
| **1.MRG** | | | | | | |
| **Thalamus** | 4,71 (4,18-5,31) | 4,40 (3,69-5,23) | 0,393 | 4,82 (4,19-5,53) | 4,80 (4,21-5,85) | 0,923 |
| **Nuc. Caudatus** | 3,61 (3,04-4,71) | 3,67 (2,73-4,60) | 0,698 | 3,64 (2,65-4,55) | 3,34 (2,54-4,33) | 0,398 |
| **Nuc. Lentiformis** | 3,33 (2,90-4,05) | 3,73 (3,10-4,47) | 0,183 | 3,62 (3,15-4,10) | 3,73 (3,19-4,17) | 0,741 |
| | | | | | | |
| **2.MRG** | | | | | | |
| **Thalamus** | 4,46 (3,81-5,24) | 4,39 (3,68-5,22) | 0,541 | 4,53 (3,86-5,43) | 4,78 (4,26-5,79) | 0,290 |
| **Nuc. Caudatus** | 3,53 (3,02-4,52) | 3,37 (2,66-4,44) | 0,415 | 3,34 (2,42-4,34) | 3,32 (2,58-4,34) | 0,969 |
| **Nuc. Lentiformis** | 3,25 (2,75-4,04) | 3,73 (3,16-4,14) | 0,069 | 3,48 (3,10-4,14) | 3,72 (3,07-4,30) | 0,719 |
| | | | | | | |
| **3.MRG** | | | | | | |
| **Thalamus** | 4,13 (3,03-5,09) | 4,31 (3,31-5,05) | 0,669 | 4,06 (3,34-5,04) | 4,74 (3,64-5,60) | 0,268 |
| **Nuc. Caudatus** | 3,37 (2,91-4,20) | 3,42 (2,55-4,31) | 0,554 | 3,28 (2,39-4,89) | 3,39 (2,34-4,30) | 0,683 |
| **Nuc. Lentiformis** | 3,27 (2,35-4,02) | 3,37 (2,65-4,28) | 0,415 | 3,46 (2,60-4,12) | 3,15 (2,84-4,11) | 0,854 |

Corpus callosum'un genu, truncus ve splenium bölümlerinin kalınlık ölçümlerinin hastalık süresiyle karşılaştırmasında ise 1.MRG ve 2.MRG'deki genu bölümlerinde anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). 1. ve 2. MRG genu bölümleri dışında diğer corpus callosum bölümlerinin uzunluğu ve indeks değerlerinde her 3 MRG'de de anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10. Corpus Callosum Ölçümlerinin Hastalık Süresiyle Karşılaştırılması**

| | **Hastalık süresi (0-5 yıl)** | **Hastalık süresi (5-10 yıl)** | **P değeri** |
|---|---|---|---|
| **1.MRG** | | | |
| **Corpus Callosum** | | | |
| **Genu** | 8,90 (7,47-9,87) | 7,95 (6,65-8,82) | **0,039** |
| **Truncus** | 5,80 (5,00-6,80) | 5,18 (4,52-6,25) | 0,125 |
| **Splenium** | 8,65 (7,97-9,02) | 8,40 (7,32-9,97) | 0,869 |
| **Uzunluk** | 66,35 (64,00-69,75) | 66,90 (62,65-70,97) | 0,734 |
| **İndeks** | 0,35 (0,30-0,38) | 0,33 (0,29-0,36) | 0,155 |
| | | | |
| **2.MRG** | | | |
| **Corpus Callosum** | | | |
| **Genu** | 8,65 (8,00-9,65) | 8,05 (7,27-8,97) | **0,039** |
| **Truncus** | 5,80 (4,45-6,35) | 4,95 (4,62-5,67) | 0,289 |
| **Splenium** | 8,40 (7,32-9,72) | 8,20 (6,95-9,72) | 0,778 |
| **Uzunluk** | 66,75 (63,50-69,57) | 66,50 (61,82-70,25) | 0,308 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **İndeks** | 0,33 (0,30-0,36) | 0,32 (0,28-0,35) | 0,302 |
| | | | |
| **3.MRG** | | | |
| **Corpus Callosum** | | | |
| **Genu** | 8,65 (7,27-10,15) | 8,10 (6,82-9,57) | 0,221 |
| **Truncus** | 5,60 (4,87-6,65) | 4,95 (4,42-5,60) | 0,069 |
| **Splenium** | 8,05 (7,07-9,35) | 8,30 (6,22-9,40) | 0,846 |
| **Uzunluk** | 66,75 (63,80-69,50) | 65,50 (61,90-69,10) | 0,299 |
| **İndeks** | 0,31 (0,29-0,39) | 0,32 (0,28-0,37) | 0,853 |

Hasta grubunun thalamus, nuc. caudatus ve nuc. lentiformis hacimlerinin EDSS skorlarına göre 3 farklı zamandaki MRG'de karşılaştırılmasında, 1. MRG'deki sol nuc. caudatus hacim değeri dışında diğer yapılarda istatiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11. Subkortikal Alan Hacimlerinin EDSS Skoruyla Karşılaştırılması**

| | **Sağ** | | | **Sol** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **EDSS (0-1.5)** | **EDSS (2-4)** | **P değeri** | **EDSS (0-1.5)** | **EDSS (2-4)** | **P değeri** |
| **1.MRG** | | | | | | |
| **Thalamus** | 4,71 (4,10-5,36) | 4,49 (3,63-5,51) | 0,567 | 4,97 (4,27-5,66) | 4,72 (4,05-5,36) | 0,313 |
| **Nuc. Caudatus** | 3,69 (3,12-4,69) | 3,57 (2,65-3,62) | 0,229 | 3,82 (2,70-5,08) | 3,00 (2,26-4,24) | **0,043** |
| **Nuc. Lentiformis** | 3,79 (2,92-4,52) | 3,58 (2,97-3,97) | 0,484 | 3,73 (3,09-4,66) | 3,56 (3,11-4,03) | 0,509 |
| | | | | | | |
| **2.MRG** | | | | | | |
| **Thalamus** | 4,51 (4,00-5,30) | 4,40 (3,38-5,25) | 0,662 | 4,94 (4,09-5,75) | 4,61 (3,77-5,48) | 0,327 |
| **Nuc. Caudatus** | 3,42 (3,00-4,37) | 3,55 (2,57-4,53) | 0,778 | 3,26 (2,64-4,33) | 3,41 (2,50-4,45) | 0,756 |
| **Nuc. Lentiformis** | 3,28 (2,89-4,09) | 3,44 (2,95-4,29) | 0,854 | 3,50 (3,12-4,04) | 3,82 (3,21-4,19) | 0,461 |
| | | | | | | |
| **3.MRG** | | | | | | |
| **Thalamus** | 4,29 (3,48-5,09) | 4,14 (2,84-5,03) | 0,641 | 4,44 (3,69-5,58) | 4,34 (3,21-5,39) | 0,491 |
| **Nuc. Caudatus** | 3,32 (2,68-4,12) | 3,46 (2,75-4,40) | 0,497 | 2,82 (2,70-4,45) | 3,40 (2,48-4,42) | 0,515 |
| **Nuc. Lentiformis** | 3,27 (2,46-4,30) | 3,25 (2,46-4,25) | 0,831 | 3,39 (2,84-4,16) | 3,48 (2,65-4,00) | 0,778 |

Hasta grubunun thalamus, nuc. caudatus ve nuc. lentiformis hacimlerinin EDSS skorlarına göre yüzdelik değişimlerinin MRG'lerdeki ikili karşılaştırılmasına bakıldığında ise sağ ve sol nuc. caudatus'un 1-2. MRG ve sağ nuc. caudatus'un 1-3. MRG yüzde değişimlerinde anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12. Subkortikal Yüzdelik Değişimlerinin EDSS ile Karşılaştırılması**

| | Sağ | | | Sol | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **EDSS (0-1.5)** | **EDSS (2-4)** | **P değeri** | **EDSS (0-1.5)** | **EDSS (2-4)** | **P değeri** |
| **1-2. MRG Yüzde değişim** | | | | | | |
| **Thalamus** | -1,90 (-6,85- -0,44) | -1,43 (-6,41- 5,74) | 0,655 | -1,35 (-5,22-1,50) | -2,37 (-6,73-8,63) | 0,786 |
| **Nuc. Caudatus** | -3,73 (-8,12-0,00) | 0,58 (-3,59-0,58) | **0,007** | -5,25 (-13,59- -0,67) | -2,59 (-5,36-16,98) | **0,049** |
| **Nuc. Lentiformis** | -0,99 (-4,92-9,71) | -1,82 (-5,18-4,36) | 0,655 | -0,89 (-5,58-6,34) | -0,77 (-3,48-1,04) | 0,985 |
| | | | | | | |
| **2-3. MRG Yüzde değişim** | | | | | | |
| **Thalamus** | -2,96 (-6,24- -0,94) | -2,71 (-12,56- -0,09) | 0,977 | -2,04 (-11,23- -0,10) | -2,60 (-10,36-0,00) | 0,923 |
| **Nuc. Caudatus** | -3,29 (-13,46- -0,36) | -3,09 (-6,90-1,42) | 0,614 | -2,50 (-6,65-0,63) | -3,30 (-5,37-2,12) | 0,831 |
| **Nuc. Lentiformis** | -2,31 (-10,27-4,31) | -1,47 (-11,98-3,01) | 0,600 | -1,38 (-4,47-0,44) | -1,49 (-4,03-1,28) | 0,698 |
| | | | | | | |
| **1-3. MRG Yüzde değişim** | | | | | | |
| **Thalamus** | -5,07 (-11,27 -2,95) | -7,68 (-29,56-5,27) | 0,877 | -4,70 (-15,2- -1,10) | -5,72 (-27,27- -0,02) | 0,712 |
| **Nuc. Caudatus** | -7,07 (-21,56- -3,08) | -1,62 (-9,55-12,20) | **0,016** | -9,40 (-17,10-2,74) | -6,39 (-11,5-26,02) | 0,084 |
| **Nuc. Lentiformis** | -4,61 (-16,18- -0,14) | -4,35 (-33,24-6,23) | 0,938 | -1,55 (-6,04- -0,09) | -3,30 (-20,72-3,00) | 0,634 |

Hasta grubunun corpus callosum ölçümlerinin EDSS skorlarına göre 3 MRG'deki karşılaştırılması yapıldığında, sadece 1. MRG'de splenium bölümünde anlamlı fark bulunurken, diğer bölümlerde ve MRG'lerde anlamlı bir fark elde edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13. Corpus Callosum Ölçümlerinin EDSS Skoruyla Karşılaştırılması**

| | **EDSS (0-1.5)** | **EDSS (2-4)** | **P değeri** |
|---|---|---|---|
| **1.MRG** | | | |
| **Corpus Callosum** | | | |
| **Genu** | 8,85 (7,27-9,95) | 8,45 (6,92-9,95) | 0,356 |
| **Truncus** | 5,95 (5,00-6,75) | 5,55 (4,82-6,12) | 0,361 |
| **Splenium** | 8,90 (8,30-9,67) | 8,10 (7,15-9,65) | **0,038** |
| **Uzunluk** | 65,90 (61,77-69,15) | 66,45 (64,02-70,65) | 0,648 |
| **İndeks** | 0,35 (0,32-0,37) | 0,32 (0,28-0,36) | 0,124 |
| | | | |
| **2.MRG** | | | |
| **Corpus Callosum** | | | |
| **Genu** | 8,50 (8,00-9,05) | 8,40 (7,47-9,65) | 0,808 |
| **Truncus** | 5,35 (4,55-6,10) | 5,50 (4,70-6,02) | 0,655 |
| **Splenium** | 8,80 (7,32-9,90) | 8,30 (6,77-9,25) | 0,105 |
| **Uzunluk** | 65,85 (61,95-69,35) | 65,95 (62,97-69,47) | 0,727 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **İndeks** | 0,34 (0,29-0,39) | 0,32 (0,29-0,35) | 0,375 |
| | | | |
| **3.MRG** | | | |
| **Corpus Callosum** | | | |
| **Genu** | 8,40 (7,17-9,10) | 8,30 (7,50-9,60) | 0,756 |
| **Truncus** | 5,30 (4,67-6,17) | 4,90 (4,57-5,92) | 0,460 |
| **Splenium** | 8,10 (7,07-10,40) | 8,25 (6,27-9,27) | 0,567 |
| **Uzunluk** | 63,60 (62,55-69,82) | 65,15 (64,70-70,82) | 0,225 |
| **İndeks** | 0,33 (0,30-0,37) | 0,32 (0,29-0,35) | 0,288 |

Hasta grubunun corpus callosum ölçümlerinin EDSS skorlarına göre yüzdelik değişimlerinin MRG'lerde ikili karşılaştırılmasına bakıldığında istatiksel açıdan anlamlı bir fark elde edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14. Corpus Callosum Yüzdelik Değişimlerin EDSS ile Karşılaştırılması**

| | **EDSS (0-1.5)** | **EDSS (2-4)** | **P değeri** |
|---|---|---|---|
| **1-2. MRG Yüzde değişim** | | | |
| **Corpus Callosum** | | | |
| **Genu** | 0,00 (-9,69-7,17) | -1,47 (-11,09-11,87) | 0,869 |
| **Truncus** | -9,48 (-20,00- -0,33) | -2,61 (-12,97-6,87) | 0,130 |
| **Splenium** | -5,16 (-14,73-10,66) | -4,46 (-11,02-2,53) | 0,969 |
| **Uzunluk** | -0,07 (-2,82-3,57) | -0,81 (-4,09-1,39) | 0,165 |
| **İndeks** | -2,98 (-9,82-6,98) | -2,74 (-7,85-2,63) | 0,606 |
| | | | |
| **2-3. MRG Yüzde değişim** | | | |
| **Corpus Callosum** | | | |
| **Genu** | -2,08 (-10,37-18,95) | -2,25 (-11,18-7,62) | 0,363 |
| **Truncus** | -3,07 (-11,86-18,48) | -2,32 (-12,36-14,83) | 0,915 |
| **Splenium** | -3,66 (-15,88-5,51) | 4,11 (-9,54-18,43) | 0,197 |
| **Uzunluk** | -1,75 (-3,45-1,16) | -0,43 (-2,96-4,19) | 0,437 |
| **İndeks** | 0,00 (-9,30-10,03) | 0,00 (-8,57-4,97) | 0,861 |
| | | | |
| **1-3. MRG Yüzde değişim** | | | |
| **Corpus Callosum** | | | |
| **Genu** | 8,61 (-7,40-24,88) | -2,50 (-16,23-13,44) | 0,143 |
| **Truncus** | -9,84 (-17,56-8,08) | -3,96 (-12,27-8,63) | 0,361 |
| **Splenium** | -8,71 (-18,13-18,50) | 2,23 (-15,16-17,60) | 0,437 |
| **Uzunluk** | 0,00 (-3,45-2,81) | -1,83 (-5,79-4,78) | 0,573 |
| **İndeks** | -4,70 (-16,66-11,03) | -1,56 (-14,73-7,63) | 0,801 |

Hasta grubuna ait subkortikal alanlarının hacimlerinin ve corpus callosum kalınlık ölçüm değerlerinin hastalık süresi ve EDSS skoruyla ilişkisine bakıldığında sağ ve sol nuc. caudatus'un 1-2. MRG ve 1-3 MRG'deki yüzdelik değişimleri ile EDSS arasında pozitif yönde; corpus callosum'un truncus bölümünde 1-2. MRG'deki yüzdelik değişimleri ile EDSS arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15. Ölçümlerdeki Yüzdelik Değişimlerin Korelasyonu**

| | Hastalık Süresi | EDSS |
|---|---|---|
| **Hastalık Süresi** | r: 1,000<br>p: - | r: 0,207<br>p:0,150 |
| **EDSS** | r: 0,207<br>p:0,150 | r: 1,000<br>p: - |
| **Sağ Thalamus 1-2. MRG Yüzde değişim** | r: 0,234<br>p:0,101 | r: 0,162<br>p:0,261 |
| **Sağ Thalamus 2-3. MRG Yüzde değişim** | r: -0,026<br>p:0,859 | r: -0,018<br>p:0,899 |
| **Sağ Thalamus 1-3. MRG Yüzde değişim** | r: 0,092<br>p:0,523 | r: 0,025<br>p:0,861 |
| **Sol Thalamus 1-2. MRG Yüzde değişim** | r: 0,205<br>p:0,154 | r: 0,165<br>p:0,251 |
| **Sol Thalamus 2-3. MRG Yüzde değişim** | r: -0,076<br>p:0,601 | r: 0,066<br>p:0,649 |
| **Sol Thalamus 1-3. MRG Yüzde değişim** | r: 0,061<br>p:0,672 | r: 0,030<br>p:0,834 |
| **Sağ Nuc. Caudatus 1-2. MRG Yüzde değişim** | r: -0,041<br>p:0,778 | **r: 0,485**<br>**p: 0,000** |
| **Sağ Nuc. Caudatus 2-3. MRG Yüzde değişim** | r: -0,107<br>p:0,459 | r: 0,069<br>p:0,632 |
| **Sağ Nuc. Caudatus 1-3. MRG Yüzde değişim** | r: -0,083<br>p:0,567 | **r: 0,464**<br>**p: 0,001** |
| **Sol Nuc. Caudatus 1-2. MRG Yüzde değişim** | r: -0,003<br>p: 0,982 | **r: 0,350**<br>**p:0,013** |
| **Sol Nuc. Caudatus 2-3. MRG Yüzde değişim** | r: 0,086<br>p: 0,551 | r: 0,107<br>p:0,459 |
| **Sol Nuc. Caudatus 1-3. MRG Yüzde değişim** | r: 0,151<br>p:0,296 | **r: 0,358**<br>**p:0,011** |
| **Sağ Nuc. Lentiformis 1-2. MRG Yüzde değişim** | r: -0,115<br>p:0,428 | r: -0,056<br>p: 0,698 |
| **Sağ Nuc. Lentiformis 2-3. MRG Yüzde değişim** | r: -0,071<br>p: 0,625 | r: 0,055<br>p: 0,702 |
| **Sağ Nuc. Lentiformis 1-3. MRG Yüzde değişim** | r: -0,179<br>p: 0,213 | r: -0,008<br>p: 0,957 |
| **Sol Nuc. Lentiformis 1-2. MRG Yüzde değişim** | r: -0,015<br>p: 0,920 | r: 0,056<br>p: 0,699 |
| **Sol Nuc. Lentiformis 2-3. MRG Yüzde değişim** | r: -0,268<br>p: 0,060 | r: 0,009<br>p:0,952 |
| **Sol Nuc. Lentiformis 1-3. MRG Yüzde değişim** | r: -0,252<br>p: 0,077 | r: -0,024<br>p: 0,867 |
| **CC Genu 1-2. MRG Yüzde değişim** | r: 0,083<br>p: 0,567 | r: 0,032<br>p: 0,827 |
| **CC Genu 2-3. MRG Yüzde değişim** | r: 0,057<br>p: 0,694 | r: -0,056<br>p: 0,701 |
| **CC Genu 1-3. MRG Yüzde değişim** | r: 0,141<br>p: 0,330 | r: -0,119<br>p: 0,410 |
| **CC Truncus 1-2. MRG Yüzde değişim** | r: -0,085<br>p: 0,556 | **r: 0,284**<br>**p: 0,045** |
| **CC Truncus 2-3. MRG Yüzde değişim** | r: 0,202<br>p: 0,159 | r: 0,000<br>p: 0,998 |

| | | |
|---|---|---|
| **CC Truncus 1-3. MRG Yüzde değişim** | r: 0,117<br>p: 0,418 | r: 0,224<br>p: 0,118 |
| **CC Splenium 1-2. MRG Yüzde değişim** | r: -0,106<br>p: 0,463 | r: 0,032<br>p:0,828 |
| **CC Splenium 2-3. MRG Yüzde değişim** | r: 0,025<br>p: 0,862 | r: 0,159<br>p: 0,270 |
| **CC Splenium 1-3. MRG Yüzde değişim** | r: -0,013<br>p: 0,931 | r: 0,109<br>p: 0,451 |
| **CC Uzunluk 1-2. MRG Yüzde değişim** | r: 0,001<br>p: 0,996 | r: -0,158<br>p: 0,274 |
| **CC Uzunluk 2-3. MRG Yüzde değişim** | r: -0,050<br>p: 0,729 | r: 0,140<br>p: 0,333 |
| **CC Uzunluk 1-3. MRG Yüzde değişim** | r: -0,022<br>p: 0,879 | r: 0,011<br>p: 0,939 |
| **CC İndeksi 1-2. MRG Yüzde değişim** | r: 0,003<br>p: 0,984 | r: 0,118<br>p: 0,413 |
| **CC İndeksi 2-3. MRG Yüzde değişim** | r: 0,260<br>p: 0,068 | r: -0,011<br>p: 0,942 |
| **CC İndeksi 1-3. MRG Yüzde değişim** | r: 0,161<br>p: 0,263 | r: 0,089<br>p: 0,540 |

# 5. TARTIŞMA

Multiple Skleroz (MS), genelde 20-40 yaş arasındaki erişkinlerde görülen, SSS'ni etkileyen ve kronik, otoimmün, demiyelinizan ve nörodejeneratif karakterde bir hastalıktır (Barkhane ve ark. 2022). Kompleks gen-çevre ilişkisinin neden olduğu heterojen ve multifaktoriyel immun sistem aracılı mekanizmalar sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Hastalığın kesin nedeni hala bilinmemektedir. MS'in patolojik özelliği encephalon ve medulla spinali'in, substantia alba ve grisea'sında görülen demiyelinizan lezyonların birikimidir. Genellikle genç erişkinlerde (tipik olarak 20-40 yaşlar arasında) tutulumu yüksek bir hastalık olmasının yanı sıra, bu yaş grubunda görülen travmaya bağlı olmayan özürlülüğün nedenlerinin başında gelmektedir (Bruscolini ve ark., 2018; Huda ve ark., 2019; Shahmohammadi ve ark., 2019; Ungureanu ve ark., 2018; Wildner ve ark., 2020; Wynford-Thomas ve ark., 2019). MS hastalığı klinik olarak dört farklı spektrumda tanımlanmıştır. Bu 4 klinik spektrum ise RRMS, PPMS, SPMS, PRMS'dir. MS hastalarının yaklaşık %85'i relapsing remitting seyirlidir. Relaps, geçici nörolojik fonksiyon bozukluklarının olduğu dönemleri ifade etmektedir ve RRMS'i tanımlayan ve tanı koyulmasında etkin olan özelliktir. "Atak" veya "alevlenme" olarak da adlandırılır. Genellikle relapslar hastalığın erken dönemlerinde gözlenmektedir ve zamanı tahmin edilemez şekilde meydana gelmektedir (Broos ve ark., 2024; Haki ve ark., 2024). Çalışmamıza MS hastalığının en çok görülen klinik tipi olan RRMS'li hastalar dahil edilmiş olup, thalamus, nuclei basales ve corpus callosum yapılarında zamanla meydana gelen atrofik değişiklikler ele alınmıştır.

MS hastalarında beyin yapıları incelenerek hastalık sürecindeki değişimleri anlamak, hastalığın ilerlemesi ve tedavisi konusunda önemli bilgiler sağlayabilmektedir. Bu nedenle, birçok araştırmada MS hastalarında beyin yapılarının değişimlerini incelenmiştir (Calabrese ve ark., 2024; Giovannoni ve ark., 2024; Zhang ve ark., 2023). MS'te beyin atrofisi hastalığın en yıkıcı sonuçlarından biri olarak kabul edilmektedir ve bu atrofinin myelin kılıfı hasarı, ilerleyici (progresif) aksonal dejenerasyon ve sinir sisteminin işlevsel bozukluklarıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Cortes-Figueiredo ve ark., 2024; Nicola ve ark., 2024). Normal yaşlanmayla birlikte gelişen beyin atrofisine kıyasla, MS'te 5 kat daha fazla beyin atrofisi görülmektedir (Miller ve ark., 2002). MS'te gri madde demiyelinizasyonu ve nöronal kayıp hastalığın en erken dönemlerinde dahi

görülebilmektedir ve bu durum kalıcı sakatlık ile bilişsel disfonksiyonlara yol açabilmektedir (Ghione ve ark., 2018; Noteboom ve ark., 2023).

MS'te gri madde atrofisi beyin genelinde tek tip değildir ve bazı bölgeler atrofiye diğerlerinden daha hassastır (Preziosa ve ark, 2017; Steenwijk ve ark., 2016). RRMS'te limbik sistem, temporal korteks ve derin gri madde yapıları erken dönemde atrofiye uğramaktadır (Audoin *ve* ark., 2010; Eshaghi ve ark., 2018a). Çalışmamızda RRMS hastalarındaki derin gri madde yapılarından olan thalamus, nuc. caudatus ve nuc. lentiformis'te zamanla meydana gelen atrofik değişiklikler incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireyler incelendiğinde yaş değişkeni için median değeri (Median, 25-75.) hasta grubunda 33,50 (25,75-38,00); kontrol grubunda ise 38,00 (29,75-40,00) olarak bulunmuştur (Tablo 4.1). MS hastalarında gri madde hacim kaybının incelendiği bir çalışmada, katılımcıların yaş ortalaması hasta grubu için 38,32±8,74; kontrol grubu için 32,88±6,87 bulunarak istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Eshaghi ve ark., 2018b). Benzer şekilde RRMS hastalarında thalamus hacimlerinin incelendiği başka bir çalışmada da yaş ortalaması hasta grubu için 34,22±7,23; kontrol grubu için 41,44±8,06 olarak bulunmuştur (Ramezani ve ark. 2023). MS'in en sık 20-40 yaş aralığında teşhis edildiği göz önüne alındığında literatürdeki çalışmaların yaş aralığı ile bizim çalışmamızda yaş aralığı da uyum göstermiştir. Cinsiyet değişkenine göre çalışmamızın hasta grubunda 16 erkek (%32) ve 34 kadın (%68); sağlıklı kontrol grubunda ise 18 erkek (%36) ve 32 kadın (%64) yer almıştır (Tablo 4.1). MS hastalığının erkeklere oranla kadınlarda daha fazla görüldüğünü ortaya koyan araştırmalar ile çalışmamızdaki kadın-erkek dağılımından elde ettiğimiz veriler uyum göstermiştir (Kalnina ve ark., 2024; McGinley ve ark., 2021).

EDSS, MS hastalığında piramidal, serebral, serebellar, beyin sapı, duyusal, mesane, bağırsak ve visüel bozuklukların değerlendirildiği ve klinisyenlerce sıklıkla kullanılan bir ölçektir. EDSS ölçeğindeki değerlendirmelerde 0-4 arasındaki değerlerde daha çok kognitif (bilişsel) etkilenim kendini gösterirken, 4'ün üzerinde değerlerde kas iskelet sistemindeki etkilenim daha fazla görülmektedir (Sabanagic-Hajric ve ark., 2023). Çalışmamızda kognitif (bilişsel) fonksiyonlarla ilişkili olan gri madde yapıları ve corpus callosum'daki atrofiyi incelediğimiz için, EDSS değeri 4 ve aşağısında olan hastalar (EDSS 0-1.5 arasında olan 24 kişi (%48) hafif etkilenim, 2-4 arasında olan 26 kişi (%52) orta etkilenim) çalışmamıza dahil edilerek literatürdeki bilgiye uyum göstermiştir (Tablo 4.1). Literatüre bakıldığında MS hastalığının ilk 5 yılında daha belirgin olmakla birlikte, ilerleyen yıllarda prognozun daha kötüye gittiği gösterilmiştir (Lazzarotto ve ark., 2024; Mesaros ve ark., 2011). Çalışmamıza

hastalık süresi 0-5 yıl arasında olan 26 kişi (%52), 5-10 yıl arasında olan 24 kişi (%48) kişi dahil edilerek; semptomların daha belirgin olabileceği ilk 5 yıllık süreç ile sonrasındaki 5-10 yıllık süreçteki hastalar arasında gruplandırma yapılarak thalamus, nuclei basales ve corpus callosum yapılarındaki değişikliklerin incelenmesi hedeflenmiştir (Tablo 4.1, 4.9 ve 4.10).

Thalamus, hem çeşitli duyuların cortex cerebri'deki primer duyu merkezlerine iletilmesinde hem de cerebellum ve nuclei basales'ten gelen hareket ile ilgili impulsların cortex cerebri'nin motor bölgelerine iletilmesinde görevli bir merkezdir (Arıncı & Elhan, 2016; Ozan, 2014). MS'li hastalarda klinik semptomlardaki değişikliklerde thalamus'un önemli bir rolü bulunmaktadır. MS hastalarında, thalamus hacmi atrofiye bağlı olarak azalmaktadır (Nakamura ve ark., 2024, Ramezani ve ark., 2023). Çalışmamızda da hasta ve kontrol grubundaki bireylerin thalamus hacimlerini karşılaştırdığımızda, hasta grubunda sağ ve sol thalamus hacimleri daha düşük bulunmuş olup, istatiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.2). Bu durum RMMS hastalarında thalamus'un atrofiye uğradığını göstermektedir. Literatüre bakıldığında thalamus'un mikroyapısal dejenerasyonları ve atrofisi hızlı kognitif (bilişsel) gerilemeyle ilişkilendirilmiştir (Nicholson ve ark., 2023; Ramezani ve ark., 2023). Bunun yanı sıra yapılan başka çalışmalarda da MS'li hastalarda thalamus atrofisinin yorgunluk ve hareket bozuklukları ilişkili olabilecek yapısal ve fonksiyonel anormallikleri tetiklediği ortaya konulmuştur (Amin & Ontaneda, 2021; Barbi ve ark., 2022).

Çalışmamızda thalamus hacimlerinin 3 farklı zamanda elde edilen MR görüntülemelerindeki hacim değerleri de Tablo 4.4'te sunulmuş olup, sağ ve sol tarafta zaman ilerledikçe thalamus hacminin atrofisi meydana geldiği gösterilmiştir. Hasta grubunda 3 farklı zamanda elde edilen MR görüntülemelerindeki hacim değerlerinin çoklu karşılaştırılmasında 2-3. MRG ile 1-3. MRG sağ ve sol thalamus değerlerinde istatiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.8). 2-3. MRG sağ thalamus'ların %-Median olarak karşılaştırılmasında, -2,96 (-9,75 - -0,80) şeklinde bir düşüş; 1-3. MRG sağ thalamus'lar için de -5,68 (-17,15 - -2,32) şeklinde bir düşüş elde edilmiştir (Tablo 4.6). 2-3. MRG sol thalamus'lar için -2,58 (-10,36-0,00); 1-3. MRG sol thalamus'lar için de -5,49 (-18,25 - -1,15) şeklinde düşüş elde edilerek zaman ilerledikçe thalamus'larda meydana gelen yüzdelik değişim ve atrofi miktarı ortaya konulmuştur (Tablo 4.6). Thalamus atrofisi yıllar ilerledikçe gerçekleştiği için 2-3. MRG ile 1-3. MRG arasında istatiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmuştur. Ayrıca çalışmamızda hastalık süresi 0-5 yıl ve 5-10 yıl olarak

ayrılan iki grubun thalamus hacim değerleri de karşılaştırılmıştır. Hastalık süresi 0-5 yıl arasında olan kişilerde, 5-10 yıl arasında olan kişilere göre hacim değerleri yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturacak düzeyde değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.9). Bunun nedeninin hasta gruplarındaki bireylerin hacim değerlerinin birbirine yakın olması ve bireyler arasındaki talamik atrofinin farklı sürelerde seyredebileceğinden kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada thalamus'taki atrofinin RRMS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla 5 yıl boyunca farklı oranlarda meydana geldiğinin gösterilmesi bahsettiğimiz bu sonucu desteklemektedir (Tablo 4.9) (Elkady ve ark., 2019). MS'te beyin atrofisinin hastalık süresi ve MS subtipi ile ilişkisinin literatürde düşük olduğu bulunmuştur (Nakamura ve ark., 2022). Bu da atrofi paternlerinin, geleneksel hastalık önlemleri ile ayırt edilemeyen altta yatan farklı mekanizmaları yansıtabileceğini işaret etmektedir.

Talamik tutulumun, MS hastalarında minimal engellilik düzeyinin olduğu (EDSS skoru düşük) hastalığın ilk 5 yılında meydana geldiği bildirilmiştir (Davies ve ark., 2005; Henry ve ark., 2008). Thalamus'ta meydana gelen atrofinin progresyonunun hastalığın erken dönemlerinde belirgin olduğunu gösteren başka bir çalışma da bu durumun engelliliğin kötüleşmesiyle ilgili olmadığını ortaya koymuştur (Sepulcre ve ark., 2006). Çalışmamızda yer alan MS hastalarında engelliğin ölçütü olarak kullanılan EDSS skorları (0-1.5 ve 2-4) ile subkortikal alan hacimlerinin karşılaştırmasına bakıldığında, thalamus hacimlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızdan elde edilen verilerin aksine EDSS değeri arttıkça thalamus hacminde atrofiye bağlı olarak azalma olduğu ve bu 2 parametre arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Nabizadeh ve ark., 2024). Çalışmamızda EDSS değeri arttıkça thalamus hacimlerinde ve zamana bağlı olarak yüzdelik değerlerde azalma oluşmuştur, fakat istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde değildir (Tablo 4.11 ve 4.12). EDSS skorlarından bağımsız ve kişiye özgü bir atrofi paterni ile thalamus'ta zamanla hacim değerlerindeki yüzdelik değişimlerin meydana gelebileceği düşünülmüştür.

Nuclei basales, beyin hemisferlerinin derininde yer alan beş çift nucleus'tan oluşmuştur. Bunlar nuc. caudatus, nuc. lentiformis (putamen ve globus pallidus), substantia nigra ve nuc. subthalamicus'tur. Nuclei basales yapıları genel olarak motor hareketlerin koordinasyonunda rol oynayarak, kompleks motor hareketlerin düzenlenmesini sağlamaktadır (Arıncı & Elhan, 2016; Ozan, 2014). MS'te nuclei basales yapılarından olan nuc. caudatus ve nuc. lentiformis (putamen + globus pallidus) yapılarında atrofi meydana

gelebilmektedir (Akaishi ve ark., 2024; Preziosa ve ark., 2024; Tekin ve ark., 2024). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubuna ait nuclei basales yapıları olan nuc. caudatus ve nuc. lentiformis hacimlerini karşılaştırdığımızda, hasta grubunda sağ nuc. caudatus ve nuc. lentiformis ile sol nuc. lentiformis hacimleri daha düşük bulunmuş olup, istatiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.2). MS hastalarında nuclei basales yapılarında meydana gelen atrofi motor ve kognitif (bilişsel) gerileme ve bu gerilemenin hızıyla ilişkilendirilmiştir (Kampaite ve ark., 2024; Romanò ve ark., 2024). Putamen hacminin hastalığın ilk yıllarında hızlı bir şekilde azaldığı ve daha sonra bu azalmanın yavaşladığını belirten bir çalışmada, MS hastalığının başlangıç evresinin belirlenmesinde ve hastalığın ilerlemesinde bu yapıdaki atrofinin ölçülmesinin önemli olabileceği bildirilmiştir (Krämer ve ark., 2015). Başka bir çalışmada ise MS hastalığının klinik seyri ve tüm beyin beyaz ve gri madde hacimleri gibi faktörler kontrol edildiğinde nuc. caudatus ve globus pallidus atrofisinin hastanın yürüme fonksiyonuyla korele olduğu gösterilmiştir (Motl ve ark., 2015).

Çalışmamızda nuclei basales hacimlerinin 3 farklı zamanda elde edilen MR görüntülemelerindeki hacim değerleri incelendiğinde, sağ ve sol nuc. caudatus ve nuc. lentiformis yapılarında zamana bağlı atrofi olduğu ortaya koyulmuştur (Tablo 4.4). Hasta grubunda 3 farklı zamanda elde edilen MR görüntülemelerindeki hacim değerlerinin çoklu karşılaştırılmasında ise 2-3. MRG ile 1-3. MRG sağ ve sol nuc. caudatus ve nuc. lentiformis değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.8). Zamana bağlı yüzdelik azalışın %-Median olarak karşılaştırılmasında, 2-3. MRG sağ nuc. caudatus'larda -3,09 (-7,25-0,11), sağ nuc. lentiformis'lerde -1,78 (-9,71-3,01); 2-3. MRG sol nuc. caudatus'larda -2,71 (-5,92-1,11) ve sol nuc. lentiformis'lerde -1,42 (-3,96-0,90) düşüş olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.6). 1-3. MRG sağ nuc. caudatus'larda -5,64 (-10,91-2,98), sağ nuc. lentiformis'lerde -4,35 (-18,34-1,74); sol nuc. caudatus'larda -7,92 (-13,1-0,29) ve sol nuc. lentiformis'lerde -2,01 (-11,2-0,42) azalma bulunmuştur (Tablo 4.6). Beyindeki bu gri cevher yapılarındaki atrofinin MS şiddeti ve hastalık etkileriyle ilgili olduğu, özellikle de nuc. caudatus atrofisinin RRMS'teki klinik semptomları doğrudan etkilediği gösterilmiştir (Bermel ve ark., 2003).

RRMS'te gri madde atrofisinin hastalık süresi ve EDSS skoruyla negatif bir korelasyonu olduğu bildirilmiştir (Cao ve ark., 2021). Çalışmamızda nuc. caudatus ve nuc.

lentiformis yapılarının hacimleri, hastalık süresi 0-5 yıl ve 5-10 yıl olarak ayrılan iki grupta karşılaştırılmıştır. Ancak gruplar arası anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.9). Bunun nedeninin hasta gruplarındaki kişilerin hacim değerlerinin birbirine yakın olmasından ve hastalık süresi artsa dahi bireylerdeki hastalık seyrinin farklı olup, beyindeki morfolojik değişiklikleri de farklı sürelerde etkileyebileceğinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. EDSS skorları 0-1.5 ve 2-4 olan iki hasta grubu ile nuc. caudatus ve nuc. lentiformis hacimlerinin karşılaştırmasına bakıldığında sadece 1. MRG sol nuc. caudatus'ta anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.11). Ayrıca EDSS skorlarına göre ayrılan bu iki grubun sağ ve sol nuc. caudatus 1-2. MRG yüzdelik değişimleri ile sol nuc. caudatus 1-3. MRG yüzdelik değişimlerinde de anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.12). Bu fark EDSS skorunun nuc. caudatus atrofisi ve yüzdelik değişimleriyle ilişkisini ortaya koymaktadır.

Corpus callosum, sağ ve sol beyin yarımkürelerindeki (hemisfer) ilgili merkezleri birbirine bağlayan ve bir hemisfere ulaşan bilginin diğer hemisfere aktarılmasında görevli ve kalın miyelinli liflerden oluşmuş en büyük ve önemli yoldur. Corpus callosum yetişkin beyninde çoğunluğu miyelinli olan ve serebral hemisferler arasında iletişimden sorumlu 200 milyondan fazla aksondan oluşmaktadır (Mooshagian, 2008). Corpus callosum, 4 farklı bölümden oluşmaktadır. Bunlar; rostrum, genu, truncus ve splenium'dur (Arıncı & Elhan, 2016; Ozan, 2014). Corpus callosum atrofisi MS'in en bilinen özelliklerinden biridir. MS'te corpus callosum hem fokal lezyonlardan hem de Wallerian dejenerasyonundan önemli ölçüde etkilenmektedir (Evangelou ve ark., 2000; Mey ve ark., 2023). Corpus callosum atrofisinin ölçümü düşük engellilik düzeyi olan MS'li hastalarda dahi oldukça önemli bir biyobelirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda MS'te hem gri hem de beyaz cevher tutulumununun corpus callosum atrofisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Klawiter ve ark., 2015). Corpus callosum atrofisinin MS'in ilerlemesiyle arttığı ve yılda yaklaşık olarak %2 hacim kaybı olduğu ve bu durum da sağlıklı bireylerde gözlenen kayıptan 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Martola ve ark., 2007). Corpus callosum atrofisinin başlıca genu, truncus bölümünün posteriorunu ve splenium bölümünü etkilediği, hastalığın ilerleyişiyle birlikte söz konusu atrofinin postero-anterior bir gradyen izleyerek geliştiği bildirilmiştir (Degraeve ve ark., 2023; Petracca ve ark., 2020). Corpus callosum atrofisinin RRMS'li hastaların yaklaşık %20'lik kısmında görüldüğü bildirilmiştir (Degraeve ve ark., 2023).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda corpus callosum kalınlıklarını karşılaştırdığımızda, hasta grubundaki bireylerin corpus callosum'unda incelediğimiz genu, truncus, splenium kalınlıkları ile corpus callosum uzunluk ve indeks değerlerinin kontrol grubundaki bireylere göre daha düşük olduğu ortaya koyulmuştur (Tablo 4.3). Genu, splenium ve corpus callosum indeks değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.3). Corpus callosum indeksinin düşük çıkması corpus callosum atrofisine işaret etmektedir. Bu sonuçlar atrofinin, genu ve splenium daha çok meydana geldiğini de göstermektedir. CC'nin lifleri topografik bir organizasyon göstererek beynin sağ ve sol hemisferlerinde bağlantı sağlar. Rostrum ve genu'yu oluşturan lifler sağ-sol frontal lobların ön bölümlerini; truncus'u oluşturan lifler sağ-sol frontal lobların arka bölümleri, parietal ve temporal lobların üst bölümlerini; splenium'u oluşturan lifler sağ-sol oksipial lobların ön bölümlerini birbirine bağlarlar (Yıldırım, 2018). Genu atrofisi, yürüyüş zorluğu, dengesizlik, el becerilerinde azalma ve spastisite gibi motor problemler ile hafıza kaybı, konsantrasyon zorluğu ve bilişsel problemlere yol açabilir (Marchesi ve ark., 2022). Yapılan çalışmalarda genu ve splenium bölümlerinin daha çok atrofiye uğradığı ve kognitif (bilişsel) disfonksiyonların başlıca bu bölgedeki atrofi nedeniyle ortaya çıktığı tespit edilmiştir (Caligiuri ve ark., 2014; Huang ve ark., 2019). MS'te corpus callosum atrofisinin bilişsel fonksiyonlarda azalmaya, dikkat eksikliğine, bilgi işleme hızında azalmaya, görsel hafıza ve konuşma akıcılığında disfonksiyona neden olduğu bildirilmiştir (Degraeve ve ark., 2023). Çalışmamızda corpus callosum ölçümlerinin 3 farklı zamanda elde edilen MRG'deki değerleri incelendiğinde genu bölümünün 3. MRG'si dışında zamanla tüm değerlerde atrofi meydana gelmiştir (Tablo 4.5). Genu bölümündeki artışın literatürde de yer aldığı üzere, semptomatik tedavilerin remiyelinizasyon mekanizmasını tetiklenmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Demir ve ark., 2022; Shepherd ve ark., 2017).

Hasta grubunda 3 farklı zamanda elde edilen MR görüntülemelerindeki corpus callosum ölçümlerinin çoklu karşılaştırılmasında, 2-3. MRG ile 1-3. MRG corpus callosum'un truncus bölümünde istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.8). Diğer corpus callosum ölçüm değerlerinde de zamana bağlı bir azalış söz konusudur, fakat istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak düzeyde değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.8). Corpus callosum'da zamana bağlı yüzdelik azalışın %-Median olarak karşılaştırılmasında, corpus callosum'un truncus bölümü 2-3. MRG'de -2,51 (-12,11-14,83), 1-3. MRG'de -4,17 (-15,20-8,02) şeklinde düşüş elde edilmiştir (Tablo 4.7). Corpus

callosum'un truncus bölümünde zamana bağlı atrofinin diğer bölümlere göre daha belirgin olmasının truncus bölümünün atrofiye daha duyarlı olmasından ve daha çok etkilenmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda corpus callosum kalınlık ölçümleri hastalık süresi 0-5 yıl ve 5-10 yıl olarak ayrılan iki grupta karşılaştırılmıştır. Corpus callosum'un truncus, splenium bölümlerinin kalınlık ölçüm değerleri ile uzunluk ve indeks değerlerinde hastalık süresi 5-10 yıl arası olanlarda genel olarak daha düşük değerde çıksa da anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). 1. ve 2. MRG'deki genu değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.10). Bu durum genu bölümünün hastalık süresi ilerledikçe atrofiye daha fazla uğradığını göstermektedir. Oligodendrositlerin myelin kılıf oluşum mekanizması ve hemisferler arası iletişim corpus callosum'un anterior bölgesi olan genu bölümünde gerçekleşmektedir (Loprinzi ve ark., 2020). Bu nedenle MS'te görülen demiyelinizasyon sonucunda hemisferler arasındaki bağlantının bozulması ve buna bağlı olarak da öğrenme ve kognitif (bilişsel) fonksiyonlarda kayıp meydana gelmektedir. Ayrıca genu bölgesindeki demiyelinizasyonun meydana gelmesi ilgili bölgede atrofinin görülmesine yol açan faktörlerden biridir (Han ve ark., 2017; Shimizu ve ark., 2023).

EDSS skorları 0-1.5 ve 2-4 olan iki hasta grubu ile corpus callosum ölçüm değerlerinin karşılaştırmasına bakıldığında, sadece 1. MRG splenium'da anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.13). Ayrıca EDSS skorlarına göre ayrılan bu iki grubun MRG'lerdeki corpus callosum değerlerinin yüzdelik değişimlerine bakıldığında, anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.14). MS'li hastaların engellilik düzeyini ifade eden EDSS skorları ile corpus callosum hacmi arasında anlamlı bir ilişki ve korelasyon ortaya konulmuştur (Nabizadeh ve ark., 2024). İlgili literatür bulgularımızı bu anlamda desteklemektedir.

Çalışmamızda subkortikal alanlardan olan thalamus ve nuclei basales yapıları ile corpus callosum kalınlık ölçüm değerlerinin zamanla yüzdelik değişimleri ile EDSS ve hastalık süresi parametreleriyle olan korelasyonu incelendiğinde; hastalık süresiyle yüzdelik değişimler arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.15). Sağ nuc. caudatus 1-2. MRG yüzde değişimi ve sağ nuc. caudatus 1-3 MRG yüzde değişimi ile EDSS skoru arasında pozitif-orta düzeyde bir korelasyon ($p<0,05$, $r<0,6$); sol nuc. caudatus 1-2. MRG yüzde değişimi, sol nuc. caudatus 1-3 MRG yüzde değişimi ve corpus callosum'un

truncus bölgesi 1-2. MRG yüzde değişimi ile EDSS skoru arasında zayıf bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$, $r<0,4$). Hastaların EDSS skoru arttıkça zamanla nuc. caudatus ve corpus callosum'un truncus bölgesindeki atrofiden kaynaklı yüzdelik azalmanın da arttığı sonucuna varılmıştır. RRMS'li hastalardaki klinik ilerleyişin ve kognitif (bilişsel) bozulmaların incelendiği bir çalışmada, EDSS skoru ile nuc. caudatus hacmi arasında negatif bir korelasyonun varlığı bildirilmiştir (Kania ve ark., 2024). Literatürdeki veriler ile çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da paralellik göstermektedir. Literatürden farklı olarak çalışmamızda thalamus, nuclei basales ve corpus callosum yapılarında meydana gelen atrofinin zamanla ne kadar yüzdelik değişime uğrayarak atrofiye gittiğini tespit ettik. Bu bağlamda MS hastalığının prognozu ve olası terapötik yaklaşımların oluşturulmasına katkı sağlanabileceği düşünülmektedir.

**Sınırlılıklar**

Çalışmamızın nispeten küçük bir örneklem boyutuyla yapılması çalışmamızın sınırlılıklarından biridir. Çalışmadaki dışlama kriterleri, herhangi bir kraniyal patolojisi veya demiyelinizan belirtileri olan hastaların yanı sıra MS ile karıştırılabilecek neoplastik, dejeneratif veya vasküler durumları olan hastaları çalışma dışı bırakarak hem örneklem büyüklüğünü azaltmış hem de karşılaştırılacak faktörleri sınırlamıştır. Bir diğer sınırlılık ise, katılımcıların bilgilerinin hastane kayıt sisteminden elde edilmiş olması ve çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle katılımcılara bilişsel değerlendirme yapılamamış olmasıdır. Son olarak, çalışmaya hasta grubunda RRMS tanısı olan hastalar, kontrol grubunda ise herhangi bir kraniyal patolojisi olmayan bireyler dahil edilmiştir; hastane kayıtları dışında bir hastalık varsa bu durum sonuçları etkileyebilir.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MS'te nuclei basales, thalamus ve corpus callosum atrofisi hastalığın erken döneminde ortaya çıkmaktadır ve hastalık boyunca devam etmektedir. Bu yapılarda meydana gelen atrofi, klinik engelliliğin ve kognitif (bilişsel) gerileme ve bozulmanın güçlü etmenleri olduğundan, bu alanlarda ne zaman daha fazla atrofi bekleneceğini anlamak önemlidir.

RRMS tanılı kişilerin MR görüntülerinden corpus callosum kalınlık, thalamus ve nuclei basales hacimlerini ölçüp, zamanla meydana gelen atrofi miktarını yüzdesel olarak sunduğumuz çalışmamızda ulaştığımız sonuçlar aşağıda yer almaktadır.

- **Thalamus:** RRMS hastalarında kontrol grubuna kıyasla thalamus hacminde anlamlı bir azalma elde edilmiştir. 3 farklı zamanda çekilen MRG'de thalamus'un atrofi yüzdesinde zamanla artma gözlemlenmiştir. Thalamus, duyusal ve motor sinyallerin işlenmesi, hafıza, öğrenme ve duygusal işlevler gibi birçok önemli beyin fonksiyonunda rol oynamaktadır. RRMS hastaların bu fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini bu bulgunun olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir.
- **Nuclei Basales**: RRMS hastalarında nuc. caudatus ve nuc. lentiformis hacimlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha küçük olduğu bulunmuştur. Hastaların farklı zamanda çekilen 3 MRG'si değerlendirildiğinde nuc. caudatus ve nuc. lentiformis hacimlerinin atrofi yüzdesinde zamanla artma gerçekleşmiştir. Nuc. caudatus ve nuc. lentiformis hacimlerinde zamana bağlı gelişen atrofinin hastaların kognitif (bilişsel) fonksiyonları (hafıza, öğrenme, dikkat) ve motor fonksiyonları (hareket hızı, koordinasyon) ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.
- **Corpus Callosum**: RRMS hastalarında corpus callosum'un sağlıklı kontrol grubuna kıyasla atrofiye uğradığı sonucuna varılmıştır. Hastaların 3 farklı yıla ait MRG değerlendirmesinde de corpus callosum'un genu, splenium ve truncus bölümlerinin hacimlerinde zamanla azalma olduğu ve atrofi yüzdesinde artma olduğu bulunmuştur. Corpus callosum, beynin iki yarım küresini birbirine bağlayan ve iletişimi sağlayan bir yapıdır. Corpus callosum atrofisinin, RRMS'in beynin iki yarım küresi arasındaki iletişimi etkileyebileceğini ve kognitif (bilişsel) fonksiyonları (hafıza, öğrenme, dikkat) ve motor fonksiyonları (hareket hızı, koordinasyon) ve

duygusal fonksiyonları (depresyon, anksiyete) etkileyip, problemlere yol açabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamız, RRMS'in thalamus, nuclei basales ve corpus callosum üzerindeki etkisinin daha detaylı olarak anlaşılmasına katkı sağlamıştır. Bu yapılarda zamanla meydana gelen atrofinin zamanda yüzdelik değerlerinin hesaplanıp, MRG'deki değerlerin birbirine oranlanarak sonuçların elde edilmesi çalışmamızın özgünlüğünü oluşturmuştur ve bu bağlamda da literatüre katkı sağlandığını düşünmekteyiz. Ölçüm yapılan parametrelerdeki etkilenim yüzdesini oransal olarak ifade ederek ölçmenin, MS hastalarının takibinde volumetrik bir data seti ve ileride yapılacak çalışmalara ön hazırlık niteliği oluşturabileceği düşünülmektedir. MS hastalığının prognozunun izlenmesinde ve klinik semptomlarının nedenlerinin belirlenmesinde subkortikal yapılara ait hacimsel değişiklikler ve corpus callosum'da zamanla meydana gelecek değişikliklerin niceliksel olarak ifade edilmesinde volBrain yazılımının kullanılmasının önerilmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler doğrultusunda gelecekteki çalışmalara zemin olması için aşağıdaki öneriler sunulmaktadır:

1. **Beyaz cevher yapılarının incelenmesi**: Subkortikal alan hacimleri ve corpus callosum ölçümlerine ek olarak, diffüzyon tensör görüntüleme (DTI) gibi teknikler kullanılarak, beyaz madde traktlarının incelenmesi ve zamana bağlı yüzdelik değişimlerinin kaydedilmesi MS'in beyin üzerindeki etkisini daha detaylı olarak anlaşılmasına katkı sağlayabilir.
2. **Beyin fonksiyonları ile ilişkinin incelenmesi**: Fonksiyonel MRG, elektroensefalografi (EEG) ve magnetoensefalografi gibi teknikler kullanılarak nuclei basales, thalamus ve corpus callosum gibi yapıların ölçümlerinin beyin fonksiyonları ile ilişkisi araştırılabilir. Bu sayede, MS'in kognitif (bilişsel), duygusal ve motor fonksiyonlar üzerindeki etkisi daha net bir şekilde anlaşılabilir.
3. **Longitudinal çalışmalar**: Periyodik olarak belirli bir zamanda hastaların uzun süreli takip edildiği longitudinal çalışmalar, nuclei basales, thalamus ve corpus callosum yapılarının ölçümlerinin zaman içinde nasıl değiştiğini ve bu değişimlerin hastalığın ilerleyişi ve prognozu ile nasıl bir ilişkisi olduğunu belirlemede önemli rol oynayabilir.

4. **Yapay zeka ve makine öğrenimi**: Yapay zeka ve makine öğrenimi algoritmaları, subkortikal alan hacimleri ve corpus callosum ölçümlerini kullanarak ve atrofinin zamana bağlı yüzdelik değişimlerini sunarak MS tanısı, prognoz ve tedaviye yanıtın tahmininde kullanılabilir. Yapay zekayla ilgili bu alanda günümüzde çalışmalar bulunmaktadır ve gelecekte MS'in tedavisinde önemli bir yeri olabilir.
5. **Klinik uygulama**: Bu çalışmadan elde edilen veriler, MS hastalarının prognozunu belirlemek ve tedavi planı oluşturmak için kullanılabilir. volBrain yazılımı ile beyin yapılarının hacminin otomatik ölçümü kliniklerde daha sıklıkla yapılabilir ve MS'in klinik seyrinin ve kognitif (bilişsel) fonksiyonlara etkisini ölçmede kullanılabilir.

# 7. KAYNAKLAR


Absinta, M., Lassmann, H., & Trapp, B. D. (2020). Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 33(3), 277–285. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000818.

Afrasiabifar, A., Karami, F., & Najafi Doulatabad, S. (2018). Comparing the effect of Cawthorne-Cooksey and Frenkel exercises on balance in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clinica Rehabilitation*, 32(1), 57–65. https://doi.org/10.1177/0269215517714592

Akaishi, T., Fujimori, J., & Nakashima, I. (2024). Basal Ganglia Atrophy and Impaired Cognitive Processing Speed in Multiple Sclerosis. *Cureus*, 16(1), e52603. https://doi.org/10.7759/cureus.52603

Alito, A., Fontana, J. M., Franzini Tibaldeo, E., Verme, F., Piterà, P., Miller, E., Cremascoli, R., … Capodaglio, P. (2024). Whole-Body Cryostimulation in Multiple Sclerosis: A Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine.* 13, 2003. https://doi.org/10.3390/jcm13072003

Amin, M., & Ontaneda, D. (2021). Thalamic Injury and Cognition in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 11, 623914. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.623914

Arıncı, K., Elhan, A. (2016). *Anatomi 2. Cilt* (6. Baskı), Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

Audoin, B., Zaaraoui, W., Reuter, F., Rico, A., Malikova, I., Confort-Gouny, S., … Ranjeva, J. P. (2010). Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, neurosurgery, and psychiatry, 81(6), 690–695. https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.188748

Barbi, C., Pizzini, F. B., Tamburin, S., Martini, A., Pedrinolla, A., Laginestra, F. G., … Venturelli, M. (2022). Brain Structural and Functional Alterations in Multiple Sclerosis-Related Fatigue: A Systematic Review. *Neurology International*, 14(2), 506–535. https://doi.org/10.3390/neurolint14020042

Barkhane, Z., Elmadi, J., Satish Kumar, L., Pugalenthi, L. S., Ahmad, M., & Reddy, S. (2022). Multiple Sclerosis and Autoimmunity: A Veiled Relationship. *Cureus*, 14(4), e24294. https://doi.org/10.7759/cureus.24294

Baumann, M., Grams, A., Djurdjevic, T., Wendel, E. M., Lechner, C., Behring, B., Blaschek, A., Diepold, K., Eisenkölbl, A., Fluss, J., Karenfort, M., Koch, J., Konuşkan, B., Leiz, S., Merkenschlager, A., Pohl, D., Schimmel, M., Thiels, C., Kornek, B., Schanda, K., … Rostásy, K. (2018). MRI of the first event in pediatric acquired demyelinating syndromes with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Journal of neurology*, *265*(4), 845–855. https://doi.org/10.1007/s00415-018-8781-3

Beckmann, Y., Uzunköprü, C., (2021). *Multipl Skleroz* (1. Baskı), Ankara: EMA Tıp Kitabevi.

Bermel, R. A., Innus, M. D., Tjoa, C. W., & Bakshi, R. (2003). Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study. *Neuroreport*, 14(3), 335–339. https://doi.org/10.1097/00001756-200303030-00008

Braune, S., Bluemich, S., Bruns, C., Dirks, P., Hoffmann, J., Heer, Y., … NTD Study Group (2023). The natural history of primary progressive multiple sclerosis: insights from the German NeuroTransData registry. *BMC Neurology*, 23(1), 258. https://doi.org/10.1186/s12883-023-03273-9.

Briggs, F. B., Acuna, B., Shen, L., Ramsay, P., Quach, H., Bernstein, A., … Barcellos, L. F. (2014). Smoking and risk of multiple sclerosis: evidence of modification by NAT1 variants. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 25(4), 605–614. https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000089.

Broos, J. Y., van der Burgt, R. T. M., Konings, J., Rijnsburger, M., Werz, O., de Vries, H. E., Giera, M., & Kooij, G. (2024). Arachidonic acid-derived lipid mediators in multiple sclerosis pathogenesis: fueling or dampening disease progression?. *Journal of Neuroinflammation*, 21(1), 21. https://doi.org/10.1186/s12974-023-02981-w

Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V., & Thompson, A. J. (2014). Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83(11), 1022–1024. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768

Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F., & Miller, D. H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet (London, England)*, 389(10076), 1336–1346. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X

Bruscolini, A., Sacchetti, M., La Cava, M., Gharbiya, M., Ralli, M., Lambiase, A., … Greco, A. (2018). Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders- An update. *Autoimmunity Reviews*, 17(3), 195–200. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.001

Butzkueven, H., Ponsonby, A. L., Stein, M. S., Lucas, R. M., Mason, D., Broadley, S., … PREVANZ Investigators (2024). Vitamin D did not reduce multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome. *Brain: A Journal of Neurology*, 147(4), 1206–1215. https://doi.org/10.1093/brain/awad409

Buzzard, K. A., Broadley, S. A., & Butzkueven, H. (2012). What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis?. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(10), 12665–12709. https://doi.org/10.3390/ijms131012665.

Calabrese, M., Preziosa, P., Scalfari, A., Colato, E., Marastoni, D., Absinta, M., … Magliozzi, R. (2024). Determinants and Biomarkers of Progression Independent of Relapses in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 10.1002/ana.26913. Advance online publication. https://doi.org/10.1002/ana.26913

Caligiuri, M. E., Barone, S., Cherubini, A., Augimeri, A., Chiriaco, C., Trotta, M., … Quattrone, A. (2014). The relationship between regional microstructural abnormalities of the corpus callosum and physical and cognitive disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *NeuroImage. Clinical*, *7*, 28–33. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.11.008

Calvi, A., Mendelsohn, Z., Hamed, W., Chard, D., Tur, C., Stutters, J., … Prados, F. (2024). Treatment reduces the incidence of newly appearing multiple sclerosis lesions evolving into chronic active, slowly expanding lesions: A retrospective analysis. *European Journal of Neurology*, 31(1), e16092. https://doi.org/10.1111/ene.16092.

Cao, Y., Diao, W., Tian, F., Zhang, F., He, L., Long, X., … Jia, Z. (2021). Gray Matter Atrophy in the Cortico-Striatal-Thalamic Network and Sensorimotor Network in Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neuropsychology Review*, 31(4), 703–720. https://doi.org/10.1007/s11065-021-09479-3

Cerdán Cerdá, A., Toschi, N., Treaba, C. A., Barletta, V., Herranz, E., Mehndiratta, A., … De Santis, S. (2024). A translational MRI approach to validate acute axonal damage detection as an early event in multiple sclerosis. *eLife*, 13, e79169. https://doi.org/10.7554/eLife.79169.

Chavarria, V., Espinosa-Ramírez, G., Sotelo, J., Flores-Rivera, J., Anguiano, O., Hernández, A. C., … Pineda, B. (2023). Conversion Predictors of Clinically Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis in Mexican

Patients: A Prospective Study. *Archives of Medical Research*, 54(5), 102843. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102843.

Confavreux, C., & Vukusic, S. (2014). The clinical course of multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*, 122, 343–369. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00014-5.

Cortese, M., Riise, T., Bjørnevik, K., Bhan, A., Farbu, E., Grytten, N., … Myhr, K. M. (2016). Preclinical disease activity in multiple sclerosis: A prospective study of cognitive performance prior to first symptom. *Annals of Neurology*, 80(4), 616–624. https://doi.org/10.1002/ana.24769.

Cortes-Figueiredo, F., Asseyer, S., Chien, C., Zimmermann, H. G., Ruprecht, K., Schmitz-Hübsch, T., … Morais, V. A. (2024). CD4+ T cell mitochondrial genotype in Multiple Sclerosis: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Scientific Reports*, 14(1), 7507. https://doi.org/10.1038/s41598-024-57592-z

Cree, B. A. C., Arnold, D. L., Chataway, J., Chitnis, T., Fox, R. J., Pozo Ramajo, A., … Lassmann, H. (2021). Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology*, 97(8), 378–388. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012323.

Damasceno, A., Moraes, A. S., Farias, A., Damasceno, B. P., dos Santos, L. M., & Cendes, F. (2015). Disruption of melatonin circadian rhythm production is related to multiple sclerosis severity: A preliminary study. *Journal of the Neurological Sciences*, 353(1-2), 166–168. https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.03.040.

Davies, G. R., Altmann, D. R., Rashid, W., Chard, D. T., Griffin, C. M., Barker, G. J., … Miller, D. H. (2005). Emergence of thalamic magnetization transfer ratio abnormality in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 11(3), 276–281. https://doi.org/10.1191/1352458505ms1166oa.

Degraeve, B., Sequeira, H., Mecheri, H., & Lenne, B. (2023). Corpus callosum damage to account for cognitive, affective, and social-cognitive dysfunctions in multiple sclerosis: A model of callosal disconnection syndrome?. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 29(2), 160–168. https://doi.org/10.1177/13524585221091067

Dekker, I., & Wattjes, M. P. (2017). Brain and Spinal Cord MR Imaging Features in Multiple Sclerosis and Variants. *Neuroimaging clinics of North America*, *27*(2), 205–227. https://doi.org/10.1016/j.nic.2016.12.002.

Demir, A., Eren, F., Yılmaz, SE., İslamoğlu, N. (2022). The Relationship Between Structural Measurements of the Corpus Callosum and Disability in Patients with Multiple Sclerosis. *Genel Tıp Derg*. 32(4):433-8.

Dunn, S. E., Gunde, E., & Lee, H. (2015). Sex-Based Differences in Multiple Sclerosis (MS): Part II: Rising Incidence of Multiple Sclerosis in Women and the Vulnerability of Men to Progression of this Disease. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 26, 57–86. https://doi.org/10.1007/7854_2015_370.

Efendi, H., Karabudak, R., Kantarci, O., & Siva, A. (2015). Understanding multiple sclerosis better in 2014 – Environmental factors, remyelination, diagnostic techniques, treatment decisions and the future focus of multiple sclerosis treatment. *European Neurological Review*, 10(2), 148-156. https://doi.org/10.17925/enr.2015.10.02.148.

Ehler, J., Blechinger, S., Rommer, P. S., Koball, S., Mitzner, S., Hartung, H. P., … Zettl, U. K. (2017). Treatment of the First Acute Relapse Following Therapeutic Plasma Exchange in Formerly Glucocorticosteroid-Unresponsive Multiple Sclerosis Patients-A Multicenter Study to Evaluate

Glucocorticosteroid Responsiveness. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1749. https://doi.org/10.3390/ijms18081749.

Elkady, A. M., Cobzas, D., Sun, H., Seres, P., Blevins, G., & Wilman, A. H. (2019). Five year iron changes in relapsing-remitting multiple sclerosis deep gray matter compared to healthy controls. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 33, 107–115. https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.028

Elkjaer, M. L., Hartebrodt, A., Oubounyt, M., Weber, A., Vitved, L., Reynolds, R., … Illes, Z. (2024). Single-Cell Multi-Omics Map of Cell Type-Specific Mechanistic Drivers of Multiple Sclerosis Lesions. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 11(3), e200213. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200213.

Eshaghi, A., Marinescu, R. V., Young, A. L., Firth, N. C., Prados, F., Jorge Cardoso, M., … Ciccarelli, O. (2018a). Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 141(6), 1665–1677. https://doi.org/10.1093/brain/awy088

Eshaghi, A., Prados, F., Brownlee, W. J., Altmann, D. R., Tur, C., Cardoso, M. J., … Ciccarelli, O. (2018b). Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 83(2), 210-222. https://doi.org/10.1002/ana.25145

Eskandarieh, S., Heydarpour, P., Minagar, A., Pourmand, S., & Sahraian, M. A. (2016). Multiple Sclerosis Epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, *46*(3), 209–221. https://doi.org/10.1159/000444019.

Evangelou, N., Konz, D., Esiri, M. M., Smith, S., Palace, J., & Matthews, P. M. (2000). Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 (Pt 9), 1845–1849. https://doi.org/10.1093/brain/123.9.1845).

Evans, C., Beland, S. G., Kulaga, S., Wolfson, C., Kingwell, E., Marriott, J., … Marrie, R. A. (2013). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. *Neuroepidemiology*, 40(3), 195–210. https://doi.org/10.1159/000342779

Fenu, G., Lorefice, L., Frau, F., Coghe, G. C., Marrosu, M. G., & Cocco, E. (2015). Induction and escalation therapies in multiple sclerosis. *Anti-inflammatory & Anti-allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 14(1), 26–34. https://doi.org/10.2174/1871523014666150504122220

Fuh-Ngwa, V., Charlesworth, J. C., Zhou, Y., van der Mei, I., Melton, P. E., Broadley, S. A., … Taylor, B. V. (2023). The association between disability progression, relapses, and treatment in early relapse onset MS: an observational, multi-centre, longitudinal cohort study. *Scientific Reports*, 13(1), 11584. https://doi.org/10.1038/s41598-023-38415-z.

Gay F. (2007). Bacterial toxins and Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 262(1-2), 105–112. https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.07.002.

Ghione, E., Bergsland, N., Dwyer, M. G., Hagemeier, J., Jakimovski, D., Paunkoski, I., … Zivadinov, R. (2018). Brain atrophy is associated with disability progression in patients with MS followed in a clinical routine. *American Journal of Neuroradiology*, 39(12), 2237–2242. https://doi.org/10.3174/ajnr.A5876

Giovannoni, G., Ford, H. L., Schmierer, K., Middleton, R., Stennett, A. M., Pomeroy, I., … Straukiene, A. (2024). MS care: integrating advanced therapies and holistic management. *Frontiers in Neurology*, 14, 1286122. https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1286122

Goyne, C. E., Fair, A. E., Sumowski, P. E., & Graves, J. S. (2024). The Impact of Aging on Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 24(4), 83–93. https://doi.org/10.1007/s11910-024-01333-2.

Granziera, C., Wuerfel, J., Barkhof, F., Calabrese, M., De Stefano, N., Enzinger, C., … MAGNIMS Study Group (2021). Quantitative magnetic resonance imaging towards clinical application in multiple sclerosis. Brain: a journal of neurology, 144(5), 1296–1311. https://doi.org/10.1093/brain/awab029.

Gross, C. C., Schulte-Mecklenbeck, A., Steinberg, O. V., Wirth, T., Lauks, S., Bittner, S., … German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS) (2024). Multiple sclerosis endophenotypes identified by high-dimensional blood signatures are associated with distinct disease trajectories. *Science Translational Medicine*, 16(740), eade8560. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ade8560.

Haki, M., Al-Biati, H. A., Al-Tameemi, Z. S., Ali, I. S., & Al-Hussaniy, H. A. (2024). Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine*, 103(8), e37297. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000037297

Halabchi, F., Alizadeh, Z., Sahraian, M. A., & Abolhasani, M. (2017). Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurology*, 17(1), 185. https://doi.org/10.1186/s12883-017-0960-9

Han, X. M., Tian, H. J., Han, Z., Zhang, C., Liu, Y., Gu, J. B., … Cao, X. (2017). Correlation between white matter damage and gray matter lesions in multiple sclerosis patients. *Neural Regeneration Research*, 12(5), 787–794. https://doi.org/10.4103/1673-5374.206650

Hedström, A. K., Hillert, J., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2014). Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurology*, 71(3), 300–305. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5858.

Hendriks, J., Mutsaerts, H. J., Joules, R., Peña-Nogales, Ó., Rodrigues, P. R., Wolz, R., … Schrantee, A. (2024). A systematic review of (semi-)automatic quality control of T1-weighted MRI scans. *Neuroradiology*, 66(1), 31–42. https://doi.org/10.1007/s00234-023-03256-0.

Henry, R. G., Shieh, M., Okuda, D. T., Evangelista, A., Gorno-Tempini, M. L., & Pelletier, D. (2008). Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(11), 1236–1244. https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.134825.

Hosseiny, M., Newsome, S. D., & Yousem, D. M. (2020). Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists. AJNR. *American Journal of Neuroradiology*, 41(9), 1542–1549. https://doi.org/10.3174/ajnr.A6649.

Hou, Y., Jia, Y., & Hou, J. (2018). Natural Course of Clinically Isolated Syndrome: A Longitudinal Analysis Using a Markov Model. *Scientific Reports*, 8(1), 10857. https://doi.org/10.1038/s41598-018-29206-y

Huang, S. Y., Fan, Q., Machado, N., Eloyan, A., Bireley, J. D., Russo, A. W., … Klawiter, E. C. (2019). Corpus callosum axon diameter relates to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6(5), 882–892. https://doi.org/10.1002/acn3.760

Huda, S., Whittam, D., Bhojak, M., Chamberlain, J., Noonan, C., & Jacob, A. (2019). Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clinical Medicine (London, England)*, 19(2), 169–176. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-2-169

Inglese, M., & Petracca, M. (2018). MRI in multiple sclerosis: clinical and research update. *Current Opinion in Neurology*, 31(3), 249–255. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000559

Jelcic, I., Al Nimer, F., Wang, J., Lentsch, V., Planas, R., Jelcic, I., … Martin, R. (2018). Memory B Cells Activate Brain-Homing, Autoreactive $CD4^+$ T Cells in Multiple Sclerosis. *Cell*, 175(1), 85–100.e23. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.011.

Kaisey, M., & Solomon, A. J. (2024). Multiple Sclerosis Diagnostic Delay and Misdiagnosis. *Neurologic Clinics*, 42(1), 1–13. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2023.07.001

Kalnina, J., Trapina, I., Sjakste, N., & Paramonova, N. (2024). Clinical characteristics and dynamics of disability progression in a cohort of patients with multiple sclerosis in Latvians. *Neurological sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 10.1007/s10072-024-07404-z. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s10072-024-07404-z

Kampaite, A., Gustafsson, R., York, E. N., Foley, P., MacDougall, N. J. J., Bastin, M. E., … Meijboom, R. (2024). Brain connectivity changes underlying depression and fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis:A systematic review. *PloS One*, 19(3), e0299634. https://doi.org/10.371/journal.pone.0299

Kania, K., Pawlak, M. A., Forycka, M., Wiłkość-Dębczyńska, M., Michalak, S., Łukaszewska, A., … Kalinowska-Łyszczarz, A. (2024). Predicting clinical progression and cognitive decline in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 6-year follow-up study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 10.5603/pjnns.97714. Advance online publication. https://doi.org/10.5603/pjnns.97714

Klawiter, E. C., Ceccarelli, A., Arora, A., Jackson, J., Bakshi, S., Kim, G., … Neema, M. (2015). Corpus callosum atrophy correlates with gray matter atrophy in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 25(1), 62–67. https://doi.org/10.1111/jon.12124

Klotz, L., Antel, J., & Kuhlmann, T. (2023). Inflammation in multiple sclerosis: consequences for remyelination and disease progression. *Nature Reviews. Neurology*, 19(5), 305–320. https://doi.org/10.1038/s41582-023-00801-6.

Krämer, J., Meuth, S. G., Tenberge, J. G., Schiffler, P., Wiendl, H., & Deppe, M. (2015). Early and Degressive Putamen Atrophy in Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10), 23195–23209. https://doi.org/10.3390/ijms161023195

Kurtzke J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1452. https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444.

Lassmann H. (2018). Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(3), a028936. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936.

Lassmann H. (2019). Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 9, 3116. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03116.

Lassmann, H., van Horssen, J., & Mahad, D. (2012). Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. Nature reviews. Neurology, 8(11), 647–656. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.168

Lazzarotto, A., Hamzaoui, M., Tonietto, M., Dubessy, A. L., Khalil, M., Pirpamer, L., … MAGNIMS Study Group (2024). Time is myelin: early cortical myelin repair prevents atrophy and clinical progression in multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, awae024. Advance online publication. https://doi.org/10.1093/brain/awae024

Lee, C. Y., & Chan, K. H. (2024). Personalized Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Pharmaceutics*, 16(1), 120. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010120.

Loprinzi, P. D., Harper, J., & Ikuta, T. (2020). The effects of aerobic exercise on corpus callosum integrity: systematic review. *The Physician and Sportsmedicine*, 48(4), 400–406. https://doi.org/10.1080/00913847.2020.1758545

Lucas, R. M., Ponsonby, A. L., Dear, K., Valery, P. C., Pender, M. P., Taylor, B. V., … McMichael, A. J. (2011). Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*, 76(6), 540–548. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820af93d.

Luchetti, S., Fransen, N. L., van Eden, C. G., Ramaglia, V., Mason, M., & Huitinga, I. (2018). Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathologica*, 135(4), 511–528. https://doi.org/10.1007/s00401-018-1818-y.

Luchicchi, A., Muñoz-Gonzalez, G., Halperin, S. T., Strijbis, E., van Dijk, L. H. M., Foutiadou, C., ... Schenk, G. J. (2024). Micro-diffusely abnormal white matter: An early multiple sclerosis lesion phase with intensified myelin blistering. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 10.1002/acn3.52015. Advance online publication. https://doi.org/10.1002/acn3.52015

Macaron, G., & Ontaneda, D. (2019). Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*, 7(3), 56. https://doi.org/10.3390/biomedicines7030056.

Maida, E., & Lavorgna, L. (2023). Multiple Sclerosis: Diagnosis, Management, and Future Opportunities. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14), 4558. https://doi.org/10.3390/jcm12144558.

Manjón, J. V., & Coupé, P. (2016). volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Frontiers in Neuroinformatics*, *10*, 30. https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030.

Marchesi, O., Bonacchi, R., Valsasina, P., Preziosa, P., Pagani, E., Cacciaguerra, L., Meani, A., Conti, L., Mistri, D., Rocca, M. A., & Filippi, M. (2022). Functional and structural MRI correlates of executive functions in multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 28(5), 742–756. https://doi.org/10.1177/13524585211033184

Martola, J., Stawiarz, L., Fredrikson, S., Hillert, J., Bergström, J., Flodmark, O., & Kristoffersen Wiberg, M. (2007). Progression of non-age-related callosal brain atrophy in multiple sclerosis: a 9-year longitudinal MRI study representing four decades of disease development. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(4), 375–380. https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.106690

McGinley, M. P., Goldschmidt, C. H., & Rae-Grant, A. D. (2021). Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*, 325(8), 765–779. https://doi.org/10.1001/jama.2020.26858

Mesaros, S., Rocca, M. A., Pagani, E., Sormani, M. P., Petrolini, M., Comi, G., & Filippi, M. (2011). Thalamic damage predicts the evolution of primary-progressive multiple sclerosis at 5 years. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 32(6), 1016–1020. https://doi.org/10.3174/ajnr.A2430

Mey, G. M., Mahajan, K. R., & DeSilva, T. M. (2023). Neurodegeneration in multiple sclerosis. *WIREs Mechanisms of Disease*, 15(1), e1583. https://doi.org/10.1002/wsbm.1583

Miller, D. H., Barkhof, F., Frank, J. A., Parker, G. J. M., & Thompson, A. J. (2002). Measurement of atrophy in multiple sclerosis: Pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*, 125(8), 1676–1695. https://doi.org/10.1093/brain/awf177

Mooshagian E. (2008). Anatomy of the corpus callosum reveals its function. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of The Society for Neuroscience*, 28(7), 1535–1536. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5426-07.2008

Motl, R. W., Hubbard, E. A., Sreekumar, N., Wetter, N. C., Sutton, B. P., Pilutti, L. A., … Benedict, R. H. (2015). Pallidal and caudate volumes correlate with walking function in multiple sclerosis. *Journal of The Neurological Sciences*, 354(1-2), 33–36. https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.04.041

Moura, J., Granziera, C., Marta, M., & Silva, A. M. (2024). Emerging imaging markers in radiologically isolated syndrome: implications for earlier treatment initiation. *Neurological Sciences : Official Journal of The Italian Neurological Society and of The Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 10.1007/s10072-024-07402-1. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s10072-024-07402-1.

Nabizadeh, F., Zafari, R., Mohamadi, M., Maleki, T., Fallahi, M. S., & Rafiei, N. (2024). MRI features and disability in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuroradiology = Journal de Neuroradiologie*, 51(1), 24–37. https://doi.org/10.1016/j.neurad.2023.11.007

Nakamura, K., Mokliatchouk, O., Arnold, D. L., Yousry, T. A., Kappos, L., Richert, N., … Fisher, E. (2022). Effects of Dimethyl Fumarate on Brain Atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Pooled Analysis Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies. *Frontiers in Neurology*, 13, 809273. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.809273

Nakamura, K., Sun, Z., Hara-Cleaver, C., Bodhinathan, K., & Avila, R. L. (2024). Natalizumab reduces loss of gray matter and thalamic volume in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A post hoc analysis from the randomized, placebo-controlled AFFIRM trial. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13524585241235055. Advance online publication. https://doi.org/10.1177/13524585241235055

Napier, M. D., Poole, C., Satten, G. A., Ashley-Koch, A., Marrie, R. A., & Williamson, D. M. (2016). Heavy metals, organic solvents, and multiple sclerosis: An exploratory look at gene-environment interactions. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 71(1), 26–34. https://doi.org/10.1080/19338244.2014.937381.

Netter, F. H. (2020). *İnsan Anatomisi Atlası* (7. Baskı), Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

Nicholson, S., Russo, A. W., Brewer, K., Bien, H., Tobyne, S. M., Eloyan, A., & Klawiter, E. C. (2023). The effect of ibudilast on thalamic volume in progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 29(14), 1819–1830. https://doi.org/10.1177/13524585231204710

Nicola, M. A., Attaai, A. H., Abdel-Raheem, M. H., Mohammed, A. F., & Abu-Elhassan, Y. F. (2024). Neuroprotective effects of rutin against cuprizone-induced multiple sclerosis in mice. *Inflammopharmacology*, 10.1007/s10787-024-01442-x. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s10787-024-01442-x

Noteboom, S., van Nederpelt, D. R., Bajrami, A., Moraal, B., Caan, M. W. A., Barkhof, F., … Schoonheim, M. M. (2023). Feasibility of detecting atrophy relevant for disability and cognition in multiple sclerosis using 3D-FLAIR. *Journal of Neurology*, 270(11), 5201–5210. https://doi.org/10.1007/s00415-023-11870-4

Olsson, T., Barcellos, L. F., & Alfredsson, L. (2017). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, 13(1), 25–36. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.187

Ozan H. (2014). *Premium Ozan Anatomi* (3. Baskı), Ankara: Klinisyen Tıp Kitabevleri.

Packer, D., Fresenko, E. E., & Harrington, E. P. (2023). Remyelination in animal models of multiple sclerosis: finding the elusive grail of regeneration. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 16, 1207007. https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1207007.

Pereira, C. M. A., Castiglione, M., & Kasawara, K. T. (2017). Effects of physiotherapy treatment for urinary incontinence in patient with multiple sclerosis. *Journal of Physical Therapy Science*, 29(7), 1259–1263. https://doi.org/10.1589/jpts.28.1259

Peterson, L. K., & Fujinami, R. S. (2007). Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 184(1-2), 37–44. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.11.015.

Petracca, M., Schiavi, S., Battocchio, M., El Mendili, M. M., Fleysher, L., Daducci, A., & Inglese, M. (2020). Streamline density and lesion volume reveal a postero-anterior gradient of corpus callosum damage in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 27(6), 1076–1082. https://doi.org/10.1111/ene.14214

Pilutti, L. A., Platta, M. E., Motl, R. W., & Latimer-Cheung, A. E. (2014). The safety of exercise training in multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 343(1-2), 3–7. https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.016.

Portaccio, E., Bellinvia, A., Fonderico, M., Pastò, L., Razzolini, L., Totaro, R., … Amato, M. P. (2022). Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain: A Journal of Neurology*, 145(8), 2796–2805. https://doi.org/10.1093/brain/awac111.

Pozzilli, C., Pugliatti, M., Vermersch, P., Grigoriadis, N., Alkhawajah, M., Airas, L., & Oreja-Guevara, C. (2023). Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: A position paper. *European Journal of Neurology*, 30(1), 9–21. https://doi.org/10.1111/ene.15593.

Preziosa, P., Pagani, E., Meani, A., Storelli, L., Margoni, M., Yudin, Y., … Filippi, M. (2024). Chronic Active Lesions and Larger Choroid Plexus Explain Cognition and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 11(2), e200205. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200205

Preziosa, P., Pagani, E., Mesaros, S., Riccitelli, G. C., Dackovic, J., Drulovic, J., … Rocca, M. A. (2017). Progression of regional atrophy in the left hemisphere contributes to clinical and cognitive deterioration in multiple sclerosis: A 5-year study. *Human Brain Mapping*, 38(11), 5648–5665. https://doi.org/10.1002/hbm.23755

Ramezani, N., Davanian, F., Naghavi, S., Riahi, R., Zandieh, G., Danesh-Mobarhan, S., … Adibi, I. (2023). Thalamic asymmetry in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 77, 104853. https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104853

Repovic P. (2019). Management of Multiple Sclerosis Relapses. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(3), 655–669. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000739.

Rice, C. M., Cottrell, D., Wilkins, A., & Scolding, N. J. (2013). Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *Journal of Neurology, Neurosurgery*, And Psychiatry, 84(10), 1100–1106. https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304140.

Rocca, M. A., Margoni, M., Battaglini, M., Eshaghi, A., Iliff, J., Pagani, E., … Filippi, M. (2023). Emerging Perspectives on MRI Application in Multiple Sclerosis: Moving from Pathophysiology to Clinical Practice. *Radiology*, 307(5), e221512. https://doi.org/10.1148/radiol.221512.

Romanò, F., Valsasina, P., Pagani, E., De Simone, A., Parolin, E., Filippi, M., & Rocca, M. A. (2024). Structural and functional correlates of disability, motor and cognitive performances in multiple sclerosis: Focus on the globus pallidus. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 86, 105576. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105576

Sabanagic-Hajric, S., Memic-Serdarevic, A., Sulejmanpasic, G., Salihovic-Besirovic, D., Kurtovic, A., Bajramagic, N., & Mehmedika-Suljic, E. (2023). Cognitive Imapirment in Multiple Sclerosis: Relation to Dysability, Duration and Type of Disease. *Materia Socio-medica*, 35(1), 23–27. https://doi.org/10.5455/msm.2023.35.23-27

Salama, S., Khan, M., Levy, M., & Izbudak, I. (2019). Radiological characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. *Multiple sclerosis and related disorders*, *29*, 15–22. https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.021

Scalfari, A., Neuhaus, A., Daumer, M., Muraro, P. A., & Ebers, G. C. (2014). Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(1), 67–75. https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304333.

Schumacher, G. A., Beebe, G., Kibler, R. F., Kurland, L. T., Kurtzke JF, McDowell, F. … Willmon, T. L. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* ;122: 552-568. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x

Sepulcre, J., Sastre-Garriga, J., Cercignani, M., Ingle, G. T., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (2006). Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Archives of Neurology*, 63(8), 1175–1180. https://doi.org/10.1001/archneur.63.8.1175

Shahmohammadi, S., Doosti, R., Shahmohammadi, A., Mohammadianinejad, S. E., Sahraian, M. A., Azimi, A. R., … Naser Moghadasi, A. (2019). Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 27, 350–363. https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.11.008

Sharif, K., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2018). The role of dietary sodium in autoimmune diseases: The salty truth. *Autoimmunity Reviews*, 17(11), 1069–1073. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.007.

Shepherd, T. M., Kirov, I. I., Charlson, E., Bruno, M., Babb, J., Sodickson, D. K., & Ben-Eliezer, N. (2017). New rapid, accurate T2 quantification detects pathology in normal-appearing brain regions of relapsing-remitting MS patients. *NeuroImage. Clinical*, 14, 363–370. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.029

Shimizu, T., Nayar, S. G., Swire, M., Jiang, Y., Grist, M., Kaller, M., … Richardson, W. D. (2023). Oligodendrocyte dynamics dictate cognitive performance outcomes of working memory training in mice. *Nature Communications*, 14(1), 6499. https://doi.org/10.1038/s41467-023-42293-4

Silva, B. D., Viero, F. T., Rodrigues, P., & Trevisan, G. (2024). Nitric oxide involvement in the disability and active disease of multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Nitric oxide: Biology and Chemistry*, 145, 8–20. https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.01.006

Singh, A. V., Khare, M., Gade, W. N., & Zamboni, P. (2012). Theranostic implications of nanotechnology in multiple sclerosis: a future perspective. *Autoimmune Diseases*, 2012, 160830. https://doi.org/10.1155/2012/160830.

Steenwijk, M. D., Geurts, J. J., Daams, M., Tijms, B. M., Wink, A. M., Balk, L. J., … Pouwels, P. J. (2016). Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(Pt 1), 115–126. https://doi.org/10.1093/brain/awv337

Sundqvist, E., Sundström, P., Lindén, M., Hedström, A. K., Aloisi, F., Hillert, J., … Olsson, T. (2012). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes and Immunity*, 13(1), 14–20. https://doi.org/10.1038/gene.2011.42.

Tao, R., Qin, C., Chen, M., Yu, H. H., Wu, L. J., Bu, B. T., & Tian, D. S. (2020). Unilateral cerebral cortical encephalitis with epilepsy: a possible special phenotype of MOG antibody-associated disorders. The International journal of neuroscience, 130(11), 1161–1165. https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1720676

Tarlinton, R. E., Khaibullin, T., Granatov, E., Martynova, E., Rizvanov, A., & Khaiboullina, S. (2019). The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 303. https://doi.org/10.3390/ijms20020303.

Tekin, A., Rende, B., Efendi, H., Destan Bünül, S., Çakır, Ö., Çolak, T., & Balcı, S. (2024) Volumetric and Asymmetric Index Analysis of Subcortical Structures in Multiple Sclerosis Patients: A Retrospective Study Using volBrain Software. *Cureus* 16(3): e55799. https://doi:10.7759/cureus.55799

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., … Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162–173. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

Tintore, M., Vidal-Jordana, A., & Sastre-Garriga, J. (2019). Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. *Nature reviews. Neurology*, 15(1), 53–58. https://doi.org/10.1038/s41582-018-0082-z

Torres-Costoso, A., Martínez-Vizcaíno, V., Reina-Gutiérrez, S., Álvarez-Bueno, C., Guzmán-Pavón, M. J., Pozuelo-Carrascosa, D. P., … Cavero-Redondo, I. (2022). Effect of Exercise on Fatigue in Multiple Sclerosis: A Network Meta-analysis Comparing Different Types of Exercise. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 103(5), 970–987.e18. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.08.008

Türk Börü, Ü., Duman, A., Kulualp, A. Ş., Güler, N., Taşdemir, M., Yılmaz, Ü., … Bölük, C. (2018). Multiple sclerosis prevalence study: The comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey. *Medicine*, 97(42), e12856. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012856.

Ungureanu, A., de Seze, J., Ahle, G., & Sellal, F. (2018). Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Revue Neurologique*, 174(10), 675–679. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.01.378

Wildner, P., Stasiołek, M., & Matysiak, M. (2020). Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 37, 101452. https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101452

Willingham, T. B., McCully, K., & Backus, D. (2023). Skeletal Muscle Dysfunction in People With Multiple Sclerosis: A Physiological Target for Improving Physical Function and Mobility. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 104(4), 694–706. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.10.009.

Wootla, B., Eriguchi, M., & Rodriguez, M. (2012). Is multiple sclerosis an autoimmune disease?. *Autoimmune Diseases*, 2012, 969657. https://doi.org/10.1155/2012/969657.

Wynford-Thomas, R., Jacob, A., & Tomassini, V. (2019). Neurological update: MOG antibody disease. *Journal of Neurology*, 266(5), 1280-1286. https://doi.org/10.1007/s00415-018-9122-2.

Yıldırım, M. (2016). Temel Nöroanatomi 1 Cilt (3. Baskı), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Zhang, L. J., Tian, D. C., Yang, L., Shi, K., Liu, Y., Wang, Y., & Shi, F. D. (2023). White matter disease derived from vascular and demyelinating origins. *Stroke and Vascular Neurology*, svn-2023-002791. Advance online publication. https://doi.org/10.1136/svn-2023-002791

Zißler, J., Rothhammer, V., & Linnerbauer, M. (2024). Gut-Brain Interactions and Their Impact on Astrocytes in the Context of Multiple Sclerosis and Beyond. *Cells*, 13(6), 497. https://doi.org/10.3390/cells13060497.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

| **Kişisel Bilgiler** | |
|---|---|
| **Adı Soyadı** | Buket RENDE |
| **Eğitim Bilgileri (Tarih Sırasına Göre)** | **Lisans**: Marmara Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon (2011-2015)<br>**Yüksek Lisans**: Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Anatomi Programı (2017-2019)<br>**Doktora**: Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Anatomi Programı (2020-Devam ediyor) |
| **Mesleki Deneyim/ İşyeri Bilgileri** | -**Fizyoterapist**/Ümmü Kumru Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi, 2015-2020<br>-**Öğretim Görevlisi**/Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Avrupa Meslek Yüksekokulu, Fizyoterapi Programı, 2020-Devam ediyor |
| **Yabancı Dil Bilgileri** | İngilizce-B2 |
| **Üye Olduğu Mesleki / Sosyal Kuruluşlar** | - |
| **Bilimsel Etkinlikler** | |
| **Makaleler*** | Tekin, A., **Rende, B**., Efendi, H., Destan Bünül, S., Çakır, Ö., Çolak, T., Balcı, S. (2024) Volumetric and Asymmetric Index Analysis of Subcortical Structures in Multiple Sclerosis Patients: A Retrospective Study Using volBrain Software. *Cureus* 16(3): e55799. doi:10.7759/cureus.55799. E-SCI İndeks.<br><br>Tekin, A., **Rende, B**. (2024). Sağlık Alanlarındaki Üniversite Öğrencilerinin Anatomi Dersine Yönelik Tutumlarının Sınav Kaygısı Üzerine Etkisi. *Acta Medica Nicomedia*. 7(1). 23-29. TR Dizin. |
| **Projeler** | - |
| **Bildiriler** | **Buket Rende**, Ayla Tekin. Anatomi Dersine Yönelik Tutumun Sınav Kaygısı Üzerine Etkisi (23.12.2023-24.12.2023), 14t$^{h}$ International Medicine And Health Sciences Researches Congress. Sözlü Tam Metin Bildiri.<br><br>**Buket Rende**, Ayla Tekin. Comparison of Anthropometric Measurements of Lower Extremitieis in Ambulatory and Nonambulatory Children with Cerebral Palsy. (18.09.2021-19.09.2021), Uluslararası Sağlık Alanları Kongresi. Sözlü Özet Bildiri.<br><br>**Buket Rende**, Ayla Tekin. Comparison Of The Anatomical Measurements Of Articulatio Coxaes Of Children With Walking And Non-Walking Cerebral Palsy. (18.09.2021-19.09.2021), Uluslararası Sağlık Alanları Kongresi. Sözlü Özet Bildiri. |
| **Ödüller** | - |
| **Diğer** | - |

## EKLER

## EK-1: Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 28.11.2022-E.327283

**T.C.**
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**
**Tıp Fakültesi Dekanlığı**

Sayı : E-80418770-020-327283
Konu : Etik kurul başvurunuz hk.

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayla TEKİN ORHA

GOKAEK-2022/19.13 **Dr. Öğr. Üyesi Ayla TEKİN ORHA** sorumluluğunda yürütülmesi planlanan **2022/321** proje numaralı "Multiple Sklerozlu Hastaların MR Görüntülerinde Zamana Karşı Corpus Callosum'un Kalınlık Ölçümü ile Thalamus ve Nuclei Basales'in Hacim Ölçümlerii ve Birbirine Oranlarının Değerlendirilmesi" başlıklı proje değerlendirilmiş, Olgu Rapor Formu'nun (ORF) aşağıdaki şekilde düzeltilerek kullanılması koşuluyla uygun bulunmuştur. (*) Olgu Rapor Formu hazırlanırken aşağıdaki konulara dikkat edilerek düzeltilmelidir. Hasta adı, kimlik no, dosya no gibi gönüllünün kimliğine işaret eden bilgiler Olgu Rapor Formu'ndan çıkarılmalı yalnızca Hasta Kodu yer almalıdır. Kimlik bilgileri yalnızca araştırmacıların ulaşacağı şekilde kodlanmalı ve bu kod sadece araştırmacıların ulaşacağı şekilde gizlenmelidir.

**KARAR: ORF'NİN YUKARIDAKİ ŞEKİLDE KULLANILMASI KOŞULUYLA KABUL, PROJENİN YÜRÜTÜLMESİ UYGUNDUR.**

Projenizin yürütülmesi uygun bulunmuştur, çoklu imza formu ekte sunulmaktadır. Araştırmaya Etik Kurul onay tarihinden sonra en geç 90 gün içinde başlamanız, (i) Başlayamadığınızda veya protokolde bildirdiğiniz hususlarda herhangi bir değişiklik yaptığınızda Değişiklik Bilgi Formu ile, (ii) Araştırmanızı onay aldığınız şekilde tamamladığınızda Sonuç Raporu ile Etik Kurul'a başvurmanız gerekmektedir.

**Prof.Dr. Nurettin Özgür DOĞAN**
**Kurul Başkanı**

EK :
Karar formu

Belge Doğrulama Adresi :https://turkiye.gov.tr/kocaeli-universitesi-ebys

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi 41380 Umuttepe / KOCAELİ
Tel:90 262 303 70 04 Faks:90 262 303 70 03
E-Posta :tipdek@kocaeli.edu.tr Elektronik Ağ :http://tip.kocaeli.edu.tr/
Kep Adresi: kocaeliuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Ayşegül Poyraz
Bilgisayar İşletmeni
Telefon No: 3037450

**EK-2: Olgu Rapor Formu**

# OLGU RAPOR FORMU

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hasta Kodu | | | |
| Cinsiyet | | | |
| Yaş | | | |
| MS tanı tarihi | | | |
| MS subtipi | | | |
| Kullandığı ilaçlar | | | |
| EDSS skoru | | | |
| Aile öyküsü | | | |
| **MRG ölçümleri** | **1. MRG** | **2. MRG** | **3. MRG** |
| Sağ thalamus hacmi | | | |
| Sol thalamus hacmi | | | |
| Sağ nuc. caudatus hacmi | | | |
| Sol nuc. caudatus hacmi | | | |
| Sağ nuc. lentiformis hacmi | | | |
| Sol nuc. lentiformis hacmi | | | |
| Corpus callosum genu kalınlığı | | | |
| Corpus callosum corpus kalınlığı | | | |
| Corpus callosum splenium kalınlığı | | | |
| Corpus callosum uzunluğu | | | |
| Corpus callosum indeksi | | | |

Tez, aşağıdaki denetimler yapılarak tamamlanmıştır.

- ☐ Kapak ve iç kapak sayfalarında BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA şeklinde elde edilen unvanlar yazıldı (Kapak sayfasına danışman adı yazılmamalıdır).
- ☐ Kapak sayfasına mezun olunan PROGRAMIN (Anabilim dalının değil) adı yazıldı.
- ☐ Tez kapağı sırt kısmına kılavuzda belirtilen şekilde ad, program, yıl yazıldı.
- ☐ Onay sayfası uygun şekilde hazırlandı (kazanılan unvanlar BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA olmalıdır) imzalatıldı (Enstitü Müdürü'nün imzası da gereklidir, imzaların aynı renk kalemle atılmasına dikkat edilmelidir).
- ☐ Dizinler kılavuzda belirtildiği gibi sıralandı.
- ☐ Ön sayfalara i, ii, iii şeklinde Romen rakamları konuldu.
- ☐ Sayfa numaraları kılavuzda belirtildiği şekilde konuldu.
- ☐ Sayfa düzeni kılavuzda belirtildiği şekilde yapıldı.
- ☐ Ana metin yazı boyutu 12 olacak biçimde yazıldı.
- ☐ Dipnot yazı boyutu 10 olacak şekilde yazıldı.
- ☐ Ana metin satır aralığı 1,5 olacak şekilde yazıldı.
- ☐ Kaynaklar alfabetik sıralamaya göre yazıldı.
- ☐ Kaynak gösterme ilkelerine ve yazım kurallarına uyuldu.
- ☐ Ekler kılavuzda belirtildiği gibi verildi.
- ☐ Lisansüstü eğitim sırasında yapmış olduğu yayınlar ve bildiriler eklendi.
- ☐ Teze ait intihal raporu eklendi.

..... / ..... / 20....  ..... / ..... / 20....

**Yazar**: Buket RENDE  **Danışman**: Dr. Öğr. Üyesi Ayla TEKİN ORHA