

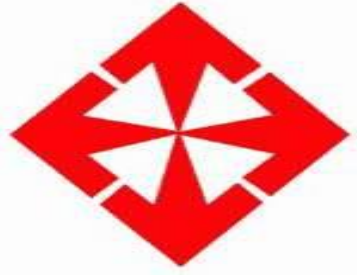
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ TANISINDA DİFÜZYON
TENSÖR GÖRÜNTÜLEME’NİN KONVANSİYONEL MRG’YE
KATKISI**

Araştırma Görevlisi: Dr. Gülay MAÇIN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2014



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ TANISINDA DİFÜZYON
TENSÖR GÖRÜNTÜLEME’NİN KONVANSİYONEL MRG’ YE
KATKISI**

Araştırma Görevlisi: Dr. Gülay MAÇİN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fuldem YILDIRIM DÖNMEZ

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No:13/43) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

ANKARA-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım üniversitemizin kurucu rektörü

Sn. Prof. Dr. Mehmet Haberal' a,

Rektörümüz **Sn. Prof. Dr. Ali Haberal'a**

Başkent Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı **Sn. Prof. Dr. Ahmet Muhteşem Ağildere' ye,**

Öğretim Üyelerimiz

Sn. Prof. Dr. Emin Alp Niron' a,

Sn. Prof. Dr. Mehmet Coşkun'a,

Sn. Prof. Dr. Fatih Boyvat' a,

Sn. Prof. Dr. Cüneyt Aytekin' e,

Sn. Prof. Dr. Nefise Çağla Tarhan' a

Sn. Prof. Dr. Nihal Uslu' ya,

Sn. Doç. Dr. Tülin Yıldırım' a,

Sn. Doç. Dr. Umut Özzyer' e,

Sn. Doç. Dr. Koray Hekimoğlu' na,

Sn. Yrd. Doç. Dr. Ali Harman' a,

Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Feride Kural' a,

Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Kemal Murat Haberal' a,

Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Hale Altunoğlu'na

Tez danışmanım **Sn. Doç. Dr. Fuldem Yıldırım Dönmez' e,**

Birlikte çalıştığım **araştırma görevlilerine,** radyoloji bölümü çalışanlarına ve destekleri için eşime, oğluma ve aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, difüzyon tensör görüntüleme ile multipl skleroz hastalarında plak, periplak ve normal görünen beyaz cevherdeki difüzyon anormalliklerinin FA ve ADC ölçümleri ile kantitatif olarak gösterilmesidir. Ayrıca MS hastalığının patofizyolojisini anlamada anizotropik difüzyonun, izotropik difüzyon ve konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemeye üstün olup olmadığının araştırılması, aktif ve kronik plakların belirlenmesinde, FA ve ADC ölçümlerinin yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Multipl skleroz tanısı ile takip edilen 54 hasta (yaş ortalaması 38 ± 12) ve 56 sağlıklı (yaş ortalaması 31 ± 7) kontrol grubuna beyin MR ve Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) incelemeleri yapıldı. MS hastalarında plak, periplak alan, plağın karşısındaki normal görünen beyaz cevher (PK-NGBC) ve normal görünen beyaz cevher (NGBC) alanlarından, kontrol grubunda ise normal beyaz cevher (NBC) alanından FA ve ADC ölçümleri yapıldı. MS hastalarında plakların ilaç tutulum paterni göz önünde bulundurularak; ilaç tutan plaklar aktif, ilaç tutmayanlar ise kronik plak olarak değerlendirildi. Aktif ve kronik plaklardan da FA ve ADC ölçümleri yapıldı. Ölçümler deneyimli bir radyolog tarafından yapıldı. MS hastalarında yapılan ölçümler kendi aralarında ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Anizotropinin derecesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en düşük değer plak düzeyinde saptanırken; periplak, PK-NGBC ve NGBC’de anizotropinin sırasıyla arttığı gözlemlenmiştir. Plak ve periplak düzeyinde ADC değeri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. PK-NGBC ile NGBC ADC değeri ile kontrol grubu ADC değeri ise belirgin farklı değildir. MS hastalarında plak ($p<0.01$), periplak ($p<0.001$), PK-NGBC ($p<0.01$) ve NGBC ($p=0,047$) FA değerleri ile kontrol grubu NBC FA değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi. Ayrıca plak ($p<0.01$) ve periplak ($p<0.01$) ADC değerleri ile kontrol grubu ADC değerleri arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi. Ancak PK-NGBC ($p=0,688$) ve NGBC ($p=0,719$) ADC değeri ile kontrol grubu ADC değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Aktif plak FA değeri kronik plak FA değerinden düşük, kronik plak FA değeri NBC FA değerinden düşük saptanmıştır. Ancak aktif plak ile kronik plak arasındaki FA değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,165$). Kronik plak

ADC değeri, aktif plaktan yüksek, aktif plak ADC değeri kontrol grubu ADC değerinden yüksek saptanmıştır. Aktif plak ile kronik plak arasındaki ADC değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark yoktur ($p=0,504$).

Normal görünen beyaz cevherden periplak beyaz cevhere ve plak düzeyine doğru olan anizotropideki progresif artış myelin hasarını bize göstermektedir. Çalışmamızda periplak alanda, plağa göre daha az ancak NGBC'e göre daha fazla gözlemllediğimiz anizotropide artış, beyaz cevher anormalliklerinin plağın dışına doğru da uzandığını göstermekte olup, konvansiyonel MRG'de normal görünen beyaz cevherin gerçekte normal olmadığı ve MS hastalığından etki lendiği anlaşılmaktadır. Ayrıca MS hastalarında beyaz cevher anormalliklerini değerlendirmede anizotropik ölçümlerin ADC ölçümlerine göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak MS hastalarında hastalık yükünün değerlendirilmesinde DTG'nin konvansiyonel MR ve Difüzyon MR'a göre daha faydalı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Multipl Skleroz, Difüzyon tensör görüntüleme, Fraksiyonel Anizotropi, Manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

The aim of this study was to quantitatively demonstrate the diffusion abnormalities of white matter that appear as plaque, peri-plaque and as normal with diffusion tensor imaging in multiple sclerosis patients through FA and ADC measurements. Furthermore, it was aimed to investigate whether anisotropic diffusion, isotropic diffusion, is superior to and conventional magnetic resonance imaging for understanding the pathophysiology of MS disease by FA and ADC measurements for determining the active and chronic plaques.

54 patients (mean age: 38 ± 12 years) followed-up with the diagnosis of multiple sclerosis and 56 healthy control group individuals (mean age 31 ± 7 years) underwent brain MR and Diffusion Tensor Imaging (DTI) examinations. FA and ADC measurements were made from the plaque, the peri-plaque area, the white matter contralateral to the plaque that appeared normal (CP-NAWM) and normally appearing white matter (NAWM) areas in MS patients and from the normal white matter (NWM) in the control group individuals. Taking into consideration the contrast enhancement pattern of the plaques in MS patients, the contrast enhancing plaques were evaluated as active and the non-enhancing plaques were evaluated as chronic plaques. FA and ADC measurements were made from both active and chronic plaques. The measurements were made by an experienced radiologist and were compared within MS patients and with the control group statistically.

When the degree of anisotropy was compared to the control group, the degree of plaques was found lowest. And it was observed to be increase in peri-plaque, CP-NAWM and NAWM, respectively. At the level of plaque and periplak ADC value was found to be higher than the control group. There was no significant difference between the ADC values of CP-NAWM and NAWM and the control group. It has been demonstrated that the difference between plaque ($p < 0.01$), peri-plaque ($p < 0.01$), CP-NAWM ($p < 0.01$) and NAWM ($p = 0.047$) FA values in MS patients and NWM FA values of the control group was significant. It has been demonstrated that the difference between the plaque ($p < 0.01$) and peri-plaque ($p < 0.01$) ADC values and the control group's ADC values was also statistically significant. However, the difference between CP-NAWM ($p = 0.688$) and NAWM ($p = 0.719$) ADC values and the control group's ADC values were determined not to be statistically significant. The active plaque FA value was found to be lower than the chronic plaque FA value, and the chronic plaque FA was found to be lower than the NWM FA value. However, the difference between the FA values of active plaque and chronic

plaque was not statistically significant ($p=0,165$). The chronic plaque ADC value was determined to be higher than that of the active plaque, and the active plaque ADC value was determined to be higher than the control group ADC value. The ADC value between the active plaque and the chronic plaque was not statistically significant ($p=0,504$).

The progressive increase in the anisotropy from normally appearing white matter to peri-plaque white matter and plaque level demonstrates the myelin damage. In our study, we observed that the increase in anisotropy we observed to be lower in the peri-plaque area than plaque, but higher than the NAWM demonstrates that the white matter abnormalities extend towards the plaque and through this way, the white matter that appears normal in conventional MRI is actually not normal, and is affected by MS disease. Furthermore, it has been determined that anisotropic measurements evaluate the white matter abnormalities in MS patients more sensitively than ADC measurements. Based on these results, it has been suggested that DTI will be more beneficial than conventional MRI and diffusion MRI for evaluating the disease burden in MS patients.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MS Tanımı ve Tarihçesi	2
2.2. MS Patofizyolojisi	2
2.2.1.MS Patolojisi	3
2.3. Etyoloji	5
2.4.Epidemiyoloji	7
2.5.Klinik	8
2.6.Tanı	11
2.6.1 MS’de Laboratuvar Bulguları	12
2.6.2 Elektroforez	13
2.6.3 MS Tanısında Uyarılmış Potansiyeller	13
2.7.Görüntüleme Yöntemleri	14
2.7.1.Bilgisayarlı Tomografi (BT) Görüntüleme	14
2.7.2. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme	14
2.7.3. İleri MR Uygulamaları	17
2.8 Tanı Kriterleri	18
2.9.Ayırıcı Tanı	23
2.10 Seyir	24
2.11.Prognoz	25
2.12 Multipl Skleroz Varyantları	26
2.13.Tedavi	27
2.14.MS hastalığında Difüzyon Görüntüleme	27
2.14.1. Difüzyon görüntüleme	27
2.14.2.Difüzyon Tensör Görüntüleme	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Hasta Seçimi	35

3.2.İstatistiksel Yöntemler.....	41
4. BULGULAR	42
5.TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	55
KAYNAKLAR.....	57
Ek1: Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle, literatürdeki benzer çalışmaların verilerinin tabloyla karşılaştırılmalı gösterilmesi.....	61
Ek 2: EDSS (Kurtzke’s Expanded Disability Status Scale, Kurtzke’nin Genişletilmiş Yetersizlik Durum Skalası)	62

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ADC	Apparent diffusion coefficient
AP	Aksiyon Potansiyeli
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Cho	Kolin
Cr	Kreatin
DTG	Difüzyon Tensör Görüntüleme
EPI	Ekoplanar görüntüleme
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FOV	Field of view
GFR	Glomerül Filtrasyon Hızı
İFN- β	İnterferon-beta
İFN- γ	İnterferon-gamma
Ig	İmmunglobulin
MBP	Myelin Bazik Protein
MCSF	Multiple Sclerosis Functional Composite
MR	Manyetik Rezonans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
MS	Multipl Skleroz
MT	Manyetizasyon Transfer
MTO	Manyetizasyon Transfer Oranı
NAA	N-asetil aspartat
NBC	Normal beyaz cevher
NGBC	Normal Görünen Beyaz Cevher
PASAT	Paced auditory serial addition test
PSS	Periferik Sinir Sistemi
PD	Proton Dansite
PK-	Plağın Karşısındaki
NGBC	Normal Görünen Beyaz Cevher
RA	Rölatif anizotropi

RF	Radyofrekans
ROI	Region of interest
SE	Spin Eko
SSS	Santral sinir sistemi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T	Tesla
TNF	Tümör Nekroz Faktör
9HPT	Nine Hole Pep Test
T25FW	25 adım yürüme süresi
VA	Oylum oranı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: MS hastalığının tipik MR görünümü.	15
Şekil 2: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme.	28
Şekil 3: Difüzyon görüntüleme	28
Şekil 4: Tensör matrisinin elipsoid şeklinde gösterimi.....	31
Şekil 5: İzotropik ve anizotropik difüzyon	32
Şekil 6: Difüzyon tensörün renk kodlu görüntüsü	33
Şekil 7: MS hastalarında FA ve ADC ölçümünün gösterimi.....	36
Şekil 8: MS hastalarında FA ve ADC ölçümünün gösterimi.....	37
Şekil 9: MS hastalarında FA ve ADC ölçümünün gösterimi.....	38
Şekil 10: MS lezyonlarının traktografi ile gösterilmesi.....	39
Şekil 11: MS lezyonlarının traktografi ile gösterilmesi.....	40
Şekil 12: MS lezyonlarının traktografi ile gösterilmesi.....	40
Şekil 13: MS lezyonlarının traktografi ile gösterilmesi.....	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: MS hastalığının patolojik alt tiplerinin özellikleri	5
Tablo 2: MS hastalığının başlangıç belirti yüzdeleri.....	8
Tablo 3: MS hastalığını düşündüren ve düşündürmeyen klinik bulgular.....	11
Tablo 4: MS BOS anormallikleri	12
Tablo 5: MS’de uyarılmış potansiyel testlerinin sensitivitesinin karşılaştırılması.....	14
Tablo 6: Schumacher Kriterleri (1965)	18
Tablo 7: Poser Kriterlerine Göre MS Sınıflaması (1983).....	20
Tablo 8: Revize Mc Donald Kriterleri (2010)	21
Tablo 9: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005 ve 2010, Swanton ve ark.2007)	22
Tablo 10: MS ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar.....	23
Tablo 11: MS hastaları ve kontrol grubunda ölçülen ortalama FA değerleri.....	42
Tablo 12: MS hastaları ve kontrol grubunda ölçülen ortalama FA değerlerinin grafiği	42
Tablo 13: MS hastalarında farklı lokalizasyonlarda ölçülen FA değerlerinin kendi aralarında ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılması	43
Tablo 14: MS hastaları ve kontrol grubunda ölçülen ortalama ADC değerleri.....	43
Tablo 15: MS hastaları ve kontrol grubunda ölçülen ortalama ADC değerlerinin grafiği..	44
Tablo 16: MS hastalarında farklı lokalizasyonlarda ölçülen ADC değerlerinin kendi aralarında ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılması	44
Tablo 17: MS hastaları NGBC ile kontrol grubu FA ve ADC ölçümlerinin ortalama ve p değerleri.....	45
Tablo 18: MS hastalarında aktif ve kronik plak FA ve ADC ölçümlerinin ortalama ve p değerleri.....	46

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl skleroz (MS), genç erişkin döneminde görülen santral sinir sistemi (SSS)'nin en sık inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. MS'in nedeni hala bilinmemekle beraber, genetik ve çevresel nedenlerin etkili olduğu gösterilmiştir. MS temel olarak myelin hasarına neden olarak çeşitli nörolojik klinik bulgularla kendini göstermektedir. Daha çok beyaz cevher tutulumu yapmakla beraber gri cevher, optik sinir, serebellum ve spinal kordda da tutulumu neden olmaktadır. MS patolojisinden ve klinik bozukluklardan temel olarak multifokal demiyelinizan plaklar sorumludur. Diğer beyaz cevher lezyonları da MS'i taklit edebileceğinden tanı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile birlikte konulur.

Manyetik rezonans görüntüleme, MS tanısında, hastalık aktivasyonunu ve progresyonunu gösterebilen en önemli görüntüleme yöntemidir. Ancak hastalığın morfolojik özelliklerini göstermede konvansiyonel MR sınırlı role sahiptir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) son zamanlarda MS'de kullanımı giderek artan ileri MR yöntemidir. DTG, konvansiyonel MR'dan farklı olarak beyin dokusundaki değişiklikleri kantitatif olarak objektif şekilde gösterebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, DTG ile MS hastalarında plak, periplak ve normal görünen beyaz cevherdeki difüzyon anormalliklerinin FA ve ADC ölçümleri ile kantitatif olarak gösterilmesi, MS hastalığının patofizyolojisini anlamada anizotropik difüzyonun, izotropik difüzyon ve konvansiyonel MR görüntülemeye üstünlüğünün olup olmadığının araştırılması ve aktif ve kronik plakların belirlenmesinde, FA ve ADC ölçümlerinin yerinin belirlenebilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MS Tanımı ve Tarihçesi

MS, genç erişkinlerde görülen, SSS' nin en sık kronik, inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır (1). SSS' de daha çok beyaz cevher tutulumu yapmakla beraber, korteks ve derin gri cevheri de etkileyen, fokal demiyelinizan plaklarla karakterize, genellikle atak ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Etyolojisi net olmamakla birlikte çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülen, genç erişkinlerde en sık özürllülük yapan nörolojik hastalık olarak kabul edilmektedir (2).

MS, ilk kez 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Charcot, hastalığı spastik parapleji, ataksi, dizatri, intansiyonel tremor ve oküler anormalliklerden oluşan klinik bulgularla tanımlanmıştır. Ayrıca Charcot, postmortem çalışmalarda, beyinde plakları tariflemiştir ve inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir (3,4). 1868'de J. C. Morris ilk vakayı tanımlamış ve S.Weir Mitchell hastalığın patolojik tanımını yapmıştır (5). 1946'da Mc Alpine hastalığın enfeksiyon sonrası meydana gelen immün reaksiyon sonucu geliştiğini savunmuştur. 1965'te Schumacher ilk kez MS tanı kriterlerini belirlemiştir. 1980'li yıllarda da immünoşüpresif ajanlar tedavide kullanılmaya başlanmıştır. 1990'lı yıllarda IFN- β (İnterferon- β) profilaktik tedavide kullanılmaya başlanmıştır (6,7). MS, günümüzde dünyada yaklaşık 2,5 milyon bireyin etkilendiği yaygın bir hastalık haline gelmiştir (8).

2.2. MS Patofizyolojisi

MS'in belirti ve bulguları SSS' de meydana gelen demiyelinizasyona bağlıdır. Normal myelinize aksonlar ile demiyelinize aksonların fizyolojik özelliklerinin karşılaştırılması MS'in belirti ve klinik özelliklerini anlamada yardımcıdır.

Myelin, aksonların çevresini katlar halinde saran yapıdır. Myelin kılıf, periferik sinir sisteminde Schwann hücreleri, SSS'inde ise oligodendrositler tarafından yapılmaktadır. Beyaz cevherin ana elemanı myelindir. Myelinin %40'ı su, kuru kitlesinin %70-85'i yağ ve daha az kısmı (%15-30) ise proteinlerden oluşmaktadır. Myelin, aksonları kılıf şeklinde sararak elektrik uyarıları için izolasyon görevi görmektedir. Myelin kılıflar, akson boyunca 1-3 mm'de bir Ranvier boğumlarında kesilir. Aksiyon potansiyeli (AP) Ranvier boğumlarında yayılarak, bir sonraki boğumda yeni bir AP oluşturmak üzere akson boyunca ilerler. AP'nin bu şekilde ilerlemesine 'saltolu ya da atlamalı yayılım' denir ve sinir iletiminin 5-7 kat daha hızlı olması sağlar (9).

MS' de bağışıklık sistemi saldırısının ana hedefi oligodentrositlerdir. Bu saldırı sonucu oligodentrositlerde miyelin kılıf kaybı ile demiyelinizasyon meydana gelmektedir. Demiyelinizasyon akson akımının izolasyonunu ortadan kaldırarak akımı kesintiye uğratar ve bu MS'deki birçok klinik ve laboratuvar bulgularının oluşmasına neden olur.

Parsiyel demiyelinize aksonlar, ortam ısının artmasına bağlı membran yüklenimindeki azalmaya karşı koyamaz ve vücut sıcaklığının arttığı durumlarda klinikte kötüleşmeye neden olur.

2.2.1.MS Patolojisi

MS patolojisinde sırayla; inflamasyon, demiyelinizasyon, remiyelinizasyon, reaktif gliosis ve aksonal hasar sorumludur (10). Buna bağlı olarak MS'in en belirgin patolojik bulgusu aksonların kısmen korunduğu belirgin demiyelinizasyon içeren serebral veya spinal plaklardır.

Makrofaj ve mikroglia gibi MHC-II sunucu hücreler, T hücrelerine proteolipid protein, miyelin basic protein (MBP), miyelin oligodendrosit glikoprotein gibi bazı miyelin antijenlerini sunmaktadır. T lenfositler, miyelindeki antijenlere karşı aktive olur. Aktive olan T lenfositler kan beyin bariyerini geçer. Th1 hücrelerinden TNF- α (Tümör nekrozis faktör- alfa), IFN- γ (interferon gama) gibi sitokinlerin salınımını uyarır. Ayrıca astrosit ve lökositlerin kemokin salgılamasını, endotelial hücrelerinin adhezyon moleküllerini salınımını uyarır. Vasküler adhezyon molekülleri, T hücrelerinin serebrovasküler endotele yapışmasını sağlarken; matriks metalloproteaz gibi enzimler de ekstrasellüler matriksteki kollajen ve fibronektini parçalayarak hücrelerin kan-beyin bariyerinden geçmesini sağlamaktadır (11). Böylece T hücreleri, kan beyin bariyerindeki endotelle etkileşime girer. Proinflamatuvar sitokinler mikrogial hücreler ve makrofajlardan nitrik oksit (NO) salınımını uyarırlar. NO, kan-beyin bariyer hasarı, demiyelinizasyon, aksonal ve oligodendrosit kaybına neden olmaktadır. Myelin kılıftaki hasarın oluşması demiyelinizasyondur. T hücre aktivasyonu sonucu Th2 hücrelerden antiinflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Antiinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar olayları inhibe ederek nörolojik iyileşmeye neden olmaktadır. Ayrıca B lenfositlerden antikor üretimini indükleyerek, immünglobulinler (Ig) aracılığıyla remiyelinizasyonu sağlamaktadırlar. Erken evrede makrofajlar sadece miyelinleri parçalarken, zamanla miyelinini önce proteinlerine en sonunda lipidlerine kadar parçalarlar. Bu nedenle lipid yüklü makrofajlarda myelin debrisleri görülmektedir. Bu evrim birkaç hafta sürer ve zamanla

gliozis oluşur. Bu evrede plaklarda miyelinsiz aksonlar ve çevrelerinde glial skar dokusu vardır. Kalan az sayıda oligodendrosit miyelini tekrar oluşturmaya çalışarak remiyelinizasyonu sağlar. Remiyelinizasyon inflamasyon derecesi ile ters orantılıdır. Oligodendroglialar, MS lezyonlarında plak merkezinde myelin kaybı ile orantılı olarak sayıca azalırken periferde ise remiyelinizasyon göstergesi olarak sayıca değişmez ya da artar. Önceleri PSS aksine SSS'de remiyelinizasyonun imkansız olduğu düşünülürken ince myelinize aksonların yoğun olduğu bölgelerin olması santral remiyelinizasyon olduğu göstermiştir. Remiyelinizasyon daha önce myelin içeren oligodendrositler ya da progenitör hücrelerin maturasyonunu içerebilir. Remiyelinizasyon akut atak sonrası geç ve yavaş iyileşmeye, hızlı klinik iyileşme ise ödemin çözülmesi, inflamasyonun sonlanması ve myelin yıkımının minimal olduğu plaklarda toksik maddelerin ortadan kaldırılmasını gösterir. Kronik demiyelizan plaklar aynı bölgede rekürren ataklar sonrasında gelişir (12).

MS'de akut fazda makrofajlar ve aktive mononükleer hücreler, miyel in ve oligodendrositleri değişik derecelerde parçalar. Buna bağlı olarak aktif plaklar perivasküler ağırlıklı olarak T lenfositler, makrofajlar ve bazen plazma hücreleri ile infiltrate görünümündedir. SSS'de periferik dolaşım ile karşılaştırıldığında belirgin CD8 hücre artışı vardır. CD4 hücreleri aktif plakların periferik kısımlarından komşu beyaz cevhere doğru yayılırken CD8 hücreleri perivasküler alanlarda bulunurlar. Aktive T hücreleri ve mikroglia-makrofajlar antijen-kısıtlı olmayan mekanizmalarla doku hasarına katkıda bulunurlar. B hücreleri ve Ig'lerde MS lezyonlarında bulunurlar. Kronik inaktif plaklar, çevre beyin dokusundan keskin sınırlarla ayrılırlar ve hiposellüler özellik gösterirler. Plaklarda astrositik proliferasyon varken oligodendroglia izlenmez ve çıplak hale gelir. Aksonal büzüşme ve kayıp değişik oranlarda olabilir.

MS lezyonlarında dört farklı patolojik özellik tanımlanmıştır. Tip I ve Tip II tanımlanan prekürsör hücrelerden köken alan aktif oligodendrogliaların biriktiği ve remiyelinizasyona ait bulgular içeren tiplerdir. Tip II en sık gözlenen tiptir ve kompleman, IgG depolanması ve inflamatuvar infiltratların olduğu tiptir. Tip III ve Tip IV ise oligodendrositlerin yaygın yıkımı, remiyelinizasyonun yokluğu ve nekrozun olduğu tiplerdir. MS patolojik alt tiplerinin özellikleri tablo 1'de belirtilmiştir (10).

Makroskopik incelemede, beyinde sulkuslarda genişleme ve hafif korteks atrofisi dışında belirgin bir patoloji görülmez. Beyaz cevherin kaybına bağlı olarak ventriküllerde genişleme ve hidrocefali görülebilir. Kranial sinirlerin proksimal bölgeleri ve spinal sinir kökleri atrofik olabilir. PSS, makroskopik olarak normalken bazen kistik değişiklik gösterebilirler. Plaklar en sık özellikle nükleus kaudatus ile korpus kallosum arasında

olmak üzere lateral ventrikül çevresinde, 4.ventrikül tabanı ve tavanı, optik sinir, pons, akuaduktus çevresi ve medulla spinaliste görülür. Plakların yerleşim yerinden bağımsız olarak nerdeyse tüm küçük ve orta çaptaki plaklar, venlerin çevresinde yerleşmişlerdir (13).

Tablo 1: MS hastalığının patolojik alt tiplerinin özellikleri

PATERN	I	II	III	IV
T hücreleri	+++	++		
Makrofajlar	++	++		
Kompleman/IgG	-	++		
Demyelinasyon	Perivenöz	Perivenöz	Non perivenöz	Perivenöz
Oligo kayıp	Değişken	Değişken	Belirgin	Belirgin
Oligo apoptoz	-	-	++	-
Remiyelinasyon	++	++	-	-
Sıklık	3	1	2	4

Aksonlarda myelin kaybı belirli bir sınırı geçtiği zaman sinir iletim impulslarında duraksamalar ve kesilmeler meydana gelmektedir. Hastalığın aktif döneminde klinik bulgulardan demyelinizasyonun neden olduğu sinir iletim bloğu sorumludur. MS'in en sık rastlanan tipi olan relapsing-remitting tipte izlenen remisyon, akut dönemdeki enflamasyonun azalıp remyelinizasyonun başlamasıyla açıklanabilir. Ancak hastalığın kronik döneminde demyelinizasyon belirgin hale geldikçe nörolojik bulgular kalıcı hale gelmektedir.

Son yapılan patolojik çalışmalarda derin gri yapılarda ve kortekste anlamlı lezyon yükü bulunmuştur. İntrakortikal plakların yapısı beyaz cevherinkinden farklıdır, inflamasyon daha azdır ancak anlamlı reaktif mikrogliozis mevcuttur.

2.3. Etiyoloji

MS'in nedeni net olarak bilinmemekle birlikte; genetik duyarlılığı olan kişilerde, enfeksiyöz ajanlar, aşı, stres, meslek, iklim gibi çevresel faktörlerin tetiklediği, otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir (14).

Otoimmunité

Ontogenez sırasında normal bireylerde otoreaktif lenfositler (T ve B hücreleri) klonal azalmaya giderler. Ancak bunların bazıları klonal azalmadan kurtulurlar ve normal bireylerde az miktarda bulunabilirler. Normalde otoreaktif T ve B hücreleri antijenlere karşı tepki vermezler. Ancak otoreaktif T ve B hücreleri kendi vücut hücrelerine karşı antijenik tepki göstermeye başlarsa otoimmün hastalıklar meydana gelir. Vücut antijenlerin karşı tepkisizlik yani toleransın meydana gelmesinin nedeni, kendine ait hücreler ile yabancı antijenler arasındaki moleküler benzerliktir. Pek çok viral ve bakteriyel peptidler, MBP gibi myelinin önemli proteinleri ile yapısal benzerlik taşırlar. Bunların az bir kısmı MS'li hastalarda spesifik T hücrelerini aktive ederler. Hem sağlıklı kişilerde, hem de MS'de özellikle aktif dönemde periferik kanda MBP'ye karşı yanıt veren T hücreleri bulunmuştur. Ayrıca beyin omurilik sıvısı (BOS)'da da MBP'ye karşı reaktif T ve B lenfosit, anti-MBP Ig saptanmıştır (15).

Enfeksiyon ve Diğer Çevresel Nedenler

MS'in enfeksiyöz demiyelinizan hastalıklara benzemesi nedeniyle, enfeksiyöz etyolojisi olduğu öne sürülmüştür. MS'in enfeksiyöz ajanların kendi vücut antijenlerine karşı immün yanıt oluşturmaya bağlı geliştiği düşünülmektedir. Viral enfeksiyonların MS'in alevlenmesiyle korele olduğu ve hastalık prevalansını artırdığı epidemiyolojik çalışmalar sonucunda saptanmıştır (16,17). Sitomegalovirüs, herpes simpleks, kızamık, parainfluenza, paramyxovirüs, corona virüs, human herpes virüs 6, epstein-barr virüsü, MS'in olası tetikleyicisi olarak düşünülen viral etkenlerdir. Relapsların en çok solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık olduğu mevsimlerde geliştiği gözlemlenmiştir (3).

Genetik

MS etyolojisinde genetik faktörlerin varlığı ilk kez 19. yüzyılın ikinci yarısında ailevi olguların fark edilmesiyle gündeme gelmiştir. Ailesinde MS olan bireylerde hastalık riskinin arttığına ait veriler ve ikizlerle ilgili yapılan çalışmalar, MS'de genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. MS hastalığının ailesel görülme sıklığı %3-23 arasında bildirilmiştir. Kardeşte risk en yüksekken akrabalık derecesi azaldıkça riskde giderek azalmaktadır. Kardeşte risk %3-5'tir ve bu da aynı yaştaki popülasyona göre 30-50 kat yüksektir. Etkilenmemiş aile üyelerinde anormal MR bulguları saptanmıştır ve bu da

genetik riskin daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Dizigotik ikizlerde risk %3-5 iken monozigotik ikizlerde risk en az %20'dir (13).

2.4.Epidemiyoloji

MS'in ortalama başlangıç yaşı 29-32'dir. Kadınlardaki ortalama başlangıç yaşı, erkeklerden 5 yıl daha öncedir. Primer progresif MS'in başlangıç yaşı 35-39'dur. Nadiren MS başlangıç yaşı 7. dekada kadar uzanabilir. %5 MS vakasında başlangıç yaşı 18 yaş altıdır. Çok küçük popülasyonda MS hayatın ilk dekadında başlayabilir (13).

Genellikle otoimmün hastalıklar kadınlarda fazla görüldüğünden MS de kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Kadın-erkek oranı 1,77 /1'dir. Çocukluk çağında da kızlarda daha sık görülmektedir. Başlangıç yaşı geç olan hastalarda her iki cinste görülme sıklığı birbirine yakındır.

MS, dünyada milyonlarca insanı etkileyen ve nadir görülmeyen bir hastalıktır. MS tropikal bölgelerde nadir görülürken, ılıman iklimin hakim olduğu alanlarda sık görülmektedir. MS görülme sıklığı, coğrafik enlemlerle korelasyon göstererek kutuplar dışında ekvatorundan uzaklaştıkça prevalansı orantılı olarak artmaktadır. Beyaz ırkta ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülürken, Asya kökenlilerde ve siyahılarda daha az görülmektedir. Bu durum çevre faktörleri ve etnik karışımla açıklanabilir. Kanada, Güneydoğu Avusturalya, Kuzey Avrupa, kuzey ABD ve Yeni Zelanda'da sık, (>30/100.000), Güney Avrupa ve Güney ABD ve Kuzey Avusturalya'da orta (5-30 /100.000), Asya ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde (<5/100.000) ise daha az yaygınlıkta görülmektedir. Türkiye'de yapılmış resmi prevalans ve insidans çalışması yoktur. Ancak Kıbrıs Türk kesiminde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada sıklığın 24/100.000 olduğu ortaya konulmuştur. Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile kısmen seyrek görüldüğü Asya arasında bir bölgede yer almaktadır. Sıklığın Türkiye'de 2500 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir (18).

Prevalansın farklı coğrafi bölgelerde birbirinden farklı olması ilginin göçmenler üzerinde odaklanmasına neden olmuştur ve MS prevalansının düşük olduğu ülkelere, MS prevalansının yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerinde çeşitli epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda yaş faktörünün oldukça önemli olduğu düşünülmüştür. 15 yaşından önce düşük riskli bir bölgeden yüksek riskli bir bölgeye göç edenlerde risk artarken 15 yaşından sonra risk değişmemektedir. Buna neden olan faktörlerin ya yaşamın erken dönemlerinde etkili olan bir takım çevresel faktörlerin ya da virüs gibi bazı muhtemel enfeksiyöz ajanların olduğu düşünülmüştür (6,16,17). Sonuçta

göçmen toplumlarındaki MS riskinde, genetik faktörler sabit kalırken, çevresel değişiklikler önemlidir.

MS’de demiyelinizasyona neden olan çevresel faktörler net olarak anlaşılamamıştır. Viral enfeksiyonlar en muhtemel çevresel etken olarak düşünülmüştür. Ayrıca travma, gebelik, soğuk iklim, ev hayvanları, et tüketimi, işlenmiş et, süt ürünleri gibi diğer çevresel faktörlerin MS riskini değiştirdiğinden şüphelenilmiştir. Ancak bağımsız risk faktörü net olarak tespit edilememiştir (13).

2.5.Klinik

MS, genellikle genç erişkin yaşta başlayıp SSS’de birçok beyaz cevher yolakları etkileyen, relaps ve remisyonla seyreden bir hastalık olarak belirtilse de klinik olarak belirgin değişiklik göstermektedir. Klinikteki bu çeşitlilik, hastalığın başlangıç yaşına, şekline ve sıklığına, atakların şiddet ve sekellerine, progresyonun yaygınlığına bağlıdır.

MS, çok çeşitli klinik tablolara neden olmakla birlikte temel klinik özellikleri; SSS’ne yayılan lezyonların semptom ve bulgularının varlığı, iyileşme ve ataklarla seyreden klinik gidişata bağlıdır (17). Birçok belirti ve bulgu MS için karakteristik olmakla birlikte çok az bir kısmı patognomoniktir. Klinik olarak nörolojik semptomların başlamasından haftalar veya aylar önce halsizlik, yorgunluk, myalji, artralji, kilo kaybı gibi nonspesiifk bulgular tanımlanabilir. Klinik bulguların başlangıç yüzdeleri tablo 2’de belirtilmiştir (19).

Tablo 2: MS hastalığının başlangıç belirti yüzdeleri

Belirti	%
Motor	50
Duyusal	30
Görme Bozukluğu	22
Ataksi/Tremor	20
Diplopi	12
Vertigo	7
Sfinkter Kusuru	6
Diğer	5

Motor Yollarda Bozulma

MS’de kortikospinal yol tutulumu ve buna bağılı üst veya alt extremitelerde monoparaziden kuadriplejiye kadar değışebilen spektrumda motor bulgular izlenebilmektedir. Üst veya alt extremitelerde paralizi veya parezi, MS hastalarında en sık görülen belirtidir. Fizik muayenede birinci motor nöron bozukluğına bağılı artmış derin tendon refleksleri, spastisite, extensör plantar yanıt bulguları saptanabilir. Bu belirtiler genelde asimetriktir (20). Bu belirtiler genellikle egzersiz ya da ısı ile kötüleşir.

Duyusal Yollarda Bozulma

MS hastalarında en sık görülen başlangıç semptomlarıdır. Duyusal semptomlar spinotalamik, posterior kolon veya arka kök girişinin tutulumuna bağılı meydana gelir. Duyu kaybı, parestezi, dizestezi ve hiperestezi görülebilir. Boynun pasif fleksiyonun omuzlardan sırtta, daha seyrek olarak da uyluk ön kısmına yayılan elektriklenme hissi olarak adlandırılan ‘Lhermitte belirtisi’ MS için karakteristiktir, fakat diğler servikal patolojilerde de görülebilir (20).

Vizüel Yollarda Bozukluk

Multipl Skleroz’un vizüel yollar ve optik sinir tutulumuna ait klinik bulgular da sık olup en sık optik nörit şeklinde görülmektedir. Optik nörit MS’de en sık tek taraflı, akut ya da subakut seyreden, göz hareketleriyle artan ağrıya neden olan ve takipte santral görme kaybına neden olan şekilde olabilir. Nadiren bilateral optik nörit gelişebilir. MS’de optik nörit genelde asimetrik başlar ve genelde bir gözde diğlerinden daha fazladır (13). Genç erişkinlerde bilateral internükleer oftalmopleji olması tanı koydurucudur (21). Vücut sıcaklığının artışı sonucu görme keskinliğinde azalmaya ‘Uhthoff fenomeni’ denir. Uhthoff fenomeni subklinik demiyelinizasyon veya daha önceden olan optik sinir zedelenmesini yansıtmaktadır.

Serebellar Yollarda Bozulma:

Serebellar yollar MS hastalığında sıklıkla etkilenir ancak başlangıçta baskın serebellar bulgular nadirdir. İntensiyon tremoru, ataksi, dizartri, kelimeleri duraklayarak konuşma, vertigo, bulantı, baş dönmesi gibi serebellar bulgular ile karakterizedir. Belirtiler hafif koordinasyon bozukluğu ve yürüme ataksisinden, belirgin tremora ve dengenin tam kaybına kadar değışebilen spektrumda görülebilir. Erken başlayan serebellar ataksi kötü

prognostik faktördür. Serebellar bulgular genel olarak persistan olup tam remisyona düzelmezler.

Kranial Sinirlerde Bozulma

En sık nistagmus ve oftalmopleji şeklinde görülmektedir. Yüzde duyu bozukluğu MS’de göreceli sık bir bulgudur. Tek taraflı fasiyal paralizi gelişebilir. Genç erişkinlerde geçici fasiyal paralizi veya trigeminal nevralji görülmesi sıklıkla MS’in erken bulgularındandır (20). MS hastalarının yaklaşık %30-50’sinde vertigo vardır. Kafa çiftlerinin tutulmasına bağlı olarak ayrıca işitme kaybı, hiperakuzi, hipoakuzi ve yutma güçlüğü gibi semptomlar görülebilir. Tam işitme kaybı genellikle tek taraflıdır ve sık rastlanan bir bulgu değildir.

Kognitif Bozukluklar:

Kognitif bozukluklar hastaların %50-60’ında görülür. Soyut kavramlaştırma bozukluğu, öfori, depresyon gibi emosyonel durum bozuklukları, konfüzyonel psikoz görülebilir. Kognitif bozukluklar, hasta birçok uyarana maruz kaldığında veya baskı altında kaldığında ortaya çıkmaktadır. MS’deki kognitif bozuklukların nedeni, periventriküler ve korpus kallosumdaki demiyelinizasyona bağlı kortikal-subkortikal veya kortikal-kortikal bağlantıların kesilmesi olduğu düşünülmektedir.

Duygulanım Bozuklukları

MS hastalarında normal popülasyona göre daha sıktır. Anksiyete ve depresyon sık görülmektedir. Bu bulguların hiçbirisi MR’daki lezyon yükü ile ilişkili değildir. MS’de diğer kronik hastalıklara göre depresyon daha fazla görülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda MS’de normal popülasyona veya diğer kronik hastalığı olanlara göre intihar eğilimi daha fazladır (22). Manik epizodlar ve bipolar bozukluklara da ender olarak rastlanabilmektedir.

Sfinkter ve Seksüel İşlev Bozuklukları

Spinal kord tutulumuna bağlı mesane disfonksiyonları özellikle genç kadınlar ve orta yaşlı erkeklerde sık görülmektedir. Fekal inkontinans, üriner bozukluklardan daha az sıklıkta görülür. Eşlik eden barsak disfonksiyonu ve özellikle konstipasyon sıktır. Erkeklerde bu semptomlara impotans da eşlik edebilir. Her iki cinste %50 oranında libido kaybı görülmektedir.

Yorgunluk

Yorgunluk MS'de karakteristik bir bulgudur. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. Genellikle yapılan aktivite şiddeti ile orantısız olarak fiziksel tükenme şeklindedir. Sıcakla birlikte yorgunluk şikayetleri de artmaktadır. Yorgunluğun derecesi hastalığın şiddeti ve diğer belirtilerle zayıf korelasyon gösterir. Yorgunluk genellikle akut atakla ilişkilidir. Ataktan önce başlayıp ataktan sonra da uzun süre devam edebilir.

Epilepsi

Genel popülasyona göre epilepsi daha sık görülmekte olup MS hastalarının %2-3'ünde görülür. Nöbetlerin kaynağının kortikal ve subkortikal alanlarda yer alan lezyonlarla olduğu düşünülmektedir. Konvülsiyonlar parsiyel kompleks veya tonik-klonik şekilde görülmekle birlikte genellikle benign ve geçicidirler. Antiepileptik tedaviye iyi yanıt verirler veya tedavi gerektirmezler.

2.6.Tanı

MS tanısı esas olarak nörolojik hikaye ve fizik muayene bulgularıyla klinik olarak konur. Ancak tanının laboratuvar bulguları, nörofizyolojik testler ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi gerekmektedir. MS hastalığına spesifik herhangi bir klinik olmasa da, bazı klinik bulgular MS için karakteristikken bazıları ise MS hastalığını düşündürmemektedir. MS hastalığını düşündüren ve düşündürmeyen klinik ve muayene bulguları tablo 3'te özetlenmiştir (13).

Tablo 3: MS hastalığını düşündüren ve düşündürmeyen klinik bulgular

Multipl Sklerozu Düşündüren Klinik Bulgular	Multipl Sklerozu Düşündürmeyen Klinik Bulgular
Başlangıç yaşının 15-50 olması	10 yaşından önce veya 65 yaşından sonra başlaması
SSS'de çok sayıda bölgenin tutulumu	Periferik sinir sistemi tutulumu
Optik nörit	Hemianopsi
Lhermitte bulgusu	Rijidite, uzun süreli distoni
İnternükleer oftalmopleji	Afazi, apraksi,aleksi gibi kortikal defisitler
Yorgunluk	Dakikalar içinde gelişen defisit
Vücut ısısının artmasıyla kliniğin kötüleşmesi	Erken demans

2.6.1 MS’de Laboratuvar Bulguları

BOS Bulguları

Tek başına BOS bulguları ile MS tanısı konulmaz. Ancak klinik atipik olduğunda ve görüntüleme bulguları yetersiz ise tanıyı destekler. MS’de BOS genellikle normaldir. Hastaların 2/3’ünde BOS’da lenfosit normal sınırlardadır. Hastaların %5’inden azında lenfosit 15 hücre/ μ L iken nadiren 50 hücre/ μ L’nin üstünde olur. Çoğu T hücrelerinden oluşan hafif ve orta derecede mononükleer pleositoz hastalığın aktivitesini göstermektedir. BOS’ da CD4+/CD8+ oranı 2/1’dir. B lenfosit %16-18’dir. Plazma hücresinin varlığı nadirdir (26). Kappa/lambda hafif zincir oranları ve MBP ve MBP antikor düzeyleri artmıştır. Ancak bu yapıların özgüllük ve duyarlılığı oligoklonal bandlardan daha azdır. Albumin hastaların çoğunda normaldir. SSS’de albumin üretilmediğinden kan beyin bariyerinin bozulduğunu albumin daha iyi göstermektedir. Bu nedenle albümin tayini önemlidir. Hastaların % 20-30’unda albümin değerleri yükselirken, %1’inden azında normalin iki katıdır. İmmünoglobülin sentezindeki artış MS’de en önemli BOS bulgusudur. En fazla IgG konsantrasyonunda artış olmakla birlikte diğer Ig tiplerinde de artış olmaktadır. BOS IgG üretim anormalliği, IgG indeksi ile gösterilebilir. MS hastaların %90’ından fazlasında IgG indeksinde artış görülmektedir. IgG indeksi 0.7’ den daha büyük ise MS’den şüphelenilmelidir. IgG’nin protein ya da albumine oranının sensitivitesi düşüktür. MS BOS anormallikleri tablo 4’de belirtilmiştir (13).

Tablo 4: MS BOS anormallikleri

	Albümin	IgG/TP	IgG/Albümin	IgG indeksi	IgG Oligoklonal bant oluşumu
Klinik olarak kesin MS tanısı olanlar	%23	%67	%60-73	%70-90	%85-95
Kontrol grubu	%3		%36	%3	%7

BOS IgG / Serum IgG

IgG indeksi : -----

BOS albümin / Serum albümin

2.6.2 Elektroforez

Elektroforez, BOS'da IgG fraksiyonunda oligoklonal bandların varlığını saptamak için kullanılır. BOS'da oligoklonal IgG bandı MS hastalarının %85-95'inde görülen spesifik bir bulgudur. Ancak SSS enfeksiyonları, viral hastalıklar ve otoimmün nöropati gibi MS dışındaki bazı patolojilerde de oligoklonal IgG bandına rastlanabilir (23).

2.6.3 MS Tanısında Uyarılmış Potansiyeller

Uyarılmış potansiyeller, bir duyu organının periferik bir uyarı ile uyarılması sonucunda SSS'de oluşan elektriksel olaylardır. Patoloji yerini tespit etmede ve duyu yolları boyunca iletili hızının ölçülmesinde kullanılmaktadır. Klinik olarak sessiz lezyonların ortaya konmasında büyük katkıları vardır. Ayrıca optik sinir, dorsal kolon gibi MR'da görüntülenemeyen anatomik lokalizasyonlarda faydalıdır. Ancak MS tanısında MR'ın daha sensitif olması ve daha fazla anatomik bilgiler vermesi nedeniyle uyarılma potansiyellerinin kullanımı çok azalmıştır. MS hastalarının %90'ından fazlasında görsel uyarılmış potansiyellerde, %70' inde işitsel uyarılmış potansiyellerde ve %60'ında somatosensoriyal potansiyellerde gecikme saptanır (24).

Görsel Uyarılma Potansiyeli (Visual Evoked Potential, VEP):

MS hastalarında en sık optik sinir etkilenir. VEP, optik sinir, kiazma ve traktustaki plakları belirlemede çok duyarlıdır. VEP' ten elde edilen potansiyellerden en sabit ve değerlendirilebilir olan, p100 dalgasıdır. MS'de izole optik nöriti olan hastalarda p100 dalgasındaki 30-40 msn gibi latans uzaması optik sinirde etkilenmeyi gösteren en önemli bulgudur. Bu derece büyük gecikmeler, diğer nörolojik hastalıklarda nadiren görülür.

Beyinsapı İşitsel Uyarılma Potansiyeli (Brainstem Auditory Evoked Potential, BAEP)

Pons lezyonlarının tespitinde çok faydalıdır. Ancak BAEP anormalliği bu hastalığa özgü değildir. Etiyolojik olarak bu yapıları etkileyen diğer hastalıklarda da benzer bulgular görülebilir.

Duysal Uyarılma Potansiyeli (Somatosensorial Evoked Potential, SEP)

Duyu muayenesi normal olan MS hastalarındaki duysal anormalliklerin belirlenmesinde yardımcıdır.

Motor Uyarılma Potansiyeli (Motor Evoked Potential, MEP)

Korteksten spinal korda kadar motor yollardaki lezyonların tespitinde faydalıdır, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır. MS’de uyarılmış potansiyel testlerinin sensivitesinin karşılaştırılması tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5: MS’de uyarılmış potansiyel testlerinin sensivitesinin karşılaştırılması

	VEP	BAEP	SEP	OKB	MRG
Klinik olarak kesin MS	%80-85	%50-65	%65-80	%85-95	%90-97

2.7.Görüntüleme Yöntemleri

2.7.1.Bilgisayarlı Tomografi (BT) Görüntüleme

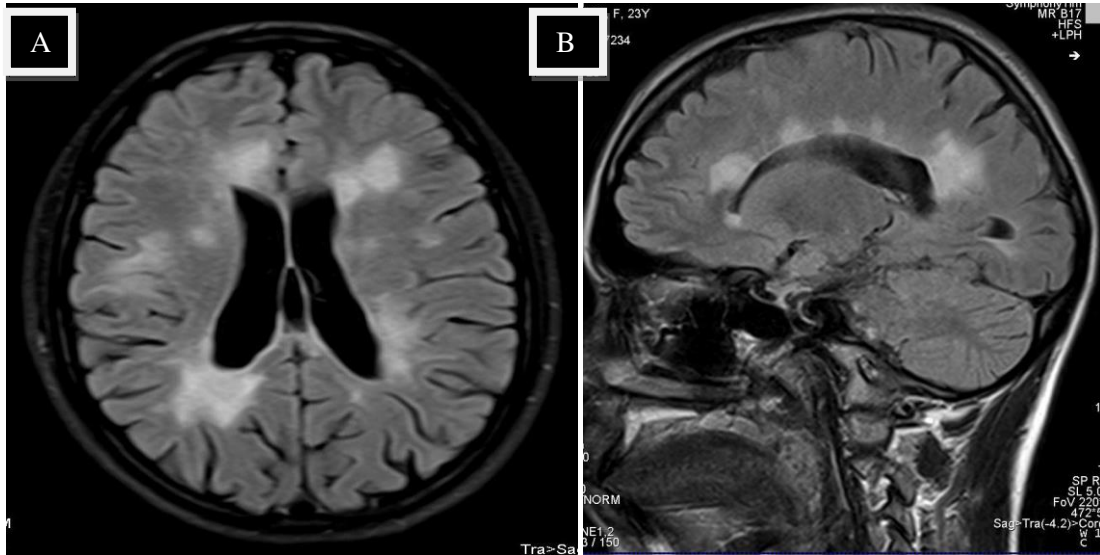
Bilgisayarlı Tomografi, MS ile aynı semptomları yapabilen başka hastalıkların dışlanması amacıyla kullanılmaktadır. BT 1970’li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır ancak sensivitesinin düşük olması ve MR görüntülemenin gelişmesi ile yerini MR görüntülemeye bırakmıştır. BT, MS plaklarını saptamada duyarlılığı yüksek değildir. Kesin MS tanılı hastaların sadece %30-35’inde kontrastsız BT incelemelerinde, periventriküler ve derin beyaz cevher alanlarında MS plağıyla uyumlu hipodens lezyonlar saptanabilmiştir (25).

2.7.2. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, MS tanısında, hastalık aktivasyonunu ve progresyonunu göstermede tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, takibinde en iyi paraklinik test ve en önemli görüntüleme yöntemidir. MS tanısı daha çok klinik bulgularla konulsa da MR klinik tanının doğrulanmasında önemli bir yere sahiptir. Kesin MS tanısı konulan hastaların büyük kısmında anormal MR bulguları izlenmektedir. MS hastalarında, MR bulgularının olmaması MS tanısını ekarte ettirmemesine rağmen klasik MR bulgularının olması MS tanısını %90-95 desteklemektedir.

Periventriküler bölge, subkortikal bölge korpus kallozum, sentrum semiovale, internal kapsül, pons ve brakium pontis, U lifleri ve optik sinir MS plaklarının en sık bulunduğu lokalizasyonlardır. Bu lokalizasyonlar içerisinde MS olgularının %85’den fazlasında periventriküler yerleşim görülürken, ikinci sıklıkta korpus kallosum tutulur. Klinik olarak kesin MS tanısı alan olguların %50-90’ında korpus kallosum tutulumu vardır. Derin beyaz cevher alanları ve bazal ganglionlarda plaklar daha az görülür. Tipik MS lezyonları genellikle ovoid görünümlü, çapı 0,5-3 cm arasında değişen, korpus

kallozumdan radial tarzda dik açılarla yayılım gösteren plaklar şeklindedir. Bu görünüme ‘Dawson’s fingers’ denir. Dawson’s fingers görünümü, MS hastalığının erken tanısında ve diğer beyaz cevher patolojilerinden ayırımında önemli bir bulgudur. MS hastalığının tipik MR bulgusu Şekil 1’de gösterilmiştir. Ayrıca MS’de korpus kallozum ve optik sinir ve U fiberlerin tutulumunu gösteren jukstakortikal yerleşimli plaklar diğer serebrovasküler hastalıklardan ayırımında yardımcı olmaktadır. MS spinal kord da dahil olmak üzere tüm SSS’ni etkiler. MR ile spinal kord plaklarının % 40- 75’i saptanabilmektedir. Spinal kord lezyonları en sık servikal bölgeyi tutmakla birlikte torakal veya lomber bölgede de izlenebilir ve plaklar genellikle periferik yerleşimlidir. Genellikle iki vertebral segment uzunluğunda ya da daha kısa ve kordun tek tarafında görülürler. Genellikle T1A görüntülerde görülmezler. Spinal kord plaklarını tespit etmede özellikle proton dansite (PD) görüntüler duyarlıdır ve spinal kordda artmış sinyal intensitesinde, inen beyaz cevher traktları boyunca uzanan, ekzantrik yerleşimli alanlar şeklinde görülür. Optik sinir tutulumunu gösterebilmek için ince kesit yağ baskılı kesitler faydalıdır. Yağ baskılı kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler kullanılarak optik nörit gösterilebilir. MR bulgularının yaygınlık derecesiyle, klinik olarak fonksiyon kaybının derecesi arasında mutlak bir korelasyon yoktur. Az sayıda lezyonu olanlarda fonksiyon kaybı belirgin olabilirken, MR’da ağır hastalık yükü olanlarda klinik fonksiyon kaybı kötü olmayabilir.



Şekil 1: MS hastalığının tipik MR görünümü. A. Aksiyel FLAIR ve B. Sagittal FLAIR görüntülerinde periventriküler alana dik ovoid hiperintens lezyonlar izleniyor.

Akut plaklar, proton dansite ve T2A görüntülerde hiperintens, T1A görüntülerde izointens izlenirler. Akut süreçteki plaklar fokal inflamasyon alanlarını göstermekte olup kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı çeşitli büyüklükte ve şekilde kontrast tutarlar (26). Akut plaklar daha büyük olma eğilimindedir. Akut dönemde plakların sınırları net değilken, iyileşme döneminde sınırları daha keskin ve belirgindir. Bu görünüm akut dönemde oluşan ödem - inflamasyonun rezolüsyonunu yansıtmaktadır. Akut plaklar genellikle homojen nodüler şekilde kontrastlanırken, progresyon gösterdikleri zaman halka şeklinde de kontrast tutabilirler. Kontrastlanan lezyonların bir kısmı klinik olarak sessiz olabilir. Bu nedenle MR değerlendirme klinik olarak atağın saptanmasından 5-10 kat daha değerli olabilir. Lezyon iyileştikçe geriye sadece rezidüel demiyelinizasyon alanları, gliosis ve artmış ekstrasellüler boşluk kalır. Akut lezyonların seyri ile ilgili yapılan çalışmalarda bu plakların %59'unun küçülerek kaybolduğu, %25'inin aktivitesinin sürdüğü, %16'sının ise konfluens gösterdiği görülmüştür (27,28).

Lezyondaki kontrastlanmayı daha iyi gösterebilmek için çift doz kontrast madde uygulanabilir veya kontrast madde sonrası 30-60. dakika arası geç dönemde postkontrast görüntüler alınması gerekebilir. Kortikosteroid gibi tedavilerde kan beyin bariyerinin bütünlüğünün sağlanması hedeflendiğinden ilaç tutulumu azalır.

Kronik plaklar T2A görüntülerde ve proton dansitesinde hiperintens, T1A görüntülerde ise hipointens görülürler. Hipointens olarak görülen ve kara delik denilen lezyonlarda demiyelinizasyona ek olarak aksonal kayıp da olur ve kötü prognoz işaretidir. Postmortem çalışmalarda T1A sekanslarda plaklarda izlenen hipointensite ile histopatolojik olarak lezyondaki aksonal hasarın derecesinin korele olduğu gösterilmiştir (29). T2 ağırlıklı parasagittal kesitlerde, korpus kallozumdaki lezyonlar özellikle tanı koydurucudur. T2 ağırlıklı SE sekansında, lezyonların T2 zamanı normalden daha uzun olduğundan, MS tanısında en duyarlı sekanstır. Ancak periventriküler veya subkortikal alanda T2 ağırlıklı sekansta hiperintens plakların, T2'de yüksek sinyalde izlenen BOS'tan ayrımı zor olabilir. Bu nedenle BOS sinyalinin baskılandığı PD veya Fluid -Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sekansları kullanılır. FLAIR sekansı BOS'dan gelen sinyalleri baskılayarak, serebral hemisferlerin periferinde, bazal sisternalar lokalizasyonunda, beyin sapında, gri - beyaz cevher birleşim yerinde ve periventriküler alanlarda ve korpus kallozumun alt sınırında BOS pulsasyonuna maruz kalan, tanımlaması zor plakları tespit etmede kullanılır (30,31). Short-Time Inversion Recovery (STIR) sekansı, yağ doku sinyalini baskılar ve hareket artefaktlarını azaltır. Bu sekansla optik sinir lezyonları daha iyi gösterilmektedir (32).

T2 ağırlıklı kesitler, beyindeki lezyon yükünü belirlemede kullanılırken, kontrastlı kesitlerdeki ilaç tutan lezyon volümü ise beyindeki hastalık aktivitesini yansıtmaktadır. T1 hipointens alanlar ödeme sekonder akut lezyonları gösterebilirken, yaygın aksonal hasarın olduğu kronik plakları da temsil edebilir. Bu iki durumu ayırt etmek gerekir. Akut lezyon geçicidir ve ilaç sonrası kontrast tutulumu gösterirken, kronik lezyon inflamasyonun ağır hasar ile iyileştiğini gösterir ve genellikle kontrast tutulumu göstermez.

2.7.3. İleri MR Uygulamaları

Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)

Manyetik Rezonans Spektroskopisi, incelenen dokudaki metabolik değişiklikler hakkında bilgi sağlayan ve MS tanısında giderek kullanımı artan bir yöntemdir. MS prognozunu belirlemede önemi vardır. N-asetil aspartat (NAA) sadece nöronlarda bulunmaktadır. Akut lezyonlarda N-asetil aspartat (NAA) normalken, kolin (Cho) ve kreatinin (Cr) pikleri görülmektedir. Kronik plaklarda ise NAA pikinde azalma görülürken, Cho ve Cr pikleri normal izlenmektedir. MS lezyonlarında NAA/Cr oranının düşük olup bu düşüklüğün lezyondaki iyileşmeyle birlikte normale döndüğü ve sekelle kuvvetli bir uyum gösterdiği belirtilmiştir (33,34). Bu kimyasal değişiklikler, akson kaybını göstermektedir. Spektroskopik görüntüleme ile konvansiyonel MR’da normal görünen beyaz cevherin NAA değerlerinde azalma tespit edilmiş ve bu bölgelerin aslında normal olmadığı gösterilmiştir (35).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Protonlar, moleküler ortamın ısısına ve yoğunluğuna bağlı olarak ‘Brownian hareket’ adı verilen gelişigüzel hareket eder. En az üç yönde yapılan difüzyon ölçümleri o bölgedeki difüzyonun yönünü vektörel olarak hesaplamaya olanak sağlar. Difüzyon ağırlıklı MR’da suyun moleküler hareketi in-vivo olarak ölçülebilir; ancak bu ölçüm makroskopik düzeydeki difüzyonun ölçüsüdür ve ADC olarak adlandırılır. Difüzyon ağırlıklı MR’da difüzyonun nerede serbest nerede kısıtlanmış olduğu anlaşılabilir. Akut olgularda ödeme bağlı difüzyon kısıtlanması izlenirken, kronik plaklarda belirgin demyelinizasyona bağlı difüzyon artışı izlenir.

Manyetizasyon Transfer Görüntüleme (MTG)

Son zamanlarda MS tanısında sık kullanılmaya başlayan ileri MR uygulamalarındandır. MTG esas olarak, su gibi protonların serbestçe hareket ettikleri bir ortamla, beyin parenkimi gibi hareketin kısıtlandığı dokular arasındaki protonların hareketine dayanır. Dokularda bulunan serbest ve bağlı protonlar off-rezonans radyo frekans (RF) pulsu ile satüre edilip manyetizasyonları serbest protonlara aktarılır. RF pulsu öncesi alınan görüntüler ile RF sonrası alınan görüntülerin sinyal farkı oranlanarak manyetizasyon transfer oranı (MTO) elde edilir. Düşük manyetizasyon transfer oranı (MTO) dokudaki makromoleküllerin manyetizasyonlarını çevre suya aktarma kabiliyetlerinin azalmasını anlatır. Böylece normal görünen beyaz cevher ve MS lezyonlarında, miyelin veya aksonal membran gibi diğer hücre elemanı hasarı sonucu aksonal kayıp, demiyelinasyon ve daha ağır doku hasarıyla ilgili olarak MTO düşüşü meydana gelmektedir (36).

2.8 Tanı Kriterleri

MS, ilk kez 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından postmortem çalışmalarda tanımlanmıştır. İlk tanısıl kriterler 1965 yılında Schumacher tarafından tanımlanmıştır. Schumacher sadece ‘klinik olarak kesin multipl skleroz’ olan tek hastalık kategorisi şeklinde 6 maddeden oluşan kriterlerini yayımlamıştır (19). Schumacher kriterleri tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Schumacher Kriterleri (1965)

Nörolojik muayenede objektif bulguların olması
Beyaz cevher tutulumunu gösteren semptom ve bulgular
Alan içerisinde dağılım, multifokal lezyonlar ≥ 2 lezyon ile açıklanan semptom ve muayene bulguları
10-50 yaş arası başlangıç
Zaman içinde dağılım; ≥ 2 atak; en az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan ≥ 6 aydan beri devam etmekte olan progresyon gösteren klinik seyir
Tanı için MS den daha iyi açıklayan bir sebebin olmaması

Schumacher tanı kriterlerinde laboratuvar bulgularına yer verilmemiş olması ve klinik değerlendirmelerde farklılıklar olması bu tanı kriterlerinin güvenilirliğinin iyi olmadığını göstermiştir. MR teknolojisi ve laboratuvar testlerinin (BOS incelemeleri) gelişmesi ile 1983’de Poser tanı kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 7, 22). 2000 yılında Mc-Donald ve arkadaşları tarafında Poser kriterleri revize edilerek olası ve kesin MS tanılarını koymak için detaylı MR tanısı ve zamanlama aralıklarını içeren yeni tanı kriterleri belirlenmiştir. Mc Donald kriterlerinde amaç erken tanıyı sağlarken yalancı pozitif sonuçları ekarte etmektir. Böylece tanısal değerlendirmenin sonunda MS, olası MS veya MS değildir şeklinde gruplanabilir. 2005 yılında Mc Donald kriterleri yeniden revize edilmiştir. 2006 yılında Swanton ve arkadaşları tarafından 2005 Mc Donald kriterleri modifiye edilmiştir. 2010 yılında ise 2005 Mc Donald kriterleri yeniden revize edilerek günümüzde kullanılmakta olan Revize 2010 Mc Donald kriterleri kabul edilmiştir. Tablo 8’de 2000, 2005 ve 2010 Mc Donald kriterleri gösterilmiştir. Tablo 9’da Mc Donald ve Swanton kriterlerinin MR’daki zamansal ve alansal yayılım özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 7: Poser Kriterlerine Göre MS Sınıflaması (1983)

	Kesin MS	Olası MS
Klinik olarak	İki atak, iki ayrı lezyona ait klinik bulgu	İki atak, bir lezyona ait klinik bulgu
	İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu	Bir atak, iki ayrı lezyona ait klinik bulgu
		Bir atak, bir ayrı lezyona ait klinik bulgu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu
Laboratuvar Destekli	İki atak, bir lezyona ait klinik bulgu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu	İki atak ve BOS bulgusu
	Bir atak, iki ayrı lezyona ait klinik ve BOS bulgusu	
	Bir atak, bir lezyona ait klinik bulgu, bir başka lezyona ait paraklinik ve BOS bulgusu	
Paraklinik bulgu: MRG ve nörofizyolojik testlerle saptanan anormal bulgu BOS bulgusu: IgG indeks artışı veya oligoklonal bant varlığı		

Tablo 8: Revize Mc Donald Kriterleri (2010)

Klinik Bulgu	MS tanısı için Ek bilgi
≥ 2 atak (relaps) ≥ 2 objektif klinik lezyon	Ek bulguya ihtiyaç yok
≥ 2 atak 1 objektif klinik lezyon	MRG ile alanda yayılım; (periventriküler,jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) alanların en az iki tanesinde ≥ 1 T2 lezyon
1 atak ≥ 2 objektif klinik lezyon	MRG ile zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda asemptomatik kontrast tutan veya tutmayan lezyon veya takipte yeni T2 veya kontrastlanan lezyon
1 atak 1 objektif klinik lezyon (klinik izole sendrom)	MRG ile alanda yayılım; (periventriküler,jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) alanların en az iki tanesinde ≥ 1 T2 lezyon veya farklı SSS bölgesinde İkinci klinik atağı beklemek MRG ile zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda asemptomatik kontrast tutan veya tutmayan lezyon veya takipte yeni T2 veya kontrastlanan lezyon

Tablo 9: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005 ve 2010, Swanton ve ark.2007)

	Alansal yayılım	Zamansal yayılım
McDonald 2001	Aşağıdakilerden en az üçü ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥ 1 kontrast tutan lezyon ≥ 3 periventriküler lezyon ≥ 1 jukstakortikal lezyon ≥ 1 infratentoriyel lezyon 1 spinal kord lezyonu 1 beyin lezyonu olarak sayılabilir	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyon saptanması
McDonald 2005	Aşağıdakilerden en az üçü ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥ 1 kontrast tutan lezyon ≥ 3 periventriküler lezyon ≥ 1 jukstakortikal lezyon ≥ 1 infratentoriyel lezyon Spinal kord lezyon/lezyonları infratentoriyel lezyon yerine geçebilir Total lezyon sayısına dahil olabilir Kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir	İlk klinik olaydan 1 ay sonra çekilen MRG’de yeni T2 lezyonun saptanması
Swanton 2007	>2 karakteristik lokalizasyonda (Periventriküler,jukstakortikal posterior fossa, spinal kord) ≥ 1 lezyon olması	Bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG’de yeni T2 lezyonu
McDonald 2010	jukstrakortikal infratentoryal Spinal kord alanların ≥ 2 tanesinde 1 ‘den fazla T2 hiperintens lezyon	Herhangi birzamanda asemptomatik kontrastlanan kontrastlanmayan lezyonlar ≥ 1 yeni T2 lezyon veya takipte kontrastlanan lezyon

2.9.Ayırıcı Tanı

MS hastalığının tanısı, nörolojik hastalıklar içerisinde sık görülen kronik bir hastalık olması, genç erişkinlerde görülmesi ve morbititesinin yüksek olması nedeniyle önemli bir yere sahiptir. MS'in farklı klinik özellikleri nedeniyle özellikle hastalığın ilk aktif yıllarında birçok hastalık MS'e benzemektedir. Tipik MS bulguları olan hastalarda tanı kolayken; atipik kliniği olan, tek atağı olan, progresif hastalıklarda ve görüntüleme bulguları negatif olan hastalarda MS tanısını koymak güçleşmektedir. Ailede nörolojik hastalık varlığı; foramen magnumun üstünde hastalık yokken, sınırları iyi belirgin spinal seviye olması; sebat eden sırt ağrısı, tek bir anatomik bölgeyle ilişkilendirilebilen belirti ve bulguların olması, hastalık başlangıcının 60 yaş üstünde veya 15 yaşın altında olması ve progresif hastalık olması durumunda MS ile karışabilen diğer hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. MS hastalığının ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar tablo10' da belirtilmiştir.(13)

Tablo 10: MS ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

İnflamatuvar hastalıklar	Behçet hastalığı SLE Sjögren hastalığı Poliarteritis nodosa Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)
Enfeksiyon Hastalıkları	Lyme hastalığı HIV enfeksiyonu Nörosifiliz HTLV- 1 enfeksiyonu Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
Granümatöz Hastalıklar	Sarkoidoz Wegener Granülomatozu Lenfomatoid granülomatozis
Myelinizasyon Bozuklukları	Metakromatik Lökodistrofi Adrenomiyelolökodistrofi
Diğer	Vitamin B12 eksikliği Arnold-Chiari malformasyonu

2.10 Seyir

MS, karakteristik olarak hastalığın başlangıcında akut veya subakut disfonksiyona neden olan, günler veya haftalar içerisinde pik yapan, belirtilerin veya bulguların kısmen düzeldiği remisyonla sonuçlanan klinik seyir şeklinde gözlenir. Gerçek relaps yeni lezyonun oluşması veya daha önceki lezyonda boyut artışıdır ve atağın süresi 24 saatten kısa olmamalıdır. MS ataklarının sıklığı, başlangıç şekli ve şiddeti tutulan SSS bölgesine göre değişiklik gösterir. Relapslar arasındaki süre, haftalar ya da yıllar sürebilir. Genel olarak ataklar hastalığın ilk yılında daha çok görülmektedir ve zaman ilerledikçe azalmaktadır.

MS temel olarak 4 kategoriye ayrılmıştır.

Relapsing-Remittan Multipl Skleroz (RRMS)

Kadınlarda iki kat daha sık görülür. Hastalık ağır bir atakla başlar. Ataklar arasındaki sıklık belli değildir. Ataklar tamamen ya da kalıcı defisit bırakarak iyileşir. Ataklar arasında hastalığın progresyon belirtileri yoktur. Hastaların % 50-80'i 10-15 yıl sonra progresyon göstererek sekonder progresif MS'e dönmesi beklenir (37).

Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS):

Relapsing remitting MS fazından sonra gelişir. Relapsing remittan MS'li hastaların %50-80'i sekonder progresif MS'e dönüşür. Başlangıçta atak ve iyileşmelerle gider ancak zamanla iyileşme ortadan kalkar ve ataklar olsun ya da olmasın klinik progresyon gösterir. Özürlülük ataklardan bağımsız olarak progresif olarak ilerler.

Primer Progresif Multipl Skleroz

MS hastalarının %10-15 inde görülür. Hastalık ataklar ve ara dönemler olmadan başlangıçtan itibaren progresyon gösterir. Özürlülük ve belirtiler başlangıçtan itibaren kötüleşir. Ara sıra plato çizer. Ortalama başlangıç yaşı 35-39'tir. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür.

Progresif Relapsing MS

MS hastalarının %5'inden azında görülür. Hastalığın başından itibaren progresyon mevcuttur. Hastalığın başlangıcında yavaş seyirli nörolojik bozukluklar varken, sonra

ataklar eklenir ve ataklar arası progresyon izlenir. Atak sonunda tam düzelme görülmez. Genelde yaşlı ve erkek hastalarda görülür ve prognozu kötüdür.

MS hastalığının klinik progresyon hızı değişkenlik göstermektedir. MS hastalarının takibinde ve hastalığın derecesini belirlemede en sık EDSS (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale) kullanılmaktadır (38). Bu skala ile piramidal sistem, serebellum, beyin sapı, duyu, barsak-mesane fonksiyonları, görme, serebral ve diğer olmak üzere 8 fonksiyonel sistemdeki yetersizlik ölçülmektedir. Her sistemdeki bozukluğun derecesine göre 0 dan 5–6'ya kadar bir skora yapılar ve skorlar toplanarak EDSS skoru oluşturulur. EDSS'de '0' normal nörolojik muayeneyi gösterirken, 10 ise, MS'e bağlı ölümü göstermektedir. EDSS klinik çalışmalarda evrensel olarak kullanılmasına rağmen çeşitli kısıtlılıkları vardır. Özel eğitim ve kör değerlendirme yapılmasına rağmen yorumlayıcı farklılıkları bulunmaktadır. Ayrıca kognitif fonksiyonlar ve üst ekstremité yetersizliğini çok iyi değerlendirememektedir. EDSS ile ortaya çıkan problemleri ortadan kaldırmak için Multipl Sklerosis Functional Composite (MSFC) adı verilen klinik bir araç geliştirilmiştir (26). Adımlı işitsel ardışık işitme testleri (Paced auditory serial addition test; PASAT), dokuz delikli çivileme testi (nine hole peg test; 9HPT) ve 25 adım yürüme süresi (T25FW) olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır. Bu üç ölçüm bilişsel, üst ve alt ekstremité fonksiyonunu hesaba katmaktadır.

2.11.Prognoz

Prognozda büyük kişisel farklılıklar olmasına rağmen değişik faktörler olası prognoz belirleticileri olarak tanımlanmıştır. MS kadınlarda erkeklere göre daha iyi seyreder. MS'in ortalama başlangıç yaşı 29-32'dir. Başlangıç yaşı erken olanlarda prognoz daha iyi iken geç yaşta başlayanlarda prognoz biraz daha kötüdür. Değişik yaş gruplarında hastalığın seyri değişkenlik göstermektedir. Relaps ve remisyonla giden MS genç erişkinlerde daha sık görülürken, daha yaşlı grupta progresif form daha sık görülür. Relapsla giden formun prognozu progresif olan formdan daha iyidir. Erken dönemde relaps sayısı yüksek olanlarda EDSS'nin 6' ya ulaşma süresi daha kısadır ve ataklar arasındaki aralık da kısalmaktadır. İlk yakınmaları duyuşsal veya kranial sinir disfonksiyonuna bağılı olanlarda özellikle de optik nöropatisi olanlarda prognoz beklentisi iyi olacağına işaretken; piramidal, beyinsapı ve serebellar belirtilerin olması kötü prognoz belirtisidir.

2.12 Multipl Skleroz Varyantları

Birçok inflamatuvar demiyelinizan hastalık MS ile bilinmeyen bir ilişki gösterir. Bu hastalıklar MS varyantları olarak adlandırılırlar ve uzun dönem takip sonrası MS için tipik özellikler göstermeye başlarlar.

Rekürren Optik nöropati

Tüm klinik bulguların optik sinirle sınırlı olduğu ve bilateral eş zamanlı görme kaybının olduğu durumdur. Eş zamanlı görme kaybı MS’de çok beklenen bir durum değildir. Çocuklarda erişkinlere göre rekürren ve eş zamanlı optik nöropati görülme sıklığı daha fazladır.

Akut Tümör Benzeri MS (Tümefaktif MS)

MS’in nadir görülen malign formudur. Bir hemisferde bazen de beyin sapı, spinal kord gibi diğer lokalizasyonlarda akut geniş lezyon ile karakterize demiyelizan hastalıktır. T2 hiperintens lezyonun hacminin çoğunu ödem oluşturur ve kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir. Lezyon kitle etkisi yapabilir. Stupor, koma gibi nörolojik bulgulara neden olabilir ve ölümle sonuçlanabilir. Patolojik bulguların MS’den farkı plakların çoğunun aynı yaşta olması ve demiyelinize alanların daha fazla birleşme eğiliminde olmasıdır.

Devic Hastalığı (Nöromyelitis Optika)

Bilateral optik nöropati ve miyelopatinin birlikte olduğu akut-subakut gelişen bir sendrom olup beyin genelde korunmuştur. Miyelopati MS’den daha ağırdır ve iyileşme şansı azdır. Optik nörit ve myelit aynı anda görülebildiği gibi günler, haftalar veya aylar sonra da birbirini izleyebilir.

Kazanılmış Schilder Hastalığı (Ensefalitis periaxialis diffusa)

Çocuk ve adölesanlarda daha sık görülür. Progresif seyirli ve fataldır. Serebral hemisferlerin posterior kesimleri daha çok etkilenir. Beyinde tek ya da birçok odak şeklinde yaygın demiyelinize alanlar vardır.

Marburg Tipi

Serebral hemisfer, beyin sapı ve optik sinir tutulumunun olduğu, hızlı progresyon gösteren, multifokal, remisyon göstermeyen, fatal seyirli bir varyanttır. MR’da lezyonlar yaygındır ve homojen kontrast tutulumu gösterir.

BALO'nun konsantrik sklerozu (Ensefalitis Periaxialis Concentrica)

Çok nadir görülen bir MS varyantıdır. Progresif ve monofazik bir hastalıktır. Klinik lezyon dağılımı Schilder hastalığına benzer. Optik sinir, serebellum, spinal kord korunur. Haftalar veya aylar içinde ölümle sonuçlanır.

2.13.Tedavi

MS tedavisinde, belirtilerin ortadan kaldırılması ya da modifikasyonu, akut atak süresinin kısaltılması ve sonrasında oluşacak sekellerin azaltılması, relapsların şiddetinin azaltılması, progresyonun önlenmesi ya da hızının azaltılması amaçlanmalıdır. Bu nedenle semptomatik, akut atak ve immunmodulator ve immunsüpresif tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Semptomatik tedavi klinik bulgulara yöneliktir. Akut atak tedavisi seçeneği kortikosteroiddir. Kortikosteroidler atak süresini kısaltmakta ve iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Buna karşın hastalığın uzun süreli tedavisi üzerinde iyileştirici etkisi kanıtlanmamıştır. İmmunmodulator tedavi ise hastalık aktivitesini arttıran pro-inflamatuvar sitokinleri baskılamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu amaçla İnterferon (IFN), Copaxone ve intravenöz immünoglobulin (İVİG) gibi ilaçlar kullanılmaktadır. İmmünoşüpresif tedavi için ise Azathioprine, Methotrexate, Cyclophosphamid gibi ilaçlar kullanılmaktadır

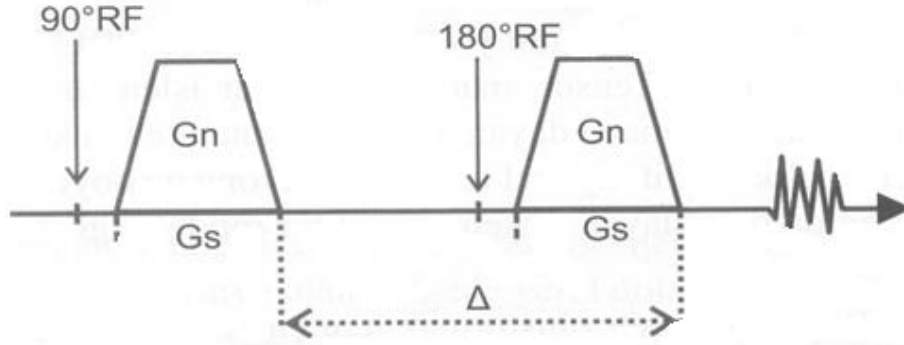
2.14.MS hastalığında Difüzyon Görüntüleme

2.14.1. Difüzyon görüntüleme

Brownian hareket, moleküllerin termal (kinetik) enerjisiyle gelişigüzel hareketidir. Difüzyon kısıtlanmadığı sürece her yöne doğru olmaktadır. Brownian hareket molekülün boyutuna, ortamın ısisına ya da yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir. İdeal bir ortamda ısı kaybı olmadığı sürece bu hareket spontan başlar ve her yönde birbirine eşit bir şekilde devam eder. Bu şekilde olan harekete izotropik hareket denir. Serbest su protonlarının brownian hareketin dokudaki anatomik ya da fizyolojik engeller nedeniyle kısıtlanması sonucunda hareketin yön bağımlı değişikliklerine anizotropi denir. Anizotropinin doku içindeki farklı hücre ve yapılarının farklı dizilim, zar geçirgenliği, homojenite ve mikrodinamiğine sahip olmasına bağlı olduğu düşünülse de tam olarak nedeni bilinmemektedir (39).

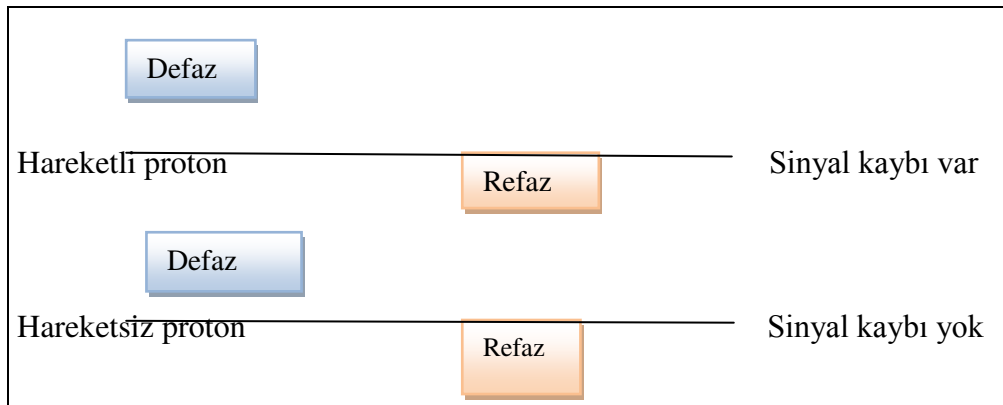
Difüzyon kısıtlanmadığı sürece her yöne doğru olmaktadır. Manyetik bir gradient uygulandığı zaman difüzyon spin eko sinyal amplitüdünde azalmaya neden

olmaktadır. Ancak bu etki standart spin eko (SE) sekanslarda fark edilmeyecek kadar küçüktür. Bu nedenle difüzyon etkisini ölçmek için sekansı difüzyona hassaslaştıran gradiyentler kullanılmaktadır. Bunun için SE sekansında 180° radyofrekans dalgasından önce ve sonra güçlü gradiyentler uygulanmaktadır. (40,Şekil 2)



Şekil 2: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme. EPI sekansında 180° RF pulsunun arkasına ve önüne eşit şiddette (G_n) ve sürede (G_s) 2 güçlü gradiyent eklenir. Hareketin defaze etkisi nedeniyle difüzyonun belirgin olduğu kesimlerde sinyal düşer.

Birinci gradiyent protonlarda faz dağılımının (defaz), ikinci gradiyent ise hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (refaz) sağlamaktadır. Sonuçta hareketli protonlarda faz odaklanması, protonlar ortamı terk ettiklerinden ve refaze olmadıklarından kısmi olurken; hareketsiz protonlar ortamı terk etmediklerinden refaze olurlar. Böylece hareketsiz protonlarda T2 sinyalde değişiklik olmaz ve difüzyonda yüksek sinyalli yani parlak olarak görünür. Hareketli protonlar ise T2 sinyali difüzyon ile orantılı olarak azalma gösterir ve difüzyonda düşük sinyalli, olarak görülürler (41,Şekil 3)



Şekil 3: Difüzyon görüntüleme

Difüzyon görüntülemeye oluşan sinyal şu şekilde hesaplanır:

$$S(G)=S_0\exp(-b \times D)$$
$$b : \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

S: Sinyal intensitesi, **exp**: Ekspansiyon, **γ** : Giromanyetik oran, **G**: Uygulanan gradientin amplitüdü, **δ** : Uygulanan gradientin süresi, **Δ** : Gradientler arasındaki süre, **b**:Difüzyon ağırlık faktörü, **D**: Difüzyon katsayısı

Difüzyon ağırlık faktörü (b) difüzyonda uygulanan gradiyentlerin gücünü ve uygulama süresini belirlemektedir ve sekansın difüzyona ne kadar duyarlı olduğunu göstermektedir. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır. b0 değerinde difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, b1000 saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır.

Difüzyon, difüzyon katsayısı (D) olarak tanımlanan birimsel bir katsayıyla belirtilir MR ile ölçülen difüzyon katsayısına görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient- ADC) adı verilir. Çünkü molekülün gerçek difüzyonunu değil, verilen ölçüm süresi içinde molekülün hücrel engellerle ilişkisini gösterir.

ADC haritası difüzyondaki T2 etkisini ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır. Her vokselle için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC haritası sinyalini oluşturan sadece difüzyon büyüklüğüdür. Difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır.

ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir. Kısıtlanmış difüzyon, düşük ADC değeri yani düşük sinyal olarak; hızlı difüzyon, yüksek ADC değeri yani yüksek sinyal olarak izlenmektedir. ADC haritası sinyal değerlerinin difüzyondakinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir.

2.14.2.Difüzyon Tensör Görüntüleme

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile beyindeki serbest su protonlarının uygulanan gradient boyunca yaptığı hareket ölçülmektedir. Bu hareket makroskobik düzeyde olduğundan görünür difüzyon olarak tanımlanır ve ADC ile ölçülebilir. Difüzyonun doku diziliminden bağımsız olduğu izotropik dokularda tek bir ADC ölçümü ile dokunun tüm difüzyon özellikleri hakkında bilgi sahibi olunabilir. Ancak difüzyonun doku dizilimine bağlı olduğu anizotropik dokularda ADC ölçümü yetersiz kalmaktadır. Sinir hücrelerindeki anizotropi için myelin olmazsa olmaz bir etken olmamakla birlikte, aksonlara eşlik eden sıkı paketlenmiş myelin membranları, nöronlardaki difüzyonu kısıtlayan en önemli engeldir. Beyaz cevherdeki su moleküllerinin difüzyonu yolaklara dik olan yönlerde yolaklara paralel olan yönlerden daha fazla kısıtlanır. Bunun sonucunda yolaklara paralel olan kesimlerde difüzyon hızlı olurken yolaklara dik yöndeki difüzyon yavaş olmaktadır. DTG ile difüzyon büyüklüğünün belirlenmesi önemlidir çünkü; anizotropik difüzyonun büyük olduğu yerler bize beyaz cevher yolaklarını göstermektedir.

Difüzyon tensörünün hesaplanabilmesi için en az 6 farklı yönde difüzyon ağırlıklı görüntünün ve buna ek olarak bir tane de difüzyon manyetik alan değişimi uygulanmamış ($b=0$) referans görüntüsünün alınması gerekir. Pratikte 6'dan daha fazla yönde difüzyon ağırlıklı görüntü elde edilir ve elde edilen sinyallerden matematiksel işlemlerle tensör hesaplanır.

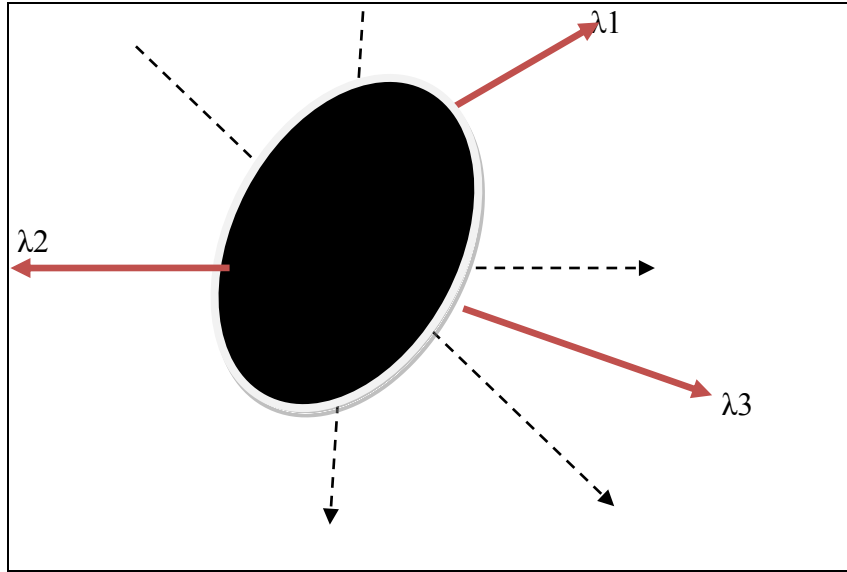
Difüzyon ağırlıklı MR, moleküllerin tek bir yöndeki difüzyon hızının bilgisini gösteren bir yöntem iken; difüzyon tensör MR görüntüleme, moleküllerin hızı yanında yönü hakkında da bilgi vermektedir. Ancak oranı hakkında herhangi bir bilgi vermez. Ayrıca DTG'de beyaz cevher yolaklarında aksonların yoğunluğu, ortalama akson çapı, myelin kılıf kalınlığı ve yolakların yönleri gibi özellikler o dokudaki difüzyonu etkilemekte ve bize yolakların yapısı hakkında önemli bilgiler vermektedir.

Difüzyon tensör verilerini elde etmede en sık olarak kullanılan yöntemler, rutin klinik difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) teknikleri ile aynıdır. DTG uygulamasında DAG'a göre daha güçlü ve daha hızlı gradientler kullanılmakta, bu da daha kısa sürede görüntü elde etmeye imkân vermektedir. Bu DTG' nin daha kısa bir eko süresinde elde edilmesini sağlamaktadır. Böylece DAG'de hastaya bağlı olan hareket artefaktları DTG'de aşılmaktadır.

DAG'nin hasta hareketine duyarlılığının fazla olması, kodlanmış yön sayısının az olması ve beyin kapsamının sınırlı olması gibi kısıtlılıklar bulunmaktadır. Ancak difüzyon tensör görüntüleme ile bu sorunlar aşılabilmektedir.

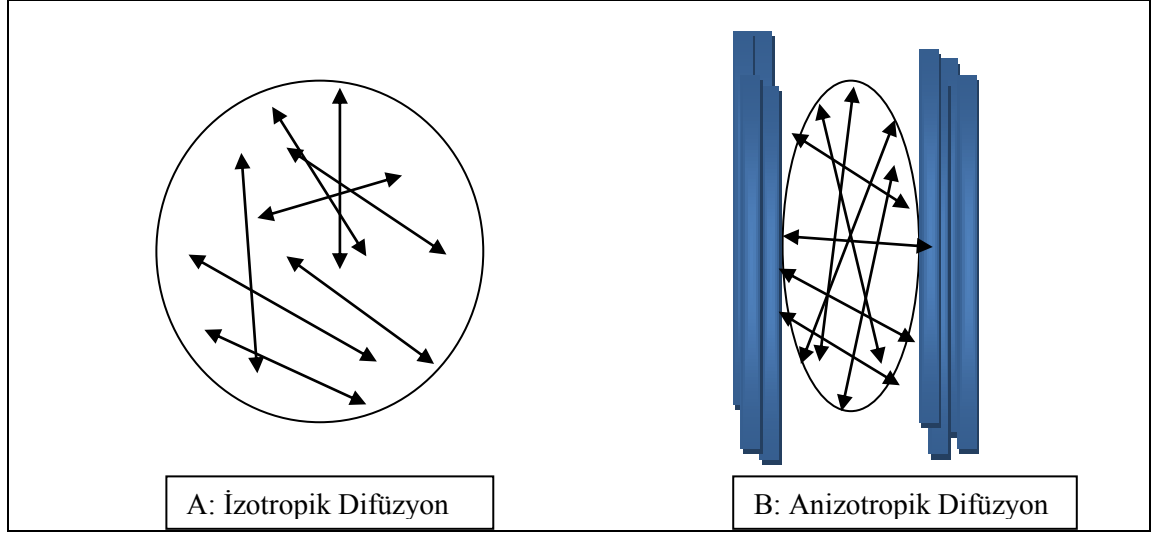
Tensör, üçten fazla öğeye dayanarak tanımlanan difüzyonun üç boyutlu olarak tanımlandığı matematiksel bir modeldir ve vektör biçiminde gösterilir. Tensör formunda D üç temel değere (D_{XX} , D_{YY} , D_{ZZ}) sahip olup, tensörün simetrik özelliğine göre ($D_{XY}=D_{YX}$, $D_{XZ}=D_{ZX}$, $D_{YZ}=D_{ZY}$) birbirinden bağımsız en az altı ölçümün yapılması gerekmektedir. Bu matristeki üç ana yöndeki (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}) difüzyon değerlerine Eigen değerleri (λ_1 , λ_2 , λ_3) adı verilmektedir ve her değer için “Eigen vektör” ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) ile tanımlanan bir vektörü vardır. En büyük Eigen değer ve vektör, o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirlemektedir. Ölçümler sonucu elde edilen vektöre difüzyon tensör adı verilmektedir.

Difüzyon tensör verilerini göstermek için difüzyon elipsoidleri kullanılmaktadır (Şekil4). Elipsoidler, belirli bir difüzyon süresinde, moleküllerin kapladığı üç boyutlu alanı temsil etmektedir. Tensör elipsoidinin biçimi, en büyük eigen vektör buna karşılık gelen vektöre paralel olacak şekilde yapılanmaktadır. Voksel içindeki en büyük difüzyonel vektörün beyaz cevher yolaklarına paralel dizildiği düşünülerek iki boyutlu ve 3B vektörsel alanlar hesaplanmaktadır.



Şekil 4: Tensör matrisinin elipsoid şeklinde gösterimi

İzotropik bir ortamda, her yöndeki tensör simetrik olacağı için sferik bir biçim elde edilecektir. Anizotropik bir ortamda ise elipsoid olarak görüntülenecektir ve elipsoidin basıklığı devinimin anizotropisiyle doğru orantılı olacaktır. Elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerinden en büyük olanına paralel olacaktır.



Şekil 5: İzotropik ve anizotropik difüzyon

Difüzyon tensör görüntüleme için çok kesitli ‘single-shot’ EPI sekansı kullanılmaktadır. Difüzyon tensor ölçümleri her vokseldeki doku yapısını gösteren üç temel belirteç verir;

- 1) Ortalama difüzyon
- 2) Difüzyonun ana yönü
- 3) Anizotropi derecesi

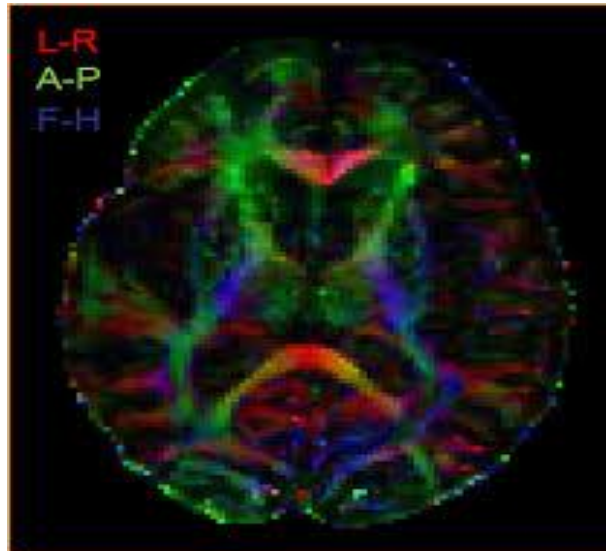
Difüzyonun ana yönü, difüzyon vektörlerinin en büyüğü tarafından belirlenir. Ortalama difüzyon (D) ya da diğer adıyla görünür difüzyon katsayısı, izotropik difüzyonu en iyi tanımlayan veridir. Bu katsayıyı hesaplamak için ana eigen değerlerin ortalaması alınır. Ancak anizotropik ortamlarda, D katsayısı yetersiz kalmaktadır. Bu amaçla fraksiyonel anizotropi (FA) ve görece (rölatif) anizotropi (RA) ve oylum oranı (VA) gibi farklı anizotropi ölçümleri kullanılmaktadır. Bunlar birimsiz sayısal ölçeklerdir. Saf izotropik ortamda FA ve RA değerleri 0, VR 1’ken, tam anizotropik ortamda FA değeri 1’e, RA’nın ki $\sqrt{2}$ ’ye, VA’ninki ise 0’a yaklaşır. Bu ölçeklerden FA düşük, VA ise yüksek anizotropiye daha duyarlıyken, RA tüm anizotropi değerlerine lineer duyarlılık gösterir. RA, FA ve VA arasında yer almakta, iki değer özelliklerini birleştirmektedir. RA, yüksek derecelerdeki anizotropi değişimlerine duyarlıdır, ancak beyaz maddedeki anizotropi düzeyi için (0,3- 0,4) FA değeri RA’dan daha güvenilir (42).

Anizotropi ölçümleri şu formüllerle gösterilir;

$$FA = \frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_3 - \lambda)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad RA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}$$
$$VR = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{\lambda^3}$$

Difüzyon tensör datasından iki farklı görüntü elde edilir. Bunlar renk kodlu görüntülüler ve traktografidir.

Renk kodlu görüntüler ile difüzyon tensör datasındaki x,y,z yönündeki majör eigenvektör bileşenleri, renk bileşenlerine çevrilir. Kırmızı ile sağdan sola, yeşil ile önden arkaya, mavi ile yukardan aşağıya olan anizotropi kodlanırken, FA miktarı ise parlaklık olarak ifade edilir (Şekil 6). Bu, tek bir serebral hemisfer içinde kortikal bölgelerin anterior ve posteriorlarını birleştirdiği için genelde yeşil olan, geniş asosiasyon yolaklarını, süperior kortikal bölgeleri inferior subkortikal alanlarla birleştiren ve bu nedenle genelde mavi olan projeksiyon yolaklarından ve her iki hemisfer arasındaki sol-sağ oryantasyonları nedeniyle genelde kırmızı olan komissural liflerden ayırt etmede faydalı olmaktadır.



Şekil 6: Difüzyon tensörün renk kodlu görüntüsü

Traktografi beyaz cevher yolaklarının üç boyutlu gösterilmesi işlemidir. DTG ile elde edilen verilerin önemli bir özelliği dokulardaki difüzyonun hangi yönde daha fazla olduğunun anlaşılabilmesidir. Böylece ölçüm yapılan alandaki beyaz cevher yolaklarının yönü hakkında bilgi alınabilir. Özel grafi teknikleri kullanılarak vokseller arasındaki bağlantılardan beyaz cevher yolakları 3 boyutlu olarak gösterilebilir. Traktografi çizimi iki şekilde olmaktadır (41)

1) Çizgi İzlem Algoritması

En çok kullanılan tekniktir. Komşu vokseller arasındaki lokal tensör değişiklikleri izlenir. Bu işlemde izlenmek istenen beyaz cevher yolağı için başlangıç noktası belirlenir. Bu noktadan başlanarak major eigen vektör ($FA \geq 0.4$) yönünde öne ve arkaya giden yolaklar izlenir. Difüzyon elipsoidinin yönü, traktografinin ilk basamağı olarak seçilir. Komşu vokselle içinde aynı hesaplamalar tekrarlanır. İzleme düşük anizotropi ($FA \leq 0.2-0.15$) saptanana veya ana izlem rotasından aşırı sapmalar ($>41^\circ-45^\circ$) olana dek devam edilir.

2) Global Enerji Minimalizasyonu Tekniği

Daha az klinik uygulaması bulunan bir yöntemdir. Spinler gerçek yolak boyunca dizilimlerini sağlayacak eksternal bir manyetik alan içine yerleştirilerek sahip oldukları bağlanma enerjisi miktarına göre dizilmeleri sağlanır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Şubat 2012- Ağustos 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi Nöroloji bölümünde klinik ve laboratuvar yöntemlerle MS tanısı konulan ve kliniğimize beyin MRG tetkiki için sevk edilen hastalar dahil edildi. Kontrol grubuna Başkent Üniversitesi Hastanesi Nöroloji bölümü tarafından yapılan muayene sonucunda nörolojik olarak sağlıklı bulunan kişiler dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen kişiler, sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek yazılı onamları alınmıştır.

MS hastalarından ciddi kontrast madde alerji hikayesi olan ve böbrek fonksiyonları bozuk olan, GFR'si 30 ml/dk/wl'nin altında olan hastalara kontrast madde veremediğimizden çalışmaya dahil edilmemiştir.

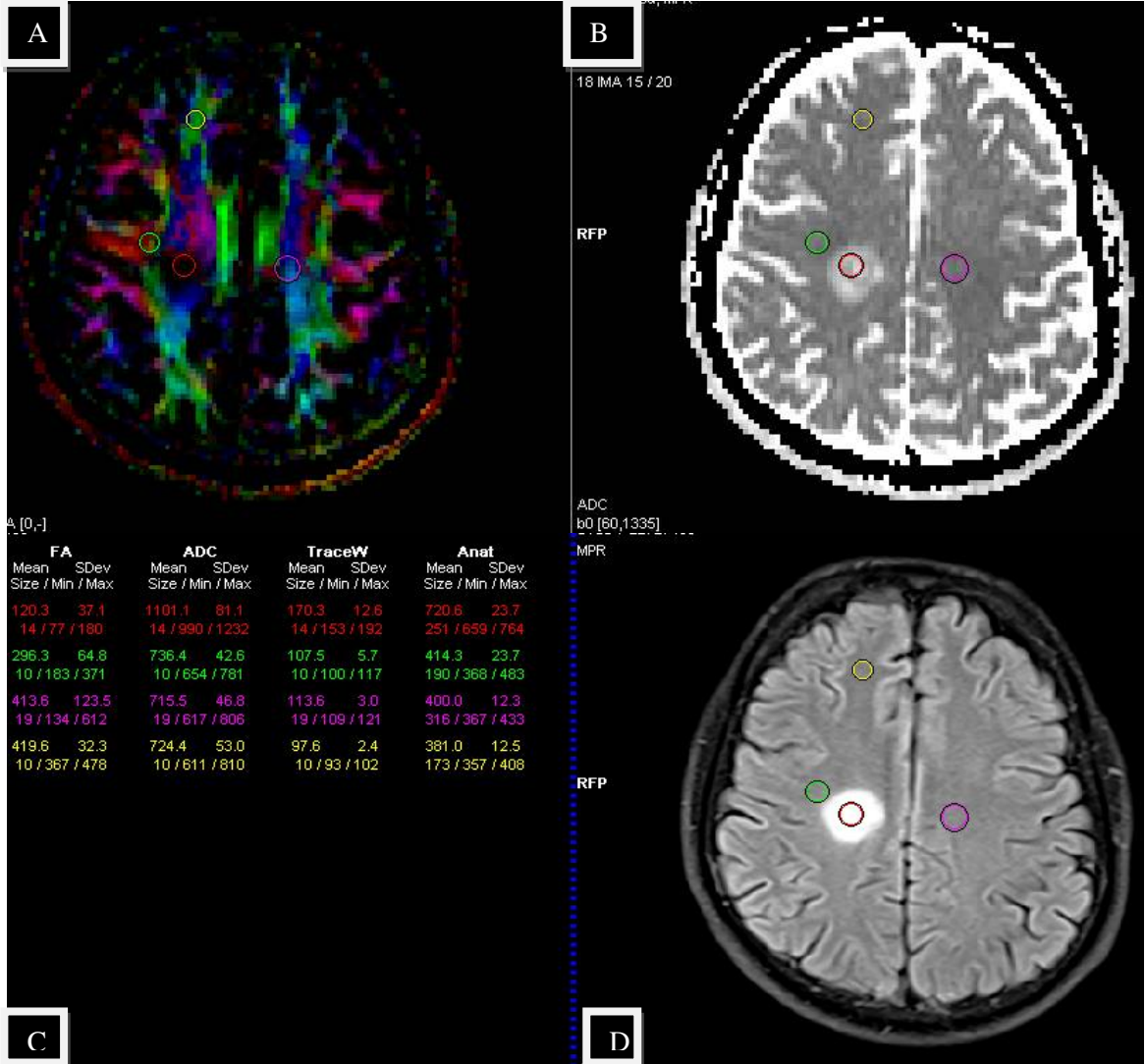
Çalışmaya ilk kez MS tanısı alan ya da daha önce MS tanısı konulmuş ve takip edilen 54 hasta ve 56 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunda 18-72 yaş arasında (ortalama 38 ± 12); 39'u kadın, 15'i erkek toplam 54 hasta ve kontrol grubunda 20-56 yaş arasında (ortalama 31 ± 7) olan 32'si kadın, 24'ü erkek olmak üzere toplam 56 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi.

MR inceleme bütün hastalarda supin pozisyonunda kafa koili kullanılarak, 1,5 Tesla MR cihazında (Siemens) yapıldı. İncelemeye alınan tüm hastalarda antekübital venden damar yolu açıldı. Bölümümüzde uygulanan MS MR protokolü ve diffüzyon tensör görüntüleme yapıldı. Rutin MS protokolünde sagittal ve transvers planda FLAIR, transvers ve koronal planda TSE T2 ve aksiyel TSE T1 ağırlıklı sekanslar olup, postkontrast görüntüler için 20 mg/ml kontrast madde uygulanarak sagittal ve transvers TSE T1 ağırlıklı ve koronal yağ baskılı T1 ağırlıklı kesitler alındı.

Konvansiyel görüntülemelerde kullanılan parametreler; FLAIR sekansta TR:8000 ms, TE: 84 ms, flip angle: 150°, FOV 220 x200 mm, rekonstruksiyon matriksi 157x256; T2 sekansta TR:3600 ms, TE: 103 ms, flip angle: 150°, FOV 220x200 mm, rekonstruksiyon matriksi 230 x512; T1 sekansta TR: 480 ms, TE: 12 ms, flip angle 82°, FOV 220x200 mm, rekonstruksiyon matriksi 210x380 olarak alındı. DTG'de görüntüler EPI sekansı kullanılarak elde edildi. Görüntü parametreleri; TR:2900 ms, TE: 94 ms, FOV: 230x230mm, rekonstruksiyon matriksi: 128x128, kesit sayısı: 20, kesit aralığı:1.5 mm idi. Tensör görüntüler elde edilmesi için 30 yön kullanıldı.

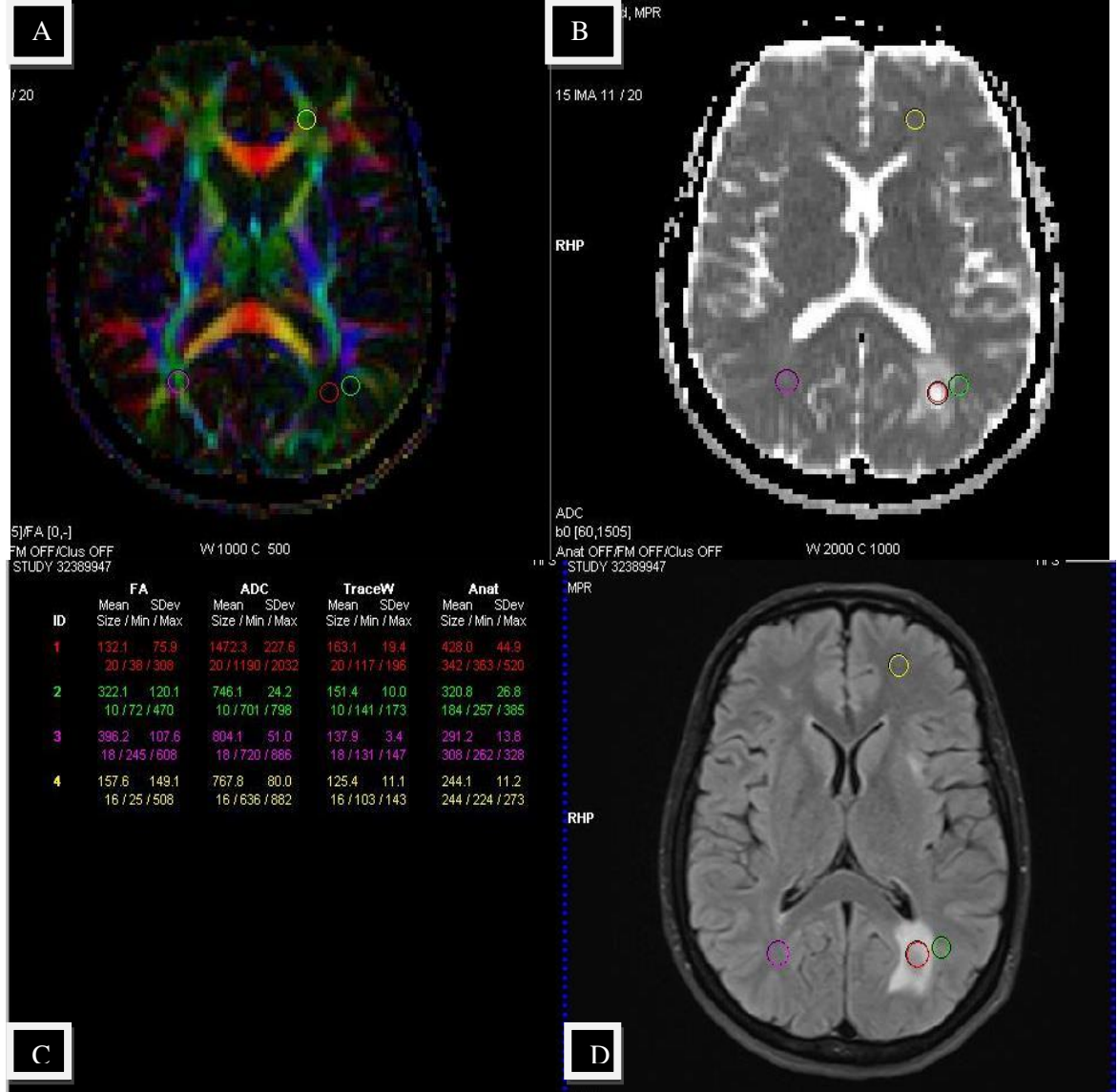
Çalışmamızda MS hastalarında plaklar ve beyaz cevher alanları değerlendirildi. MS hastalarında plak, periplak alan, plağın karşısındaki normal görünen beyaz cevher (PK-

NGBC) ve normal görünen beyaz cevher (NGBC) alanlarından FA ve ADC ölçümleri yapıldı. Plağın bittiği komşu beyaz cevher, periplak alan olarak kabul edildi ve ölçümler o bölgeden yapıldı. PK-NGBC plağın simetriğine denk gelen karşı serebral hemisferdeki beyaz cevher alanı olarak değerlendirilip o bölgeden ölçüm yapıldı. MS hastalarında plaklar, ilaç tutulum paterni göz önünde bulundurularak aktif ve kronik plak olarak değerlendirildi. İlaç tutan plaklar aktif plak, ilaç tutmayanlar ise kronik plak olarak değerlendirildi. Aktif ve kronik plaklardan da FA ve ADC ölçümleri yapıldı. Kontrol grubunda ise normal beyaz cevher (NBC) alanından FA ve ADC ölçümleri yapıldı. Ölçümler deneyimli bir radyolog tarafından yapıldı. MS hastalarında T2 veya FLAIR ağırlıklı sekansta lezyonun yeri tespit edildikten sonra ölçümler manuel olarak ROI (region of interest) kullanılarak yapıldı. Çalışmamızda kullandığımız MS hastalarından yaptığımız ölçümler Şekil 7-8-9'da gösterilmiştir



Şekil 7: MS hastalarında FA ve ADC ölçümünün gösterimi

A: Renkli FA haritası, B: ADC haritası, C:Ölçüm tablosu, D:Aksiyel FLAIR görüntülerde ROI kullanılarak yaptığımız ölçümler gösterilmiştir. Sağ serebral hemisferde sentrum semiovalede plak düzeyinden (kırmızı renkli ROI), periplak alandan (yeşil renkli ROI), PK- NGBC'den (pembe renkli ROI) ve NGBC alanından(sarı renkli ROI) yaptığımız FA ve ADC ölçümleri gösterilmiştir. Elde edilen ölçümler C'de gösterilmiştir.

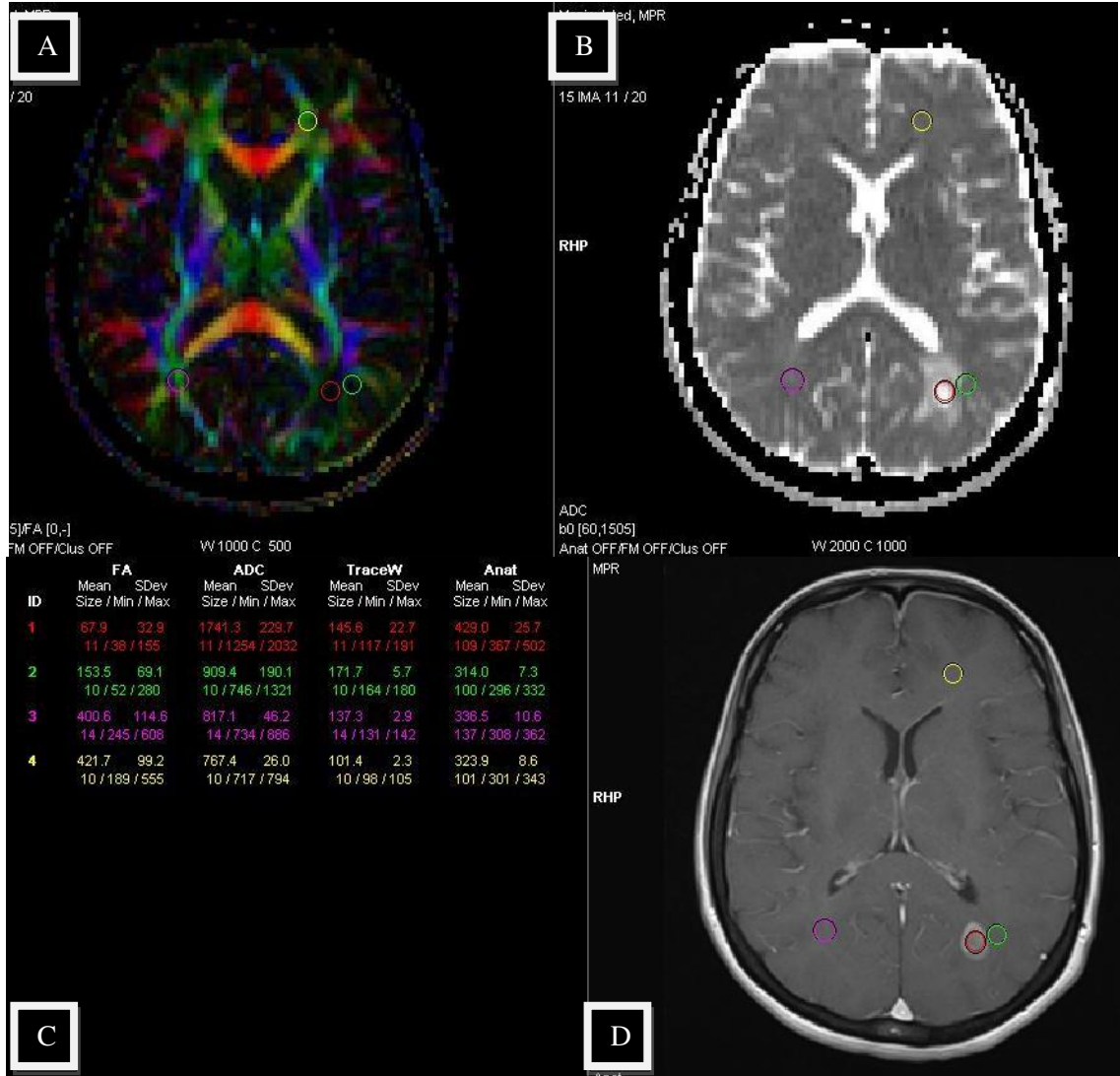


Şekil 8: MS hastalarında FA ve ADC ölçümünün gösterimi

A: Renkli FA haritası, B: ADC haritası, C:Ölçüm tablosu, D:Aksiyel FLAIR görüntülerde ROI kullanılarak yaptığımız ölçümler gösterilmiştir. Sol lateral ventrikül komşuluğundaki plaktan (kırmızı ROI), periplak alandan (yeşil ROI), PK-NGBC alanından (pembe ROI) ve NGBC'den (sarı ROI) yaptığımız FA ve ADC ölçümleri gösterilmiştir.

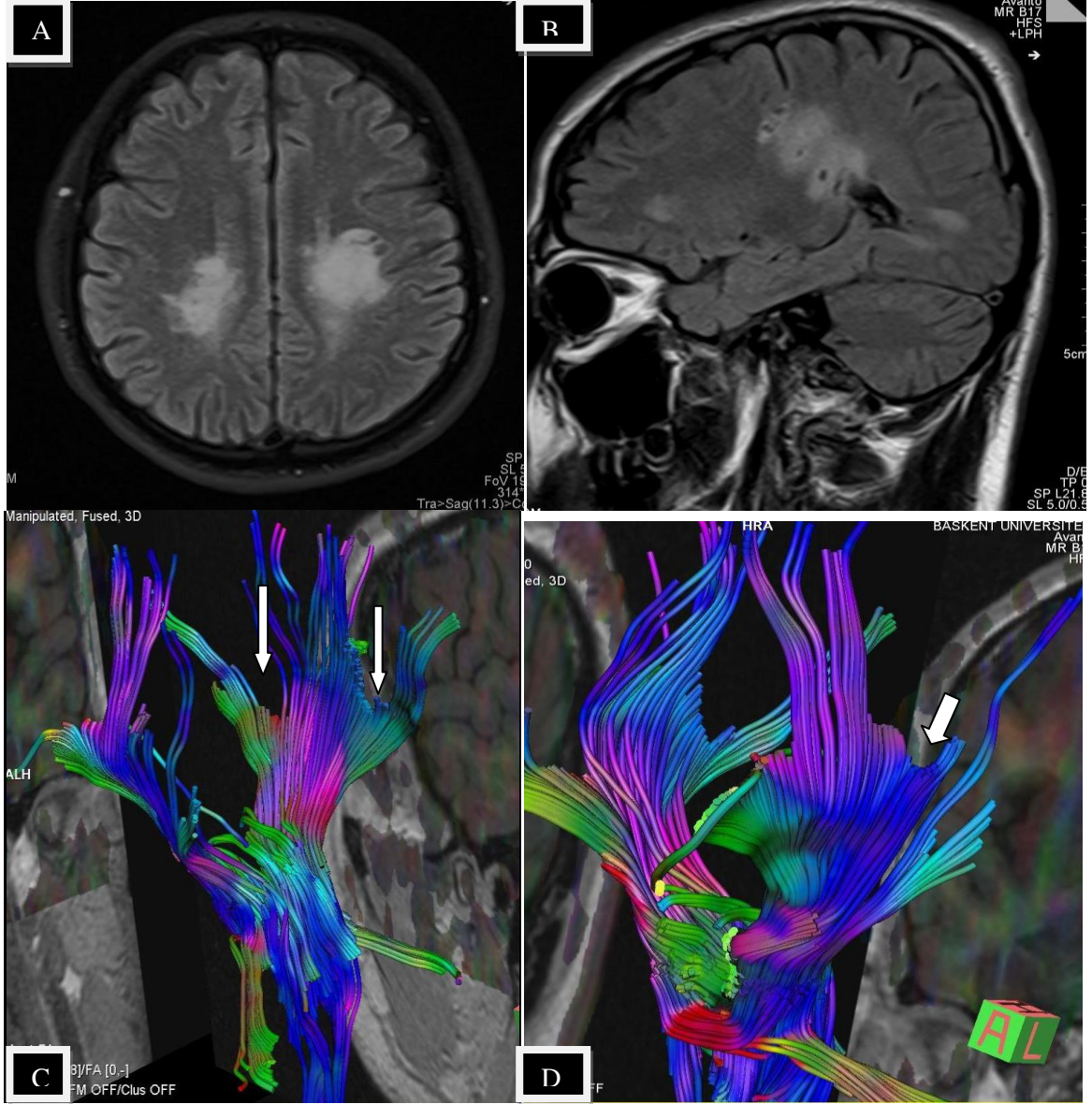
DTG’de kantitatif ölçümler yapılacağından artefaktlardan ve parsiyel volüm etkisinden kurtulmak için 5 mm’nin altındaki plaklar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca plağın karşısında değerlendireceğimiz beyaz cevher alanı normal değilse bu alandan ölçüm yapılmadı. MS hastalarında yapılan ölçümler kendi aralarında ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

MS hastalarında 158 kronik plak (%54,5), 23 aktif plak (%7,9) olmak üzere toplam 181 plak (%32), 54 NGBC (%9), 171 periplak (%30), 150 PK-NGBC (%27) değerlendirildi. Kontrol grubunda 56 NBC alanı değerlendirildi.



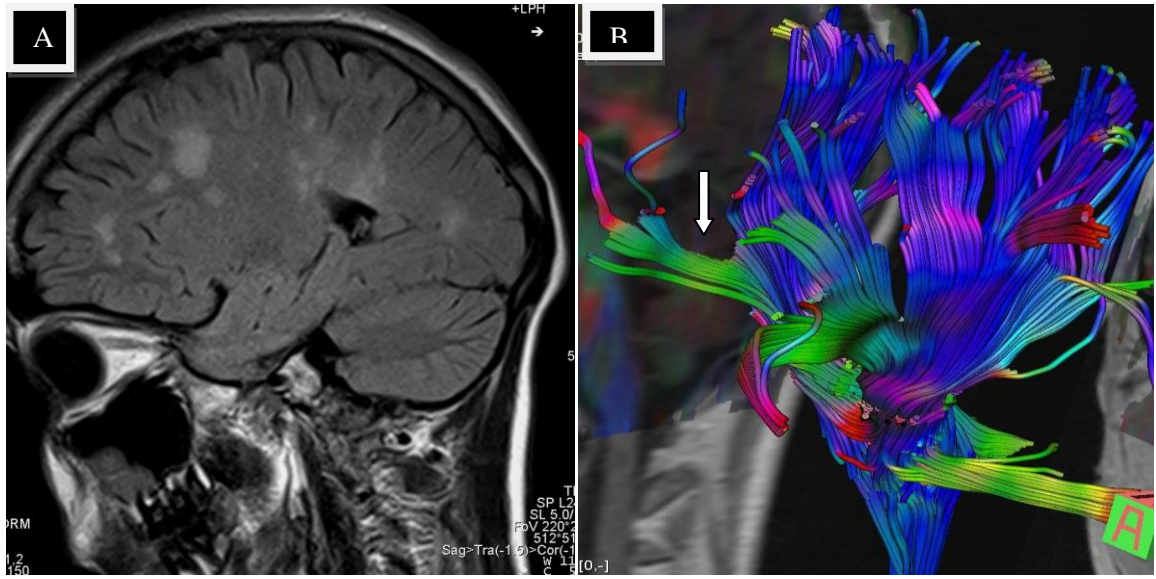
Şekil 9: MS hastalarında FA ve ADC ölçümünün gösterimi A: Renkli FA haritası, B: ADC haritası, C: Ölçüm tablosu, D: İlaç sonrası aksiyel T1 sekansında ROI kullanılarak yaptığımız ölçümler gösterilmiştir. Sol lateral ventrikül komşuluğundaki plaktan (kırmızı ROI), periplak alandan (yeşil ROI), PK-NGBC alanından (pembe ROI) ve NGBC’den (sarı ROI) yaptığımız FA ve ADC ölçümleri gösterilmiştir.

MS hastalarının tümünde mezensefalon başlangıç noktası belirlenerek 3 boyutlu traktografi haritaları yapıldı. Traktografi haritaları çıkarılan hastaların beyaz cevher yollarının MS hastalığından etkilenip etkilenmediği değerlendirildi. MS hastalarında aksonal yollar boyunca izlenen plakların aksonal yollarda kesintiye yol açtığı gösterilmiştir (Şekil 10,11,12). Ancak bazı hastalarda plakların çizilen traktografi yolları seyrinde olmadığı ve bu nedenle aksonal yollarda belirgin bir patolojiye yol açmadığı gösterilmiştir (Şekil 13).



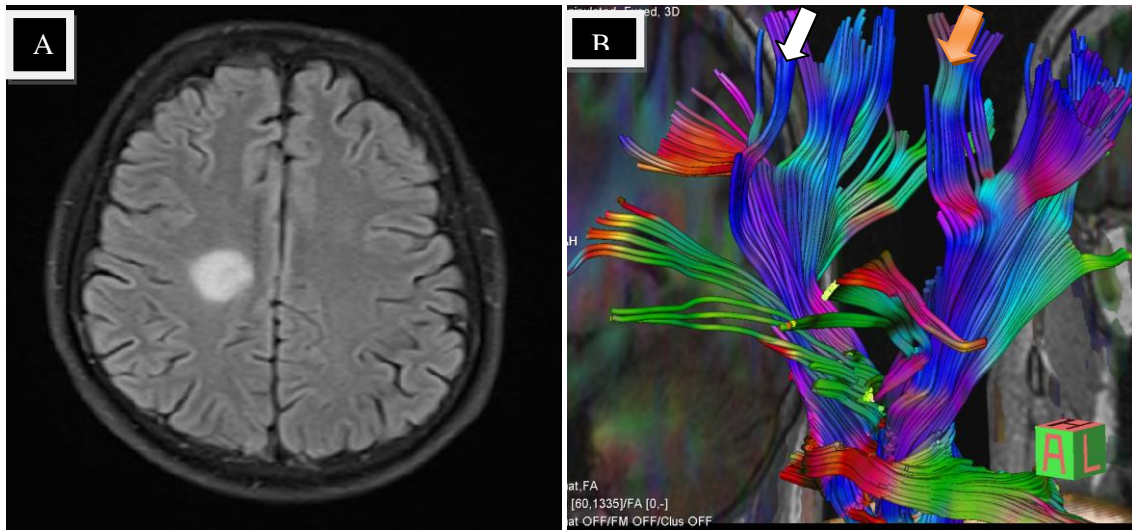
Şekil 10: MS lezyonlarının traktografi ile gösterilmesi

22 yaşında erkek MS hastasının A: Aksiyel FLAIR, B: Sagittal FLAIR, C ve D traktografi görüntüleri gösterilmiştir. Aksiyel ve sagittal FLAIR sekansında her iki periventriküler beyaz cevherde izlenen büyük MS plaklarının traktografi görüntülerde aksonal yollarda kesintiye yol açtığı gösterilmiştir



Şekil 11: MS lezyonlarının traktografi ile gösterilmesi

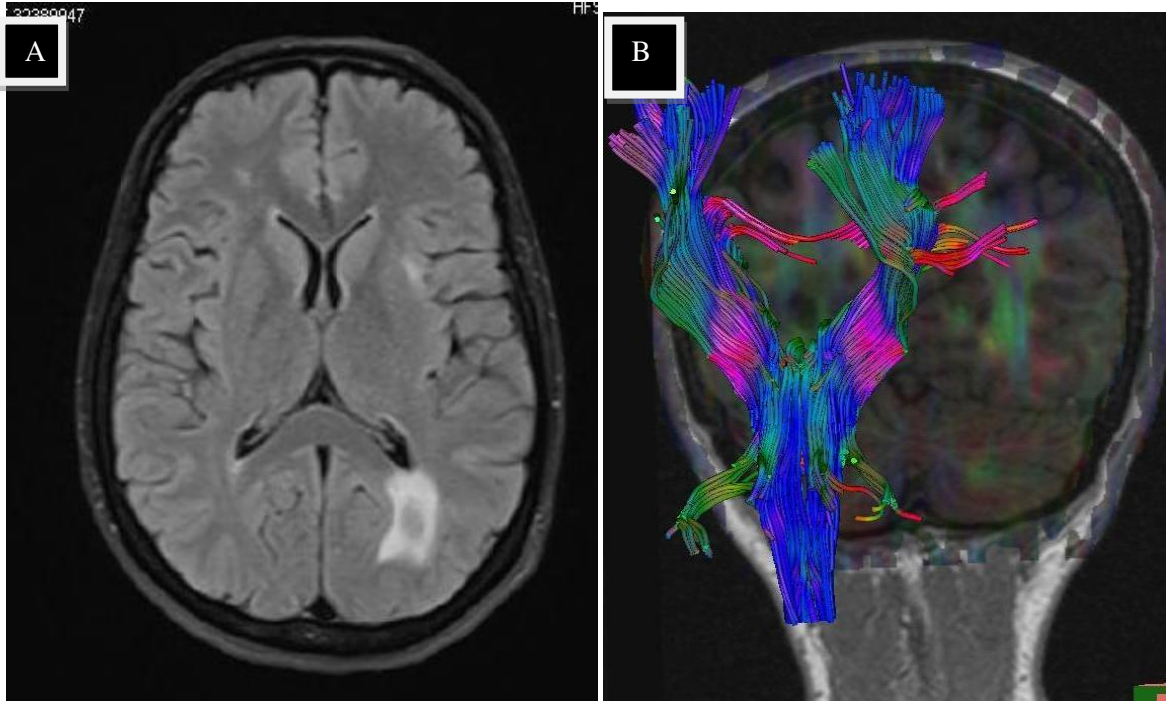
28 yaşında kadın MS hastasının sagittal FLAIR (Şekil 11a) ve traktografi (Şekil 11b) görüntülemesinde periventriküler alanda MS plakları izleniyor. Frontoparietal bölgede beyaz cevherde izlenen büyük plağın traktografi görüntüde aksonal yolda destrüksiyona yol açtığı gösterilmiştir.



Şekil 12: MS lezyonlarının traktografi ile gösterilmesi

30 yaşında erkek MS hastasında aksiyel FLAIR (Şekil 12a) ve traktografi (Şekil 12b) görüntülemesinde sağ sentrum semiovalede büyük MS plağı izleniyor. Bu plağın traktografi görüntüde; karşı aksonal yolak ile karşılaştırıldığında sağdaki aksonal yolda

destruksiyona yol açtığı gösterilmiştir (Beyaz okla patolojik aksonal yolak, turuncu okla normal aksonal yolak gösterilmiştir.)



Şekil 13: MS lezyonlarının traktografi ile gösterilmesi

38 yaşında kadın MS hastasında aksiyel FLAIR (Şekil 13a) ve traktografi (Şekil 13b) görüntülemesinde solda lateral ventrikül komşuluğunda MS plağı izleniyor. Bu plağın traktografi görüntüde aksonal yolda herhangi bir destruksiyona yol açmadığı izlenmiştir.

3.2.İstatistiksel Yöntemler

Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenlerde ortalama±Standart sapma, kategorik değişkenlerde sayı değerleri verilmiştir. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığını incelemek için Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Sayısal değişken açısından iki bağımsız grup karşılaştırması için “iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi” ikiden fazla grup karşılaştırması için varyanslar homojense “Tek yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” varyanslar homojen değil ise “Welch Varyans Analizi” uygulanmıştır. Değişkenler arası ilişki miktarını incelemek için Spearman rho korelasyon katsayısı kullanılmıştır. $P < 0.05$ olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Tüm analizler IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 21 programında yapılmıştır.

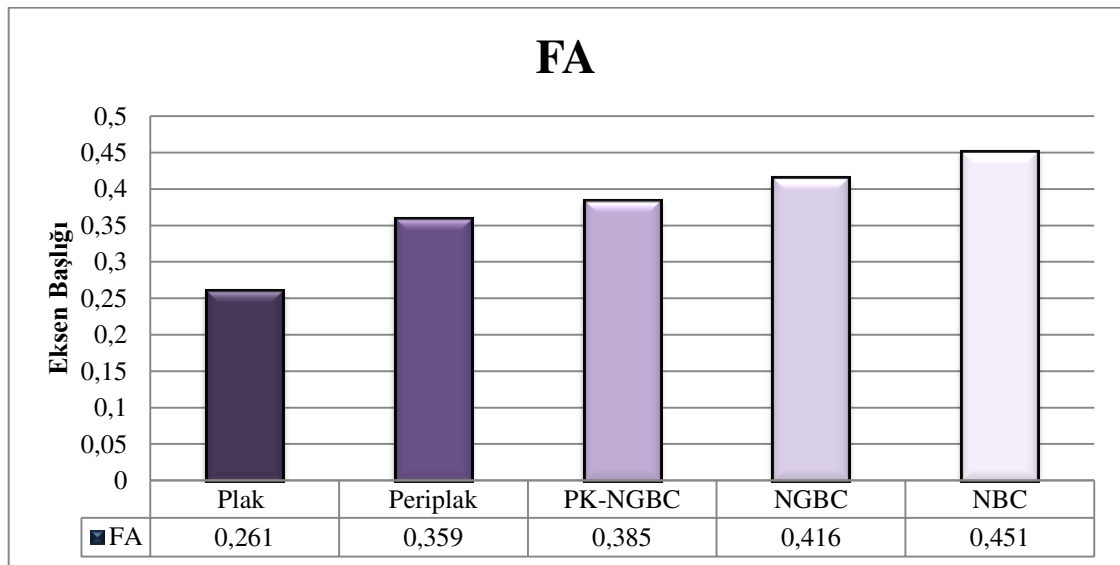
4. BULGULAR

MS hastalarında plak, periplak, PK-NGBC, NGBC ve kontrol grubu NBC FA değerleri karşılaştırıldığında; plak FA ($0,261 \pm 0,113$) değerinin, diğerlerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Diğer lokalizasyonlarda ölçtüğümüz FA değerleri ise şu sırayla artmaktadır; periplak FA ($0,359 \pm 0,115$) PK-NGBC (ortalama FA $0,385 \pm 0,120$), NGBC (ortalama FA $0,416 \pm 0,082$) ve NBC (ortalama FA $0,451 \pm 0,098$), (Tablo 11). MS hastalarında plak, periplak, PK-NGBC, NGBC ve kontrol grubu NBC ortalama FA değerleri arasındaki fark tablo 12’de grafiksel olarak gösterilmiştir.

Tablo 11: MS hastaları ve kontrol grubunda ölçülen ortalama FA değerleri

	Hasta grubu				Kontrol grubu
	Plak	Periplak	PK-NGBC	NGBC	NBC
Ortalama FA	0,261	0,359	0,385	0,416	0,451
$\pm$ SD	0,113	0,115	0,120	0,082	0,098

Tablo 12: MS hastaları ve kontrol grubunda ölçülen ortalama FA değerlerinin grafiği



Çalışmamızda plak ile periplak ($p<0,001$), plak ile PK-NGBC ($p<0,001$), plak ile NGBC ($p<0,001$) ve plak ile NBC FA ($p<0,001$) değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13: MS hastalarında farklı lokalizasyonlarda ölçülen FA değerlerinin kendi aralarında ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Plak	Periplak	PK-NGBC	NGBC	NBC
Plak	-	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Periplak	$p<0,001$	-	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
PK-NGBC	$p<0,001$	$p<0,001$	-	$p<0,001$	$p<0,001$
NGBC	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	-	$p=0,047$
NBC	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p=0,047$	-

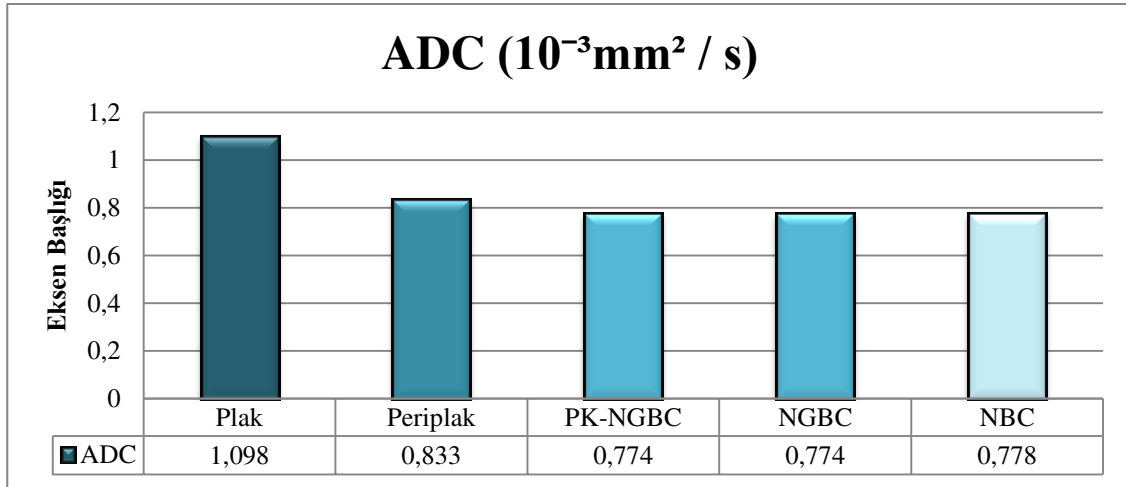
$P < 0.05$ istatistiksel anlamlı

MS hastalarında plaktan ölçülen ADC değeri ile periplak, PK-NGBC, NGBC ve kontrol grubu NBC'den ölçülen ADC değerleri karşılaştırıldığında plak ADC değerinin (ortalama ADC $1,098 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn} \pm 0,244$) diğerlerine göre daha yüksek olduğu görüldü. Diğer ADC değerleri ise şu sırayla azalmaktadır; periplak ADC (ortalama ADC $1,098 \times 10^{-3} \text{mm}^2 / \text{sn} \pm 0,244$), PK-NGBC (ortalama ADC $0,774 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn} \pm 0,076$), NGBC (ortalama ADC $0,774 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn} \pm 0,056$) ve NBC (ortalama ADC $0,778 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn} \pm 0,070$) (Tablo 14). MS hastalarında plak, periplak, PK-NGBC, NGBC ve kontrol grubu NBC ortalama ADC değerleri arasındaki fark tablo 15'de grafiksel olarak gösterilmiştir.

Tablo 14: MS hastaları ve kontrol grubunda ölçülen ortalama ADC değerleri

	Hasta grubu				Kontrol grubu
	Plak	Periplak	PK- NGBC	NGBC	NBC
Ortalama ADC ($10^{-3} \text{mm}^2 / \text{s}$)	1,098	0,833	0,774	0,774	0,778
$\pm$ SD	0,244	0,137	0,076	0,056	0,070

Tablo 15: MS hastaları ve kontrol grubunda ölçülen ortalama ADC değerlerinin grafiği



Çalışmamızda plak ile periplak ($p<0,001$), plak ile PK-NGBC ($p<0,001$), plak ile NGBC ($p<0,001$) ve plak ile NBC ($p<0,001$), ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16: MS hastalarında farklı lokalizasyonlarda ölçülen ADC değerlerinin kendi aralarında ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Plak	Periplak	PK-NGBC	NGBC	NBC
Plak	-	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$
Periplak	$p<0.001$	-	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$
PK-NGBC	$p<0.001$	$p<0.001$	-	$p=1$	$P=0,688$
NGBC	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$	-	$P=0,719$
NBC	$p<0.001$	$p<0.001$	$P=0,688$	$P=0,719$	-

$P< 0.05$ istatistiksel anlamlı

Periplak alandan ölçülen FA değerlerinin plak FA'dan daha yüksek ancak PK-NGBC, NGBC ve kontrol grubu NBC'den daha düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 11). Çalışmamızda periplak ile plak FA ($p<0.001$), periplak ile PK-NGBC FA ($p<0.0001$), periplak ile NGBC FA ($p<0.001$) ve periplak ile kontrol grubu NBC FA ($p<0.0001$) değerleri arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi (Tablo 13).

Periplak ADC değerininin plak ADC'den daha düşük, PK-NGBC, NGBC ve kontrol grubu NBC ADC'den ise daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 14). Çalışmamızda periplak ile NGBC ($p<0.001$), periplak ile PK-NGBC ($p<0.001$) ve periplak ile NBC ($p<0.001$) ADC değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi (Tablo 16).

MS hastalarından ölçülen NGBC FA değerinin plak, periplak, PK-NGBC'den daha yüksek olduğu, kontrol grubuna göre ise daha düşük olduğu gözlemlendi. NGBC ile plak ($p<0,001$), NGBC ile periplak ($p<0,001$), NGBC ile PK-NGBC ($p<0,001$) ve NGBC ile kontrol grubu NBC ($p=0,047$) FA değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi. MS hastalarında NGBC ADC değerinin ($0,774\pm0,056$), plak ($1,098\pm0,244$) ve periplak ADC'den ($0,833\pm0,137$) daha düşük olduğu gösterildi. NGBC ve PK-NGBC, ADC değerleri ise aynı hesaplandı. NGBC ($0,774 \pm 0,056$) ile kontrol grubu NBC ($0,778 \pm 0,070$) ADC değerleri arasında belirgin fark gözlenmedi. NGBC ile plak ADC değerleri ($p<0,001$), NGBC ile periplak ADC değerleri ($p<0,001$) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. NGBC ile PK-NGBC ADC değerleri aynı olduğundan, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ve p değeri 1 ölçüldü. Ayrıca NGBC ile kontrol grubu NBC ($p=0,719$) ADC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17: MS hastaları NGBC ile kontrol grubu FA ve ADC ölçümlerinin ortalama ve p değerleri

	NGBC	NBC	p
Ortalama FA $\pm$SD	$0,416 \pm 0,083$	$0,451 \pm 0,098$	0,047
Ortalama ADC $\pm$SD	$0,775 \pm 0,056$	$0,778 \pm 0,070$	0,719

$p< 0.05$ istatistiksel anlamlı

Aktif plak FA değeri kronik plaktan daha düşük bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,165$). Kronik plak ADC değeri, aktif plaktan daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,504$), (Tablo18).

Tablo 18: MS hastalarında aktif ve kronik plak FA ve ADC ölçümlerinin ortalama ve p değerleri

	Aktif Plak	Kronik Plak	p
FA	$0,230 \pm 0,090$	$0,265 \pm 0,115$	0,165
ADC	$1,076 \pm 0,143$	$1,101, \pm 0,256$	0,504

$p < 0.05$ istatistiksel anlamlı

MS hastalarının 21'i klinik olarak aktif iken 34'ü klinik olarak aktif değildi. Klinik olarak aktif olan hastaların 7'sinde MRG'lerinde aktif plak varken, 14'ünde aktif plak saptanmadı. Konvansiyonel MR görüntüleme ile aktif plak tespit etmediğimiz ancak klinik olarak aktif olan 14 hastanın, 44 kronik plağından FA ölçümü yaptık. 44 kronik plağın 24 tanesinin FA değeri, ortalama FA değerinden düşükken (FA değeri 0,230), 20 kronik plağın FA değerinin ortalama FA değerinden yüksek olduğunu gözlemledik

5.TARTIŞMA

MS, SSS'nin en sık görülen kronik, inflamatuvar, demiyelinizan ve nöro-dejeneratif hastalığıdır. Hastalığın temel patogenezi inflamatuvar demiyelinizasyondur. Bu süreç remiyelinizasyona gerileyebileceği gibi kalıcı demiyelinizasyon ve aksonal hasarla da sonuçlanabilir. Bu patolojik süreçlerin görüntüleme yöntemleri ile doğru ortaya konulması kalıcı hasarın öngörülebilmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Konvansiyonel MR, MS patolojisinden sorumlu makroskopik lezyonları göstermede çok duyarlı olmasına rağmen NGBC'deki gizli mikroskopik değişiklikleri göstermede yetersiz kalmaktadır. Konvansiyonel MR incelemede lezyonların dağılımı ile klinik bulgular arasındaki uyumsuzluk bunun göstergesi olabilir. DTG ise MS patolojisinden sorumlu olduğu düşünülen plakları ve NGBC'i ROI analizi ile fokal olarak inceleyebilen, doku patolojisini kantitatif ve objektif olarak değerlendirilebilen ileri bir MR uygulamasıdır.

Çalışmamızda MS hastalarında plak ve beyaz cevher alanları değerlendirilmiştir. Plaktan, periplak ve plağın karşısındaki normal görünen beyaz cevher ve normal görünen beyaz cevherden FA ve ADC ölçümleri yaptık. Ayrıca aktif ve kronik plağı kontrastlı tetkiklere bakarak ayrı gruplayıp, aralarında FA ve ADC değerleri açısından fark olup olmadığını araştırdık.

Plak

MS hastalarında plak düzeyinden elde ettiğimiz FA ölçümleri ile periplak, PK-NGBC ve NGBC ve kontrol grubundan ölçtüğümüz FA değerlerini karşılaştırdığımızda; plak FA değerinin diğerlerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Diğer lokalizasyonlarda ölçülen FA değerlerinin ise periplak, PK-NGBC, NGBC ve NBC sıralamasıyla arttığı gözlemlendi. Rachel E. Maia de Andrade (43) çalışmamıza benzer şekilde plak düzeyindeki FA değerlerinin, periplak lokalizasyon, PK-NGBC, NGBC ve NBC'ye göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Alexande Guo ve ark.'ları (44) çalışmasında benzer sonuçlar elde etmişler ancak PK-NGBC'yi değerlendirmemişlerdir. Ayrıca aynı araştırmacıların (45) yaptıkları diğer bir çalışmada, plak FA değerinin, periplak ve PK-NGBC FA'ya göre daha düşük olduğunu göstermiş ancak sonuçlarını kontrol grubu ve NGBC ile karşılaştırmamışlardır. Sijens PE ve ark.'ları (46) sadece plak FA değerini kontrol grubu ile karşılaştırmış, plak FA değerinin, kontrol grubu NBC'ye göre çalışmamızla uyumlu olarak düşük olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda plak ile periplak ($p<0,001$), plak ile PK-NGBC ($p <0,001$), plak ile NGBC ($p<0,001$) ve plak ile NBC FA değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Literatürde plak ile periplak, plak ile PK-NGBC ve plak ile kontrol grubu NBC arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulan benzer çalışmalar bulunmaktadır (49,50). Alexandre Guo ve ark'ları (45) plak ile periplak ($p<0.001$), plak ile PK-NGBC ($p<0.001$) arasında, Bing Hu ve ark'ları (47) plak ile NGBC ($p<0.001$) ve plak ile NBC ($p<0.001$) arasında, Sijens PE ve ark'ları (46) plak ile NBC ($p<0.05$) arasındaki farkı, çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bulmuşlardır.

MS hastalarında plaktan ölçtüğümüz ADC değeri ile MS hastalarında periplak, PK-NGBC, NGBC ve kontrol grubu NBC'den ölçtüğümüz ADC değerlerini karşılaştırdığımızda plak ADC değerinin diğerlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Alexandre Guo ve ark.'ları (45) çalışmamıza benzer şekilde plak ADC değerinin periplak, NGBC, PK-NGBC ve NBC'den yüksek olduğunu gösteren sonuçlar elde etmişlerdir. Alexandre Guo ve ark.'larının (45) çalışmasında plak ADC değerinin, periplak ve PK-NGBC'ye göre bizim çalışmamızla uyumlu olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak plak ADC değerini, NGBC ve kontrol grubu NBC ile karşılaştırmamışlardır. Bing Hu ve ark.'ları ise plak ADC değerinin, NGBC ve NBC 'e göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (47).

Çalışmamızda plak ile periplak ($p<0,001$), plak ile PK-NGBC($p <0,001$), plak ile NGBC ($p<0,001$) ve plak ile NBC ADC değerleri arasında yaptığımız karşılaştırmada, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Alexandre Guo ve ark.'ları (44) çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bing Hu ve ark'ları (47) plakla NGBC ($p<0,001$) ve plak ile NBC ($p<0,001$) ADC değerleri arasında, Sijens PE ve ark'ları (46) ise; plak ile NBC ($p<0.05$) ADC değerleri arasında çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir.

Periplak

Periplak alandan ölçülen FA değerleri plak FA'dan yüksek ancak PK-NGBC, NGBC ve kontrol grubu NBC'den düşük olduğu gözlemlendi. Literatürde periplak alandan ölçüm yapan çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Rachel E. Maia de Andrade ve ark.'ları (43) çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Ayrıca Alexandre Guo (44). yaptıkları çalışmada; periplak FA'nın plak FA'dan yüksek, NGBC'den ve kontrol grubu NBC'den düşük olduğunu göstermişlerdir. Alexandre Guo ve ark.'ları (45) yaptıkları başka bir çalışmada ise; periplak FA'nın plak FA'dan düşük, PK-NGBC'den yüksek olduğunu

saptamışlardır. Ancak periplak FA değerini kontrol grubu ve NGBC ile karşılaştırmamışlardır.

Çalışmamızda periplak ile plak FA ($p<0.001$), periplak ile PK-NGBC FA ($p<0.001$), periplak ile NGBC ($p<0.001$) ve periplak ile kontrol grubu NBC FA değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdik. Rachel E. Maia de Andrade (43) çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Literatürde periplak ile NGBC, PK-NGBC ve NBC arasındaki FA değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğunu gösteren benzer çalışmalar bulunmaktadır (44,45).

Periplak ADC değerini plak ADC'den düşük, PK-NGBC, NGBC ve kontrol grubu NBC ADC'den yüksek olduğunu saptadık. Alexandre Guo ve ark.'ları (44) periplak ADC'nin plak ADC'den düşük, NGBC'den ve kontrol grubu NBC'nin ADC'sinden yüksek olduğunu, başka bir çalışmada ise periplak ADC'nin plak ADC'den düşük, NGBC'nin ADC'sinden yüksek olduğunu göstermişlerdir (45).

Çalışmamızda periplak ile NGBC ($p<0.001$), periplak ile PK-NGBC ($p<0.001$) ve periplak ile NBC ($p<0.001$) arasındaki ADC değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdik. Literatürde periplak ile NGBC, PK-NGBC ve NBC arasındaki ADC değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğunu gösteren benzer çalışmalar vardır (44,45).

Çalışmamızda periplak alandan elde ettiğimiz anizotropik ölçümlerin, daha önce yapılan histopatolojik ve MR spektroskopik çalışmalarla uyumlu olarak, hastalığın plak çevresine uzandığı lehine sonuçlar elde ettik. Periplak alandaki anizotropinin NGBC ve kontrol grubu NBC'e göre düşük, plağa göre ise yüksek olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak konvansiyonel MR'da aslında normal görünen periplak alanın, plak kadar olmasa da etkilenmiş olduğu ve beyaz cevher anormalliklerinin plağın dışına doğru da uzandığı düşünüldü. Arnold ve ark.'ları (33) yaptıkları çalışmada plağa komşu NGBC'de N-asetilaspartat/kreatin oranında belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir. T2 ağırlıklı görüntüde MS lezyonlarının periplak yayılımının mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. MR spektroskopi çalışmalarında periplak beyaz cevherde nöronal ve aksonal zedelenmenin markeri olarak kabul edilen N-asetilaspartat ve N-asetilaspartat/kreatin oranında tespit edilen belirgin azalmanın ve kortikospinal trakt boyunca meydana gelen MS lezyonlarının wallerian dejenerasyonuna sekonder olduğu öne sürülmüştür. Diğer bir hipotez ise; periplak alanda aksonal zedelenme ve demiyelinizasyonun olduğudur. Bu durumda aktif dönemde perivenüler alanın

genişlemesiyle plakların genişlediği düşünülmektedir. Ancak kronik dönemde perivenüler alanda regresyon gelişmekte ve sonuçta plakta küçülme meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak genişleyip sonra küçülen plak alanında geride normal görünen ancak hasar görmüş periplak beyaz cevher alanının kaldığı savunulmuştur (48,49).

PK-NGBC

PK-NGBC FA değeri plak ve periplak FA'dan daha yüksek, NGBC ve NBC FA değerinden ise daha düşük saptandı. PK-NGBC ile plak, PK-NGBC ile-periplak, PK-NGBC ile PK-NGBC ile kontrol grubu NBC FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

PK-NGBC ADC değerinin plak ve periplak ADC değerinden düşük olduğu, PK-NGBC ADC değeri ile NGBC ADC değerinin ise aynı olduğu gözlemlendi. PK-NGBC ADC değeri ile kontrol grubu ADC değeri arasında belirgin fark olmamakla birlikte daha düşük olduğunu saptandı. PK-NGBC ADC değeri ile plak ve periplak ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p<0,001$), PK-NGBC ADC değeri ile kontrol grubu ADC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,688$). Ayrıca PK-NGBC ile NGBC ADC değerleri aynı olduğundan aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1$). Rachel E. Maia de Andrade (43) PK-NGBC değerini plak ve periplak FA'dan yüksek saptarken, NBC'den düşük saptamışlardır. Ayrıca PK-NGBC ile plak, PK-NGBC ile-periplak, PK-NGBC ile NGBC arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlar ama PK-NGBC ile NBC arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır. Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak PK-NGBC'yi NGBC'den daha yüksek saptamışlardır.

NGBC

MS hastalarında NGBC FA ile plak, periplak, PK-NGBC FA ve kontrol grubu NBC FA değerlerini karşılaştırdığımızda NGBC'in plak, periplak, PK-NGBC'den daha yüksek olduğu, kontrol grubuna göre ise daha düşük olduğu gözlemlendi. NGBC ile plak ($p<0,001$), NGBC ile periplak ($p<0,001$), NGBC ile PK-NGBC ($p<0,001$) ve NGBC ile kontrol grubu NBC ($p=0,047$) FA değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi.

Rachel E. Maia de Andrade (43) çalışmamıza benzer şekilde NGBC FA değerini plak ve periplak FA'dan yüksek, kontrol grubu NBC FA'dan düşük olduğunu

göstermişlerdir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak NGBC FA'yı PK-NGBC FA'dan daha düşük bulmuşlardır. Çalışmamızda NGBC FA değeri PK-NGBC FA'dan daha yüksek bulundu. Ancak çalışmamızda olduğu gibi NGBC ile plak, NGBC ile periplak, NGBC ile PK-NGBC ve NGBC ile kontrol grubu NBC FA değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu Rachel E. Maia de Andrade (43) da göstermişlerdir. Literatürde MS hastalarındaki NGBC FA değerinin kontrol grubu beyaz cevhere göre daha düşük olduğunu ve aralarında istatistiksel olarak fark olduğunu gösteren benzer çalışmalar vardır (43, 44, 50-53).

Çalışmamızda MS hastalarında NGBC ($0,774 \pm 0,056$) ADC değeri, plak ($1,098 \pm 0,244$) ve periplak ($0,833 \pm 0,137$) ADC'den daha düşük olarak saptandı. NGBC ve PK-NGBC ADC değeri ise aynı hesaplandı. NGBC ($0,774 \pm 0,056$) ile kontrol grubu NBC ($0,778 \pm 0,070$) ADC değeri arasında belirgin fark gözlemlenmedi. NGBC ile plak ($p < 0,001$) NGBC ile periplak ($p < 0,001$) ADC değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. PK-NGBC ile NGBC ADC değerleri aynı olduğundan aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 1$). NGBC ile kontrol grubu NBC ($p = 0,719$) ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

M. Cercignani ve ark'ları (54) NGBC ADC ($0,950 \pm 0,038$) değerini kontrol grubuna göre ($0,907 \pm 0,021$) daha yüksek saptamışlardır. NGBC ile kontrol NBC ADC değerleri arasında çalışmamızdan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. Alexandre Guo ve ark'ları (44) ve Roland Bammer ve ark'ları (55) da benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Şiddetli ve geri dönüşümsüz nörolojik bulguları olan hastalarda her zaman klinik ile uyumlu olarak, konvansiyonel MR'da görülebilen T2 hiperintens veya ilaç tutan yaygın MS lezyonları görülmeyebilir. Bu hastaların kliniğinden normal görünen beyaz cevher tutulumunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak konvansiyonel MR, MS hastalarında plak gibi makroskobik lezyonları görüntülemeye faydalı olsa bile, normal görünen beyaz cevherdeki mikroskobik düzeyde patolojilerin saptanmasında yetersiz kalmaktadır. DTG rutin MR görüntüleme ile tespit edilemeyen bu mikroskobik düzeydeki patolojilerin gösterilmesinde yardımcı bir yöntemdir. Bu sayede konvansiyonel MR ile MS hastalarının kliniğinin açıklanamadığı durumlarda DTG görüntülemenin klinik tanıya yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Birçok histolojik analiz ve MR spektroskopik çalışmalarda MS hastalarında normal görünen beyaz cevherde aksonal zedelenme olduğu gösterilmiştir. Çeşitli araştırmacılar

nöronal ve aksonal zedelenmenin markerları olarak kabul edilen N-asetilaspartat ve N-asetilaspartat/Kreatin oranındaki belirgin azalmayı MS hastalarında NGBC’de saptamışlardır. Ayrıca postmortem yapılan çalışmalarda da MS hastalarında normal görünen beyaz cevherde anlamlı aksonal kayıp gösterilmiş ve hastaların bulgularını açıklayabilmiştir. MS hastalığının patolojisinden perivasküler inflamasyon, astrosit proliferasyonu, mielin kaybı, astrosit destrüksiyonu gibi kompleks süreçler sorumlu tutulmaktadır. Tüm bu patolojik durumlar DTG’de anizotropik difüzyonun azalması ile gösterilmiştir. Çalışmamızda plak düzeyindeki anizotropinin diğer lokalizasyonlara göre daha düşük çıkması MS patolojisinden plakların asıl sorumlu olduğunu göstermektedir. Periplak alandaki anizotropinin, plaktan yüksek, NGBC’den düşük saptanması periplak alanın plak kadar olmasa da etkilendiğini düşündürmektedir. Ayrıca konvansiyonel MR’da normal olarak görünen beyaz cevher alanının aslında normal olmadığını ve etkilendiğini göstermektedir.

Çalışmamızda NGBC ile kontrol grubu NBC FA değerleri arasında ($p=0,047$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, NGBC ile kontrol grubu NBC ADC değerleri arasında ($p=0,719$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuca dayanarak NGBC alanındaki patolojinin saptanmasında anizotropik ölçümlerin, izotropik ölçümlere göre daha duyarlı olduğunu düşünmekteyiz. Alexandre C. Guo ve ark yaptıkları çalışmada azalan anizotropi ve artan ADC değerleri arasında güçlü korelasyon bulunmasına rağmen, FA ölçümlerindeki farklılık yüzdesini ADC’ye göre daha yüksek saptamıştır. Bu sonuçlar ışığında MS’de beyaz cevher hastalığının belirlenmesinde anizotropik ölçümlerin, izotropik ölçümlere göre daha duyarlı olduğu düşünülmüştür (44).

Aktif-Kronik plak

Aktif ve kronik plak FA ölçümleri değerlendirildiğinde; aktif plak FA değerinin kronik plağa göre daha düşük olduğu gözlenmekle birlikte aktif ve kronik plak FA ($p=0,165$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi.

Filippi ve ark’ları (50), 4728 kronik plakla, 128 aktif plak arasında yaptığı karşılaştırmada çalışmamıza benzer şekilde kontrastlanan aktif lezyonların FA değerlerini kronik plağa göre daha düşük saptamışlardır. Ancak çalışmamızdan farklı olarak aktif ve kronik plak FA değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Tievsk ve ark’ları (56) aktif plak FA değerini, kronik plaktan daha düşük ölçmüşler ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Lorenzo Testaverde

ve ark. (51) 7 aktif plak ve 14 kronik plaktan yaptıkları çalışmada, çalışmamızdan ve literatürden farklı olarak kronik plak FA değerini aktif plaktan daha düşük saptamışlardır. Ancak literatürdeki çalışmalara benzer şekilde aktif ve kronik plağın FA değerini, NGBC ve NBC'den daha düşük bulmuşlar ve aktif, kronik plak, NGBC ve NBC FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır.

Aktif ve kronik plak ADC değerleri karşılaştırıldığında; aktif plak ADC değeri, kronik plağa göre daha düşük olduğu saptandı. Ancak aktif ve kronik plak ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Christiansen ve ark.'ları (57) ve Tievsky ve ark'ları (56) çalışmamızdan farklı olarak aktif plaktaki ADC değerinin kronik plak ADC değerine göre daha yüksek olduğunu ayrıca her iki değerinde NGBC'e göre yüksek olduğunu bulmuşlar ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır.

Bazı yazarlar DTG'nin hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde konvansiyonel kontrastlı MR görüntülemenin yerini alacağını savunmuşlardır. Tekşam ve ark.'ları birçok aktif plakta difüzyon artışı saptamış olmasına rağmen, kronik plaklarda da artmış difüzyon özellikleri gösteren hastaların yanında, aktif olup difüzyon artışı göstermeyen hastalar tespit etmişlerdir. Bu nedenle kontrastlı konvansiyonel görüntülerin, MS plaklarının hastalık aktivitesi yönünden tam olarak değerlendirilebilmesi için gerekli olduğunu savunmuşlardır (58).

Çalışmamızda literatürden farklı olarak aktif ve kronik plak arasındaki FA ve ADC değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeninin az sayıda aktif plak değerlendirmemize bağlı olabileceğini düşündük. Ancak yine de çalışmamızda aktif plak ve kronik plak FA ve ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması nedeniyle DTG ve difüzyon görüntülemenin aktif ve kronik plak ayrımında yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

MS hastalarının 21'i klinik olarak aktif iken 34'ü klinik olarak aktif değildi. Klinik olarak aktif olan hastaların 7'sinde aktif plak varken, 14'ünde aktif plak saptanmadı. Konvansiyonel MR görüntüleme ile aktif plak tespit etmediğimiz ancak klinik olarak aktif olan 14 hastanın, 44 kronik plağından FA ölçümü yaptık. 44 kronik plağın 24 tanesinin FA değeri, ortalama FA değerinden düşükken, 20 kronik plağın FA değerinin ortalama FA değerinden yüksek olduğunu gözlemledik (ortalama FA değeri=0,230). Bu sonuca dayanarak klinik olarak aktif olup, konvansiyonel MR'da aktif plak tespit edemediğimiz

hastaların kronik plaklarını değerlendirerek de MS hastalığının aktivitesi hakkında yorum yapılamayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Difüzyon tensör görüntüleme ve T2 görüntü arasında uzaysal rezolüsyon açısından önemli fark vardı. Bu nedenle ölçümler T2 veya FLAIR görüntü üzerinden yapılmıştır. Ayrıca küçük plakların ROI ile çizim sınırlı olduğundan 8 voksel (78 mm)'den küçük plaklar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda plak ve plağın karşısına denk gelen T2 sinyalde normal olan beyaz cevher alanı değerlendirildi. Ancak plağın karşısındaki beyaz cevher alanının intensitesi T2'de normal değilse bu alanlardan ölçüm yapılmadı ve çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmada toplam 158 kronik plak (%54,5), 23 aktif plak (%7,9) değerlendirildi. Aktif plak sayısının kronik plağa oranla daha az olduğunu; bu nedenle istatistiki hesaplamalarda yetersizliğe neden olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

MS hastalarında, plak ve tüm beyaz cevher alanlarında FA ve ADC değerlerinde anormal bulgular saptandı. Anizotropinin derecesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; en fazla azalma plak düzeyinde iken, artan sırayla periplak, PK-NGBC ve NGBC’de FA değerlerinde saptanmıştır. ADC değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, plak ve periplak beyaz cevherde ADC artışı izlenirken, PK-NGBC ile NGBC’de belirgin farklılık saptanmamıştır.

MS hastalarında plak ($p<0.0001$), periplak ($p<0.0001$), PK-NGBC ($p<0.0001$) ve NGBC ($P=0,047$) FA değerleri ile kontrol grubu NBC FA değerleri arasındaki farkın anlamı olduğu saptandı. Ayrıca plak ($p<0.0001$), periplak ($p<0.0001$) ADC değerleri ile kontrol grubu ADC değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi. Ancak PK-NGBC ($p=0,688$) ve NGBC ($P=0,719$) ile kontrol grubu ADC değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Aktif plak FA değeri kronik plaktan düşük, kronik plak da NBC’den düşük saptanmıştır. Aktif plak ile kronik plak arasındaki FA değerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,165$). Kronik plak ADC değeri, aktif plaktan yüksek, aktif plak ADC değeri kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Aktif plak ile kronik plak arasındaki ADC farkı, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,504$).

Normal görünen beyaz cevherden periplak beyaz cevhere ve plak düzeyine doğru olan anizotropide progresif azalma myelin hasarını göstermektedir. Çalışmamızda periplak alanda, plağa göre daha fazla ancak normal görünen beyaz cevhere göre daha az gözlemlendiğimiz anizotropide artış, beyaz cevher anormalliklerinin plak dışına doğru da uzandığını düşündürmektedir. Ayrıca MS hastalarındaki beyaz cevher alanlarında kontrol grubuna göre saptadığımız anizotropideki azalma, konvansiyonel MR’da T2 görüntülerde normal görünen beyaz cevherin gerçekte normal olmayıp MS hastalığından etkilendiğini göstermektedir.

Klinik olarak aktif olup, konvansiyonel MR’da kliniği açıklayamadığımız durumlarda DTG ile MS aktivitesi hakkında yorum yapılamayacağını düşünmekteyiz.

DTG, konvansiyonel MR’dan farklı olarak MS lezyonları ve beyaz cevher alanındaki anormallikler hakkında kantitatif bilgi vererek, daha objektif veriler elde etmemizi sağlamaktadır. Ayrıca konvansiyonel MR’da normal görünen beyaz cevherdeki

anormallikleri ve T2A'da izlenen lezyonların dışındaki alanlar hakkında da bize bilgi vermesi, MS patolojilerini anlamada bize avantaj sağlamaktadır. Çalışmamızda MS hastalarında beyaz cevher anormalliklerini değerlendirmede FA ölçümlerinin, ADC ölçümlerine göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Böylece MS hastalarında beyaz cevher alanlarında anizotropik ölçümlerin izotropik ölçümlere göre daha duyarlı olduğu düşünülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak MS hastalarında hastalık yükünün değerlendirilmesinde DTG'nin konvansiyonel MR ve Difüzyon MR'a göre daha objektif ve kantitatif bilgiler vereceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Lassmann, H., Bruck, W., Lucchinetti, C. The immunopathology of multiple sclerosis: An overview, *Brain Pathology*, 17 (3), 325-325, 2007.
2. Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., Weinshenker, B.G. Medical progress: Multiple sclerosis, *New England Journal of Medicine*, 343 (13), 938-952, 2000.
3. AE., M. Clinical Features, third edition, New York: Marcel Dekker, 2001.
4. Caramia, F., Pantano, P., Di Legge, S., Piattella, M.C., Lenzi, D., Paolillo, A. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis, *Magnetic Resonance Imaging*, 20 (5), 383-388, 2002.
5. Droogan, A.G., Clark, C.A., Werring, D.J., Barker, G.J., McDonald, W.I., Miller, D. H. Comparison of multiple sclerosis clinical subgroups using navigated spin echo diffusion-weighted imaging, *Magnetic Resonance Imaging*, 17 (5), 653-661, 1999.
6. Aeron E Miller, F.D.L., Patricia K Coyle. Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed bs., c. 1-29). London Taylor & Francis Group, 55-163, 2003.
7. Revel, M. Interferon-beta in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis, *Pharmacology & Therapeutics*, 100 (1), 49-62, 2003.
8. Compston, A., Coles, A. Multiple sclerosis, *Lancet*, 360 (9333), 648-648, 2002.
9. Lee S.H. Robert A. Zimmerman, Cranial MRI and CT: Mc Graw-Hill, 1999.
10. Lucchinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., Lassmann, H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination, *Annals of Neurology*, 47 (6), 707-717, 2000.
11. Cannella, B., Raine, C.S. The Adhesion Molecule and Cytokine Profile of Multiple-Sclerosis Lesions, *Annals of Neurology*, 37 (4), 424-435, 1995.
12. Lublin, F., Miller A. E. Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelizan Hastalıkları. (K. A., Çev.). D. R. B. Bradley W. G. , Fenichel G. M., Jankovic J. (Ed.). *Neurology in Clinical Practice* (5 th bs., c. 2, s. 1583-1613): Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
13. Raine C.S. Demyelinating Diseases. In: Davis R., Robertson D.M. (editors). *Textbook of Neuropathology*. 2nd ed. Baltimore. Williams&Wilkins, 535-620, 1991.
14. Grossman, R.I., McGowan, J.C. Perspectives on multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 19 (7), 1251-1265, 1998.
15. Hafler, D.A., Slavik, J.M., Anderson, D.E., O'Connor, K.C., De Jager, P., Baecher-Allan, C., Multiple sclerosis. *Immunological Reviews*, 204, 208-231, 2005.

16. Prat, E., Martin, R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis, *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 39 (2), 187-199, 2002.
17. McDonald W. I., J.H.N. Multiple Sclerosis 2. Martin R., Claudia W. B., Lucchinetti F. (Ed.). Immunology, Pathology and Pathogenesis (s. 33-113). Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2003.
18. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Öğretim Üyeleri. Nöroloji Merkezi Sinir Sistemi Myelin Hastalıkları, 603-629 ikinci baskı.
19. Eraksoy, M., Demir, G. A. Merkezi Sinir Sisteminin Myelin Hastalıkları. A. E. Öge, Baykan, B. (Ed.). Nöroloji (s. 603-629). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2011.
20. A., K. Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. T. E (Ed.), *Neurology in Clinical Practice* (s. 1583-1613), İstanbul Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
21. Tunçbay T. Patogenez, etyoloji, epidemiyoloji ve klinik özellikleri. Tunçbay T. (Ed.), *Multipl skleroz*, İzmir: Ege Ün.Tıp Fak. Dekanlığı Yayın bürosu, 68; 61-46, 1991.
22. Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C. New Diagnostic-Criteria for Multiple Sclerosis, *Guidelines for Research Protocols*, *Annals of Neurology*, 13 (3), 227-231, 1983.
23. Tunalı G, L.Y. Multipl skleroz hastalarında beyin omurilik sıvısına ait niteleyici ve niceleyici immünglobulin değerleri, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi* 8 (6), 537-542, 1990.
24. Rowland., L.P. Multiple Sclerosis. J. R. Miller (Ed.), *Merritt's Neurology* (s. 773-792). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
25. Gilroy J. Temel nöroloji (I.baskı). Çeviri editörü: Rana Karabudak, Güneş Kitabevi, Ankara, s 199-223, 2002.
26. Filippi M, Rocca M.A. MRI aspects of the inflammatory phase of multiple sclerosis, *Neurol Sci*, 24 (5): 275-78, 2003.
27. Simon J.S. MRI of multiple sclerosis lesions measuring outcome in treatment trials, *Conferences and reviews. WJM*, 164; 6-12, 1996.
28. Go Y. Multiple Sclerosis: The Role of MR Imaging (review article), *AJNR*, 27; 1165-1176, 2006.
29. Walderveen V., Kamphorst, W., Scheltens, P., van Waesberghe, J.H., Ravid, R., Valk, J., Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis, *Neurology*, 50, 1282-8, 1998.
30. Yoursy T.A., Flippi M., Becker C., Horsfield M.A., Voltz R. Comparison of MR puls sequences in detection of multiple sclerosis lesion. *AJNR*, 18:959-963, 1997.

31. Adams J.G., Melhem E.R. Clinical usefulness of T2 weighted Fluid attenuated inversion recovery MR imaging of CNS, *AJNR*, 172: 529-536, 1999.
32. Simon J.H., Szuma S.J., Totterman S. Fat suppression MR of the orbit, *AJNR*, 9: 961-968, 1998.
33. Arnold D.L., Mathethews P.M., Francis G. Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain in vivo in the evaluation of multiple sclerosis: assesment of the load of disease, *Magn Reson Med*, 14(1): 154-9, 1990.
34. De Stefano N., Narayanan S., Francis G.S. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability, *Arch Neurol*, 58(1): 65-70, 2001.
35. Clanet M., Berry I. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 11: 299-303, 1998.
36. Filippia M., Roccaa M. A., Comia G. The use of quantitative magnetic-resonance-based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis, *Lancet Neurology*, vol. 2, no. 6, 337-346, 2003.
37. Ropper H.A., Brown H.R. Multiple sclerosis and allied demyelinative diseases, Adams and Victor's Principles of Neurology, 8th edition, Mc Graw, New York, 771-797, 2005.
38. Kurtzke J.F., Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS), *Neurology*, vol. 33, no. 11, 1444-1452, 1983.
39. Le Bihan D, van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor, *NMR Biomed*, 15:431-434, 2002.
40. Ercal tuncel, Klinik Radyoloji, Editör Ercan Tuncel, Nobel ve Güneş, 1:141-142, 2008
41. TMRD, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans uygulamaları, Editör İlhan Erdem, Difüzyon MR ve Difüzyon tensör görüntüleme, Syf 238-255,
42. Sundgren PC, Dong Q, Gomez-Hassan D, et al. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology* 2004; 46:339-350.
43. Rachel E. Maia de Andrade, *Arq Neuropsiquiatr*, 65 (3-A):561-564, 2007.
44. Guo A.C., James R., MacFall PhD, James M., Provenzale, M.D. Multiple Sclerosis: Diffusion Tensor MR Imaging for Evaluation of Normal-appearing White Matter, *Radiology*, 222:729-736, 2002.
45. Guo A.C., Valerie L., Provenzale J. and J.M., Analysis of Normal-Appearing White Matter in Multiple Sclerosis: Comparison of Diffusion Tensor MR Imaging and Magnetization Transfer Imaging, *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1893-1900, 2001.
46. Sijens P.E., Irwan R., Potze J.H., Mostert J.P., De Keyser J., Oudkerk M. Relationships between brain water content and diffusion tensor imaging parameters (apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy) in multiplesclerosis. *Eur Radiol*, 16(4):898-904, 2006.

47. BinbinYeb B.H., Yangc Y., Zhuh K., Kanga Z., Kuanga S., Luo L., Shan H. Quantitative diffusion tensor deterministic and probabilistic fiber tractography in relapsing–remitting multiplesclerosis, *Eur J Radiol* 79, 101–107, 2011.
48. Fu L, Matthews P.M., De Stefano N. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis, *Brain*, 121:103-113, 1998.
49. Trapp B.D., Peterson J., Ransohoff R.M., Rudick R., Mork S., Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 338:278-285, 1998.
50. Filippi, M., Iannucci G., Cercignani M. A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging, *Arch Neurol*, 2000.
51. Lorenzo T., Caporali L., Venditti E., Grillea G., Colonnese C. Diffusion tensor imaging applications in multiple sclerosis patients using 3T magnetic resonance: a preliminary study, *Eur Radiol*, 00330-011-2342-9.
52. Rocca MA, Filippi M. Diffusion tensor and magnetization transfer MR imaging of early-onset multiple sclerosis, *Neurol Sci*, 25:344-345, 2004.
53. Liu Y, Duan Y., He Y., Yu C., Wang J., Huang J., Ye J., Parizel PM., Li K., Shu N. Whole brain white matter changes revealed by multiple diffusion metrics in multiple sclerosis: a TBSS study, *Eur J Radiol*, 81(10):2826-32, 2012.
54. Cercignani M., Iannucci G., Rocca M.A., Comi G., Horsfield M.A., Filippi M. Pathologic damage in MS assessed by diffusion weighted and magnetization transfer MRI, *Neurology*, 54:1139–1144, 2000.
55. Bammer R., Augustin M., Strasser-Fuchs S., Seifert T., Kapeller P., Stollberger R., Ebner F., Hartung H.P., Fazekas F., Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis, *Magn Reson Med*, 44(4):583-91, 2000.
56. Tievsky A.L., Ptak T., Farkas J. Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic 48 multiple sclerosis lesions, *AJNR Am J Neuroradiol*, 20(8): p. 1491-9, 1999.
57. Christiansen P., Gideon P., Thomsen D., Stubgaard M., Henriksen O., Larsson HBW., Increased water self-diffusion in chronic plaques and in apparently normal white matter in patients with multiple sclerosis, *Acta Neurol Scand*, 87:195–199, 1992.
58. Teksam M, Sean O.C., Eduardo M., Charles L. T. İskemik olmayan lezyonlarda difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme, *Tanışal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi*, 1: 031-037, 2002.

Ek1: Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle, literatürdeki benzer çalışmaların verilerinin tabloyla karşılaştırılması gösterilmesi

		Bulgular	Yazar ve yılı	Hasta sayısı	Yapılan Çalışmalar
Plak	FA	Plak<periplak< PK-NGBC<NGBC<NBC Plak ile periplak (p <0,001)Plak ile PK-NGBC (p<0,001) Plak-ile NGBC (p<0,001) Plak ile NBC (p <0,001)	AlexandeGuo ve ark ,2002	26	Plak<Periplak<NGBC<NBC Plak ile periplak(p<0.0001), plak ile NGBC (p<0.0001) ve plak ile NBC (p<0.001)
			Rachel E. Maia de Andrade ve ark, 2007	40	Plak <periplak<NGBC < PK-NGBC <NBC Plak ile periplak(p<0.0001), plak ile NGBC (p<0.0001), plak ile PK-NGBC (p<0.0001) ve plak ile NBC (p<0.0001)
			AlexandeGuo ve ark ,2001	12	Plak<Periplak<PK-NGBC(kontrol grubu ile karşılaştırma yok) Plak ile periplak(p<0.0001), plak ile PK-NGBC (p<0.001)
			Bing Hu ve ark,2011	28	Plak<NGBC<NBC, plak, NGBC ve NBC (p<0.001)
			Sijens PE ve ark,2006	15	Plak<NBC(P<0.05)
	ADC	Plak>Periplak>PK-NGBC=NGBC≈NBC Plak ile periplak (p <0,001) Plak ile PK-NGBC (p<0,001) Plak-ile NGBC (p<0,001) Plak ile NBC (p <0,001)	AlexandeGuo ve ark,2002	26	Plak >Periplak>NGBC >NBC
			AlexandeGuo ve ark ,2001	12	Plak >Periplak>PK-NGBC Plak ile Periplak(p<0.001), plak ile PK-NGBC(p<0.001)
			Bing Hu ve ark,2011	28	Plak >NGBC >NBCp<0.001)
			Sijens PE ve ark,2006	15	Plak>NBC, (<P<0.05)
Periplak	FA	Plak<periplak< PK-NGBC<NGBC<NBC periplak ile Plak (p <0,001) periplak ile PK-NGBC (p<0,001) periplak ile NGBC (p<0,001) periplak ile NBC (p <0,001)	Rachel E. Maia de Andrade ve ark, 2007	40	Plak<periplak< PK-NGBC<NGBC<NBC Periplak ile NGBC (p<0.0001), periplak ile PK-NGBC (p<0.0001) ve periplak ile NBC(p<0.0001)
			AlexandeGuo ve ark ,2002	26	Plak<periplak<NGBC<NBC Periplak- NGBC (p<0.0001)ve periplak-NBC(p<0.0001)
			AlexandeGuo ve ark ,2001	12	Periplak-ile PK-NGBC (p<0.001)
	ADC	Plak>Periplak>PK-NGBC=NGBC≈NBC periplak ile Plak (p <0,001) periplak ile PK-NGBC (p<0,001) periplak ile NGBC (p<0,001) periplak ile NBC (p <0,001)	AlexandeGuo ve ark ,2002	26	Periplak- NAWM (p<0.0001) ve periplak-NBC(p<0.0001)
			AlexandeGuo ve ark ,2001	12	periplak ile PK-NGBC(p<0.001)
NGBC	FA	Plak<periplak< PK-NGBC<NGBC<NBC NGBC ile Plak (p <0,001) NGBC ile periplak (p<0,001) NGBC ile PK-NGBC (p<0,001) NGBC ile NBC (p <0,001)	Filippi ve ark,2000	78	NGBC < NBC (p<0.001)
			Rocca MA ve ark,2004	20	NGBC < NBC
			Rachel E. Maia de Andrade ve ark, 2007	40	Plak <periplak<NGBC < PK-NGBC <NBC NGBC ile PK-NGBC(p<0.001) ve NGBC ile NBC(p<0.0001) istatistiksel anlamlı
			LorenzoTestaverde ve ark,2011	14	NGBC < NBC NGBC ile NBC(P<0.05) istatistiksel anlamlı
			Y.Liu ve ark,2011	41	NGBC < NBC
			AlexandeGuo ve ark ,2002	26	NGBC ile NBC(p<0.001) istatistiksel anlamlı
	ADC	Plak>Periplak>PK-NGBC=NGBC≈NBC NGBC ile Plak (p <0,001) NGBC ile periplak (p<0,001) NGBC ile PK-NGBC (p=1)) NGBC ile NBC (p =0,719)	M.Cercignani ve ark,2000	35	NGBC> NBC ve istatistiksel anlamlı (p<0.001)
			AlexandeGuo ve ark ,2002	26	NGBC ile NBC(p<0.001) istatistiksel anlamlı
			RolandBammer ve ark, 2000		NGBC> NBC ve istatistiksel anlamlı (p<0.001)
Aktif-Kronik plak	FA	Aktif < Kronik<NGBC aktif ve kronik plak(p=0,165) aktif plak-NBC(p<0,001) kronik plak-NBC(p<0,001)	LorenzoTestaverde ve ark,2011		Kronik< Aktif <NGBC<NBC(P<0.05)
			Tievsky ve ark,		Aktif < Kronik<NGBC
			Werring,D.J ve ark, 1999		Aktif < Kronik
			Filippi ve ark,2000		Aktif < Kronik
			Tievsky ve ark,		Aktif>Kronik>NGBC,

Ek 2: EDSS (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale, Kurtzke'nin Genişletilmiş Yetersizlik Durum Skalası)

Fonksiyonel Sistemler (FS)

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal.
1. Anormal bulgular mevcut; ancak hastada bir sakatlık hali yok.
2. Hastada minimal sakatlık hali var.
3. Hafif veya orta derecede paraparezi veya hemiparezi; veya şiddetli derecede monoparezi.
4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; veya orta derecede kuadriparezi; veya monopleji.
5. Kuadriparezi.
- V. Bilinmeyen.

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal.
1. Anormal bulgular mevcut; ancak hastada bir sakatlık hali yok.
2. Hafif ataksi.
3. Orta derecede gövde veya ekstremiteler ataksisi.
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi.
5. Hastanın koordine hareketleri ataksi nedeniyle yapamaması.
- V. Bilinmeyen.
- X. Eğer kuvvet kaybı (piramidal fonksiyonlarda 3 veya daha yukarı derecelerde ise) serebellar muayeneyi etkiliyorsa, muayene derecesinden sonra yazılır (örn: 2.X).

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal.
1. Nistagmus hariç muayene bulguları var; ancak hastada semptom yok.
2. Orta derecede nistagmus veya beyin sapı tutulumuna ait hafif sakatlıklar.
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler kas güçsüzlüğü veya diğer kranial sinirlerin orta derecede bozukluğu.
4. Belirgin dizartri veya beyin sapına ait diğer belirgin sakatlıklar.

5. Yutma veya konuşma bozukluğu

V. Bilinmeyen.

Duyu Fonksiyonları

0. Normal.

1. Bir veya iki ekstremitede sadece vibrasyon veya şekil çizmede azalma.
2. Bir veya iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyularında hafif azalma ve/veya vibrasyon duyusunda orta derecede azalma; veya üç veya dört ekstremitede sadece vibrasyon duyusunda azalma.
3. Bir veya iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyularında orta azalma ve/veya vibrasyon duyusunun tam kaybı; veya üç veya dört ekstremitede dokunma veya ağrı duyusunda hafif kayıp veya tüm proprioseptif testlerde orta derecede kayıp.
4. Bir veya iki ekstremitede dokunma veya ağrı duyularında belirgin kayıp ve/veya vibrasyon duyusunun tam kaybı; veya ikiden fazla ekstremitede dokunma veya ağrı duyularında orta derecede kayıp ve/veya proprioseptif duyularda şiddetli kayıp.
5. Bir veya iki ekstremitede tam duyu kaybı; veya başın altında kalan vücut bölümlerinin büyük kısmında dokunma veya ağrı duyularında ileri derecede kayıp ve/veya proprioseptif duyularda tam kayıp.
6. Başın altında kalan vücut bölümlerinde duyuların tam kaybı.

V. Bilinmeyen.

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal.

1. Hafif derecede idrar yapmada zorluk, sıkışma sonucu idrar kaçırma veya idrar retansiyonu.
2. Orta derecede idrarda duraksama, sıkışma sonucu idrar kaçırma, mesane veya barsak retansiyonu veya nadir idrar inkontinansı.
3. Sık idrar inkontinansı.
4. Neredeyse sabit kateterizasyon gereksinimi.
5. Mesane fonksiyonunun kaybı.
6. Barsak ve mesane fonksiyonunun kaybı.

Görme ile İlgili (Optik) Fonksiyonlar

0. Normal.

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi ve skotomun olması.
2. Skotomlu kötü gözün düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30 ile 20/59 arasında olması.
3. Kötü gözde geniş skotom veya görme alanında orta derecede kayıp olması, ancak düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/60 ile 20/99 arasında olması.
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/100 ile 20/200 arasında olması veya 3. madde ve iyi gözdeki görme keskinliğinin 20/60 veya altında olması.
5. Kötü gözde görme keskinliğinin 20/200'ün altında olması veya 4. madde ve iyi gözdeki düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/60 veya altında olması.
6. 5. madde ve iyi gözdeki görme keskinliğinin 20/60 veya altında olması.

V. Bilinmeyen.

VI. 0-6. Maddeye temporal solukluğun eklenmesi.

Serebral veya Mental Fonksiyonlar

0. Normal.

1. Sadece mizaç değişikliği (Skoru etkilemez).
2. Mental durumda hafif gerileme.
3. Mental durumda orta derecede gerileme.
4. Mental durumda ileri derecede gerileme (Orta dereceli kronik beyin sendromu).
5. Demans veya ileri dereceli kronik beyin sendromu.

V. Bilinmeyen.

Diğer Fonksiyonlar

0. Bozukluk yok.

1. MS'e ait diğer nörolojik bozukluklar.

V. Bilinmeyen.

Skorlar

0: Normal nörolojik muayene. Tüm FS skorları 0 (Sadece serebral FS 1. derece olabilir).

1.0: Sakatlık yok. Sadece 1 FS'de 1 mevcut (Serebral hariç).

1.5: Sakatlık yok. Birden fazla FS'de 1 mevcut (Serebral hariç).

- 2.0:** Bir FS’de minimal sakatlık hali mevcut (Bir FS 2, diğerleri 0 veya 1).
- 2.5:** İki FS’de minimal sakatlık hali mevcut (İki FS 2, diğerleri 0 veya 1).
- 3.0:** Bir FS’de orta derecede sakatlık hali (Bir FS 3, diğerleri 0 veya 1) veya üç veya dört FS’de hafif sakatlık (Üç-dört FS 2, diğerleri 0 veya 1).
- 3.5:** Bir FS’de orta derecede sakatlık (3) ve Bir-iki FS’de 2 veya İki FS’de 3 veya beş FS’de hafif sakatlık (diğerleri 0 veya 1).
- 4.0:** Hasta günün 12 saatinden daha uzun sürede yardımsız kendi işlevlerini yerine getiremiyor, Tamamen yardımsız yürüyebiliyor. Bir FS’de 4 (Diğerleri 0 veya 1). Daha düşük FS skorları var
- 4.5:** Tamamen yardımsız yürüyebiliyor; günün büyük bir bölümünde ayakta; tüm gün çalışabiliyor; tüm aktiviteler açısından bazı sınırlamaları olabilir ya da minimal yardım gerekebilir
- FS’lerde daha düşük skorların kombinasyonu var, ancak yukarıdaki işlevleri yerine getiremiyor. Bir FS’de 4 (Diğerleri 0 veya 1),
- 5.0:** Tam gün çalışmasını da içererek tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özrürlük. Yardımsız ve dinlenmeksizin ancak 200 metre yürüyebiliyor. Sakatlık nedeniyle günlük aktivitelerinde bozulma var.
- (Bir FS’de 5, Diğerleri 0 veya 1. FS’lerde daha düşük skorlar var, ancak 4.0’daki özelliklerden daha kötüsünü yapabiliyor.)
- 5.5:** Yardımsız ve dinlenmeden 100 metre yürüyebiliyor. Sakatlık nedeniyle günlük aktivitelerinde bozulma var.
- (Bir FS’de 5, Diğerleri 0 veya 1. FS’lerde daha düşük skorlar var, ancak 4.0’daki özelliklerden daha kötüsünü yapabiliyor.)
- 6.0:** Dinlenmeli ya da dinlenmeden aralıklı ya da tek taraflı sürekli yardım ile 100 metre yürüyebilir (İki veya daha çok FS 3’ten yüksek)
- 6.5:** Dinlenmeksizin 20 metre yürüyebilmek için, sürekli ve iki taraflı yardımcı alete gereksinimi var. (İki veya daha çok FS 3’ten yüksek)
- 7.0:** Yardımla dahi 5 metreden fazla yürüyememe. Tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; ancak standart tekerlekli sandalyeyi günde en az 12 saat kendisi hareket ettirebilir.
- (Birden fazla FS 4’ten fazla veya piramidal sistem tek başına 5)
- 7.5:** Birkaç adımdan fazla yürüyememe. Tekerlekli sandalyeye bağımlıdır. Ulaşım için yardıma gereksinimi vardır. Tekerlekleri döndürebilir, ancak günün büyük kısmında standart tekerlekli sandalyeyi kullanamaz. Motorlu tekerlekli sandalyeye gereksinimi vardır. (Birden fazla FS 4’ten fazla)

8.0: Esas olarak yatağa ve sandalyeye bağımlıdır. Fakat günün bir kısmını yatak dışında geçirebilir. Günlük bakımını yapabilir. Genelde kollarını etkin bir şekilde kullanabilir.

(Birkaç FS 4'ün üstünde)

8.5: Esas olarak günün çoğunu yatakta geçiriyor. Kollarını bir miktar etkin olarak kullanabiliyor. Günlük bakımının bir kısmını yapabiliyor. (Birkaç FS 4'ün üstünde)

9.0: Çaresiz ve yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir; (Çoğu FS 4'ün üstünde)

9.5: Tamamen çaresiz ve yatağa bağımlı; etkin biçimde iletişim kuramaz ya da yemek yiyemez/yutamaz. (FS'lerin hemen hepsi 4'ün üstünde)

10.0: Solunum paralizi, bilinmeyen nedenli koma ya da tekrarlayan epileptik nöbetler sonucu MS nedenli ölüm.