



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARININ
SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ
STRAIN EKOKARDİYOĞRAFI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MEHMET ÖZBEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2017



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARININ
SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ
STRAIN EKOKARDİYOĞRAFI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MEHMET ÖZBEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. MEHMET ATA AKIL

DİYARBAKIR-2017

ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emekleri olan Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Nizamettin Toprak'a,

Tezimin hazırlanmasındaki her aşamada yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanlarım Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ata Akıl'a ve Doç. Dr. Eşref Akıl'a,

Tezimin düzenlenmesinde tecrübelerinden faydalandığım ve çok değer verdiğim Doç. Dr. Halit Acet'e ve Doç. Dr. Hasan Kaya'ya,

Hastanemizde öğretim üyesi olarak çalışan ve asistanlık sürecinde bilgilerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Aziz Karabulut'a, Doç. Dr. Ebru Öntürk Tekbaş'a, Doç. Dr. Habib Çil'e, Doç. Dr. Faruk Ertaş'a, Doç. Dr. Mustafa Oylumlu'ya, Doç. Dr. Nihat Polat'a, Yrd. Doç. Dr. M. Zihni Bilik'e,

Her zaman vakit geçirmekten büyük zevk aldığım ve ebediyen dostum olarak kalacak değerli asistan arkadaşlarıma,

Yoğun çalışma hayatında birlikte çalıştığımız tüm hemşire, personel ve teknisyenlerimize,

Tüm bu zorlu süreç boyunca benden desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Hilal Özbek'e,

Hayatımıza anlam katan sevgili kızım Elif Özbek'e,

Bugünlere gelmemi sağlayan ve hayatımın her döneminde hep yanımda olan sevgili aileme gönülden teşekkür ederim.

ÖZET

Multiple skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde (MSS) beyaz madde ön planda olmak üzere fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu açıdan MS; kronik, otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanır.

Multiple sklerozun akciğer, üriner sistem ve gastrointestinal sistem benzeri farklı organlarda oluşturduğu anormallikler bilinmesine rağmen kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri iyi bilinmemektedir. Literatürde sağ ventrikül (SğV) ve sol ventrikül (SV) fonksiyonlarını inceleyen az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların sonuçları çelişkili olarak görülmüştür. MS’de kardiyovasküler sistem disfonksiyonu sık rastlanan bir bulgudur. MS hastalarındaki kardiyovasküler sistem bozuklukları otonom sinir sistemi disfonksiyonu sebebiyle olabilir. Kardiyovasküler sempatik ve parasempatik testlerdeki anormallikler birçok yazar tarafından rapor edilmiştir. MS’deki kardiyak etkilenmenin, yeni ekokardiyografik yöntemler ile daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır. Strain (S) ve strain rate (SR) ekokardiyografinin, MS’deki subklinik miyokardiyal fonksiyon bozukluğunu göstermede yararlı olabileceğinden hareketle böyle bir çalışma planladık.

Çalışmamız, 2016 yılında, Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve MS tanısı alan 44 hastadan oluşan hasta ve 40 sağlıklı bireyi içeren kontrol grupları üzerinde yapıldı. Bireylerin ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonları incelendi. Doppler kayıtlarından S ve SR verileri elde edildi.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet gibi değişkenleri her iki grupta benzerdi. Grupları karşılaştırdığımızda, hasta grubunda diyastolik fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğunu bulduk. MS hastalarındaki mitral anüler hızları sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha düşük ölçtük. MS hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bazal lateral, bazal anterior, mid inferior segmentlerdeki strain değerleri anlamlı olarak daha düşüktü. MS hastalarında SV ortalama S değerini anlamlı olarak daha düşük ölçtük (%-18,26±1,22 ve %-19,02±1,07, p=0,003). SR değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre MS

hastalarında apikal lateral, mid septal, apikal septal, apikal anterior, apikal inferior segmentlere ait strain rate değerleri anlamlı olarak daha düşüktü. MS hastalarında SV ortalama SR değerini anlamlı olarak daha düşük ölçtük ($-1,32 \pm 0,14 \text{ s}^{-1}$ ve $-1,40 \pm 0,15 \text{ s}^{-1}$, $p=0,008$).

Sonuç olarak, MS’de S görüntüleme tekniği ile sol ventrikül fonksiyonlarının, subklinik düzeyde bozulduğunu saptadık. MS’deki subklinik miyokardiyal fonksiyon bozukluğunun, S görüntüleme tekniği gibi hassas ve yeni yöntemlerle araştırılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Multiple skleroz, multiple skleroz ve kalp, sol ventrikül fonksiyonları, strain görüntüleme, subklinik miyokardiyal hasar

SUMMARY

Multiple sclerosis (MS) is seen as an inflammatory demyelinating disease, characterized by the focal demyelinated plaques in the white matter of the central nervous system. In this aspect MS; chronic, autoimmune, inflammatory, demyelinating and neurodegenerative disorder is defined as.

Although MS causes functional abnormalities in different organs of the body including the urinary bladder, lungs and the gastrointestinal tract, the effect of MS on cardiac function is not well known. There are only a few studies in the literature related to function of the left or right ventricles and the findings have been conflicting. Cardiovascular system dysfunction is a frequent symptom observed in MS patients. It is thought to be an effect of autonomic nervous system dysfunction. Abnormalities of cardiovascular sympathetic and parasympathetic tests have been reported by several authors. Cardiac affected in MS, there needs to be investigated further with a new echocardiographic methods. Strain(S) and Strain Rate(SR) echocardiography, may be useful in predicting the subclinical myocardial dysfunction in MS, therefore we have planned such a study.

Our study, in 2016, admitted to the Department of Neurology clinic and patients consisting of 44 patients diagnosed with MS and control groups was carried out involving 40 healthy individuals. Individuals were analyzed cardiac function by echocardiography. S and SR data were obtained from the Doppler recordings.

Variables such as age and sex of the patient and control groups were similar in both groups. When comparing groups, we found that more of diastolic dysfunction in patients. The MS patients had a significantly reduced mitral anular velocity compared with healthy subjects. Left ventricular basal lateral, basal anterior, mid inferior strain values were significantly lower in MS group when compared the control group. The patients with MS have also decreased mean left ventricular strain score ($\%-18.26 \pm 1.22$ vs $\%-19.02 \pm 1.07$, $p=0.003$). Left ventricular apical lateral, mid septal, apical septal, apical anterior, apical inferior strain rate values were lower in

MS group when compared the control group. The patients with MS have also decreased mean left ventricular strain rate score ($-1.32 \pm 0.14 \text{ s}^{-1}$ vs $-1.40 \pm 0.15 \text{ s}^{-1}$, $p=0.008$).

As a result, we found the impaired left ventricular functions in subclinical level by using the technique of strain imaging in MS group. We are thinking that, subclinical myocardial dysfunction in MS should be investigated by more precise and new techniques such as strain imaging technique.

Keywords: Multiple sclerosis, multiple sclerosis and heart, left ventricular function, strain imaging, subclinical myocardial damage.



İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
KISALTMALAR.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multiple Skleroz.....	3
2.1.1. Tanım ve tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyoloji.....	5
2.1.4. İmmünopatogenez.....	7
2.1.5. Klinik.....	10
2.1.6. Sınıflandırma.....	16
2.1.7. Tanı.....	17
2.1.8. Tedavi.....	21
2.2. Kalp.....	24
2.2.1. Sol ventrikül.....	24
2.2.2. Ekokardiyografik değerlendirme.....	25
2.2.2.1. M-Mod ekokardiyografi.....	26

2.2.2.2. İki boyutlu (2D) görüntüleme.....	27
2.2.2.3.Doku Doppler görüntüleme.....	29
2.2.2.3.1. Strain ekokardiyografi.....	33
2.3. Multiple skleroz ve kalp.....	39
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Strain ve strain rate ölçüm tekniği.....	42
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2001 Mc Donald Kriterleri.....	18
Tablo 2. MS'nin MR görüntüleme kriterleri (Mc Donald 2001, 2005).....	19
Tablo 3. 2005-2010 Mc Donald Kriterleri.....	20
Tablo 4. MS ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri.....	46
Tablo 5. MS ve Kontrol Gruplarının Laboratuar Özellikleri.....	46
Tablo 6. MS ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik Ölçümleri.....	47
Tablo 7. Doku Doppler Görüntüleme ile Diyastolik Ölçümleri.....	48
Tablo 8. MS ve Kontrol Gruplarının Strain Ekokardiyografi Sonuçları...	49
Tablo 9. MS ve Kontrol Gruplarının Strain Rate Ekokardiyografi Sonuçları..	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. M-mod ekokardiyogram ile SV septum ve arka duvar ölçüm örneği.....	27
Şekil 2. 16 Segmentli duvar hareketleri değerlendirme modeli.....	28
Şekil 3. Doku Doppler Görüntülemeye görülen dalgalar.....	32
Şekil 4. Strain hesaplanması.....	34
Şekil 5. Strain rate hesaplamasında kullanılan parametreler.....	35
Şekil 6. Strain rate hesaplaması.....	35
Şekil 7. Septumun tüm segmentlerinin strain görüntülenmesi.....	44
Şekil 8. Septumun tüm segmentlerinin strain rate dalgaları.....	44
Şekil 9. Pik sistolik strain ve strain rate değerlerinin bulunması...	45

KISALTMALAR

2D	: İki boyutlu
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adreno Kortiko Tropik Hormon
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
ASE	: Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti
AST	: Aspartat Amino Transferaz
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
EAE	: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GWAS	: Genome Wide Association Studies
Hct	: Hematokrit
HDL	: High Density Lipoprotein
Hgb	: Hemoglobin
HHV	: Human Herpes Virüs
HLA	: Human Lökosit Antijen
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin

IL	: İnterlökin
INO	: İnternükleer oftalmopleji
IVCT	: İzovolümetrik Kasılma Zamanı
IVRT	: İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KMP	: Kardiyomiyopati
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Low Density Lipoprotein
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MPI	: Miyokart Performans İndeksi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MS	: Multiple Skleroz
NO	: Nitrik Oksit
PLT	: Platelet sayısı
PML	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPMS	: Primer Progresif Multiple Skleroz
RBC	: Red Blood Cell
RRMS	: Relapsing Remitting Multiple Skleroz
S	: Strain
SA	: Sol Atrium
SğV	: Sağ Ventrikül
SPMS	: Sekonder Progresif Multiple Skleroz
SR	: Strain Rate
SV	: Sol Ventrikül
SVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

SVET	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı
TDI	: Doku Doppler Görüntüleme
TGF	: Transforming Growth Faktör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TNFRSF1A	: Tümör Necrosis Faktör Receptör Superfamiy Member 1A
TYK2	: Tirozin Kinaz 2
VZV	: Varisella Zoster Virüs
WBC	: White Blood Cell



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple skleroz (MS), gençlerde rastlanan, sıklıkla alevlenme ve düzelleme ile seyreden, MSS'yi farklı lokalizasyonlarda etkileyen, genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimleri ile oluştuğu düşünülen, muhtemelen otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizasyon ve aksonal kayıp ile seyreden ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır (1). Uluslararası MS derneğinin verilerine göre dünyada tanı konulan 2 milyondan fazla MS hastası bulunmaktadır. Erişkin gençlerde travmadan sonra en sık karşılaşılan nörolojik özürllük sebebi olan MS, MSS'yi etkileyen demiyelinizan hastalıklar içerisinde en sık görülenidir (2).

Multiple skleroz olan hastalar genel popülasyona göre daha yüksek kardiyovasküler hastalık riskine sahiptir ancak veriler sınırlıdır. MS'nin farklı organlarda oluşturduğu anormallikler bilinmesine rağmen kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri iyi bilinmemektedir. Literatürde SğV ve SV fonksiyonlarını inceleyen az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların sonuçları çelişkili olarak görülmüştür (3,4,5).

Multiple skleroz hastalarındaki kardiyovasküler sistem bozukluklukları, otonom sinir sistemi disfonksiyonu sebebiyle olabilir. Kardiyovasküler sempatik ve parasempatik testlerdeki anormallikler birçok yazar tarafından rapor edilmiştir. Parasempatik veya sempatik kardiyovasküler testlerde anormallikler MS hastalarında sık görülür (6,7,8).

Klasik ekokardiyografik yöntemler, ventrikül fonksiyonlarını belirlemede oldukça subjektif bilgi sağlarlar. Yeni bir ekokardiyografik yöntem olan strain (S) ve strain rate (SR), global ve segmenter sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede daha objektif veriler sağlayabilmektedir. S ve SR ekokardiyografi yöntemleri ile global fonksiyonların yanı sıra bölgesel miyokardiyal deformasyonlar hakkında da nicel bilgiler elde edilebildiği ortaya konmuştur (9).

Multiple sklerozdaki kardiyak etkilenmenin, yeni ekokardiyografik yöntemler ile daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır. Daha önceki çalışmalarda diğer otoimmün hastalıklardaki ortalama S ve SR değerleri normal topluma göre daha

düşük saptanmıştır (10). Bu da bu hastalıkların topluma göre artmış kardiyovasküler hastalık riskine sahip olduklarını açıklayabilmektedir.

S ve SR ekokardiyografinin, MS'deki subklinik miyokardiyal fonksiyon bozukluğunu göstermede yararlı olabileceğinden hareketle böyle bir çalışma planladık. Bizim amacımız MS hastalarında bazal doku Doppler ile elde edilen S ve SR ekokardiyografi ile SV fonksiyonlarını değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Multiple Skleroz

2.1.1. Tanım ve tarihçe

Multiple skleroz, MSS’de beyaz madde ön planda olmak üzere, korteksi ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla seyreden kronik inflamatuvar hastalıktır (11). Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun MS’de karşılaşılan geri dönüşümlü nörolojik fonksiyon kaybının asıl sebebi olduğu artık bilinmektedir. Bu açıdan MS; kronik, otoimmün, demiyelinizan, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (12). MS’de demiyelinize plakların yerleşim yerleri ile ilişkili olarak gelişen nörolojik fonksiyon bozuklukları farklılık göstermekte ve MSS’de farklı bölgelerin lezyonuna ait klinik semptomlar görülebilmektedir (13).

Multiple skleroz hakkında ilk tanımlama bacağına felç olan, baş ağrıları ve görmesinde zayıflama tarifleyen 16 yaşındaki Schiedam’lı St. Lidvinia’dır (1380-1433). Hastalığın patolojik tanımı ise ilk olarak 1838 yılında Robert Carswell ve sonrasında 1841 yılında Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır. Carswell, lezyonların patolojisini anatomi atlasında anlatmasına rağmen, hastalığın kliniği ile alakalı herhangi bir özellik tariflememiştir. Cruveilhier, hastalığın detaylı nöropatolojik özelliklerini anlattığı 4 vaka yayınlamıştır. 1849’da Freidrich Theodore von Frerichs, hastalığın patolojik ve klinik özelliklerini açıklamış ve ilk olarak yaşayan bir hastada klinik tanı koymuştur (14).

Multiple skleroz bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleri ile birlikte ilk olarak Jean-Martin Charcot tarafından 1868 yılında tanımlanmıştır. Hastalığın anlaşılmasında büyük ilerlemeye yol açan Charcot, bu klinik rahatsızlığı 'sclerose en plaques' (plak sklerozu) olarak tanımlamış, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulanmıştır (1).

1933'te Rivers ve ark. bir hayvan modeli olarak Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)'yi tanımlamışlar ve MS'nin immünopatogenezinin anlaşılmasına önemli katkıda bulunmuşlardır (15).

1965 yılında Schumacher, hastalığın ilk olarak tanı kriterlerini belirlemiş, 1970 yılında Adreno Kortiko Tropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980'li yıllarda immunsupresif tedaviler gündeme gelmiştir (15). Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri ile beyin ve spinal korddaki lezyonların gösterilmesi hastalığın tanısında önemli ilerlemeler sağlamıştır. Ian Young 1981 yılında, MS teşhisinde MRG'nin uygulanmasını gösteren bir makale yayınlamış, daha sonraki yıllarda Grossman, gadolinyumlu MRG de bazı lezyonların bu ajanı tuttuklarını saptamıştır. Gelişen MRG teknolojileri, hem hastalık seyrinin takibinde hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde bu incelemeyi önemli hale getirmiştir (15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Multiple skleroz hayatın her döneminde ortaya çıkabilir. Yapılan araştırmalarda hastalığın 2-70 yaş gibi geniş bir yaş aralığındaki kişilerde geliştiği gösterilmiştir. Ancak bir çok çalışmada MS'nin tekrarlayan formlarında ortalama başlangıç yaşı 29 ile 32'dir. Erkeklerle göre kadınlarda ortalama başlangıç yaşı 5 yıl daha erkendir. Relapsing Remitting MS (RRMS) 25-29 yaşlarında başlama eğilimindedir ve 40-44 yaşlarında Sekonder Progresif MS (SPMS) formuna dönüşür. Primer Progresif MS (PPMS) ise genellikle 35-39 yaşları arasında başlar. Çok sık olmasa da MS'nin başlangıç yaşı yedinci dekada kadar uzanabilir. MS hastalarının %5'inde başlangıç yaşı 18 yaşından daha öncedir. Bu vakaların çoğu ergen yaştadır, küçük bir kısmında ise hayatın ilk dekadında başlar (16).

Diğer otoimmün hastalıklar gibi MS de kadınları erkeklerden daha fazla etkiler. İnsidansın ve prevalansın incelendiği 30 çalışmanın özetine göre kadın/erkek oranı 1.77/1.00 dir (16). Tüm dünyada yaklaşık 2 milyon ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise 350.000 insanı etkileyen MS, erişkinlerde nörolojik fonksiyon kaybına neden olan hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır (17).

Multiple skleroz prevelansı, 1–130/100.000'dir. Prevalans oranları enlem derecesi ile paralel bir şekilde artmaktadır. Güney yarım kürede ise güneye, kuzey yarım kürede kuzeye doğru gidildikçe hastalık prevelansı artmaktadır. Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Kanada, Avustralya'nın güneyi ve Yeni Zelanda prevelans açısından yüksek riskli bölgelerken; Asya, Güney Amerika, Meksika, Venezuela ve Kolombiya prevalans açısından düşük riskli bölgelerdir (18).

Yüksek hastalık riski olan bir bölgeden düşük hastalık riski olan bir başka bölgeye göç etmiş insanların beraberlerinde az da olsa mevcut risklerini taşıdıkları gösterilmiştir. Prevalanstaki bu değişiklik beslenme alışkanlıkları, ısı ve nem değişimleri, enfeksiyöz ajanlar, güneş ışığına maruz kalma gibi çevresel etkenler ile açıklanabilir.

Türkiye'de MS görülme sıklığının 30-40/100.000 olduğu düşünülmektedir. Edirne'de yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada 30/100.000 oranında görüldüğü bildirilmiştir (19).

2.1.3. Etyoloji

Multiple skleroz etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Bu konuda yayınlanan çalışmalar genetik yatkınlık ile birlikte çevresel etkenlerin tetiklediği otoimmün bir hastalık olduğunu işaret etmektedir. MS, genetik açıdan kompleks genetik hastalıklar grubunda yer almaktadır ve multifaktöriyel etki ile ortaya çıkmaktadır (20). Bunların dışında MS etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda, enfeksiyonlar, travma, iklim koşulları, beslenme alışkanlığı, ameliyat, evcil hayvan besleme, kuyu suyu kullanımı, kimyasal ajanlar, gebelik ve aşı gibi faktörler suçlanmış, fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (21).

Genetik

Multiple sklerozun beyaz ırkta daha çok görülmesi, Asya kökenlilerde ve siyah ırkta riskin daha düşük olması, ikizlerde konkordansın yüksek olması, birinci derece akrabalarda daha sık görülmesi, genetiği giderek önemli kılmaktadır (22). Ailede etkilenme oranı %15'lere kadar çıkmaktadır. MS'nin genetik yatkınlığı, MS hastası ikiz kardeşler üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Monozigotik

ikiz kardeşlerde görülme sıklığı %25-30, dizigotik ikiz kardeşlerde %2-4 şeklinde bildirilmiştir. Ayrıca ikiz kardeş çalışmalarında konkordan sıklığının monozigotik ve dizigotik ikiz kardeşlerde farklı olması, MS' nin poligenetik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (23).

Multiple sklerozda genetik incelemeler 1970'li yıllarda başlamıştır. Analiz yöntemlerinin gelişimiyle birlikte yapılan çalışmalar (genome-wide association studies (GWAS)), MS ile ilişkili çok sayıda genin tanımlanmasını sağlamıştır. Bu çalışmalar genetiğin MS'ye yatkınlık oluşturduğunu desteklemektedir. İyi tanımlanan genler Ctype lectin domain family member 16 A (CLEC16A), Ectopic Viral İntegration site 5 (EVI5), CD6, tyrosine kinase 2 (TYK2), CD25, CD58, CD226, Glypican 5 (GPC5), CD40 ve tumor necrosis faktör receptor superfamily member 1A(TNFRSF1A), şeklinde sıralanabilir (24).

Bazı HLA antijenlerinin MS'lilerde kontrol grubuna göre yüksek saptanması, genetik yatkınlığı desteklemektedir. Bu çalışmalarda en önemli ilişki 6. kromozomun kısa kolundaki DR ve DQ lokusları ile ilgilidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alınmasına rağmen MS ile en güçlü ilişki DQ2-DR14 ve DR2-DR4 gen lokusları arasında bulunmuştur (22,25,26).

Virüsler

Çalışmalar MS görülme sıklığının çevresel etkenlerin farklılığına göre değişkenlik gösterdiğini desteklemektedir. Göç etmiş popülasyonlarda yapılmış çalışmalar, çevresel etkinin ve erken yaşta enfeksiyon ile karşılaşmış olmanın MS gelişiminde önemli rolü olduğunu göstermiştir. Kuzey Amerika, Kanada ve İngiltere'de yapılan bazı çalışmalarda sosyoekonomik durum ile MS görülme sıklığı arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (21).

Birçok otoimmün hastalığın etyolojisinde virüslerin rol oynadığı yapılmış olan hayvansal deneyler ile desteklenmiştir. MS ile en fazla ilişkili olan mikroorganizmaların Epstein-Barr virüs (EBV) ve Human Herpes virüs 6 (HHV-6) olduğu belirlenmiştir. Bu ilişkinin virüs antijenlerinin miyelin ile olan benzerliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Miyeline immün yanıtın bozulmasının otoimmün

reaksiyonları başlattığı ve patolojik sürecin başlamasına zemin hazırladığı düşünülmektedir (27). Varisella Zoster virüs (VZV) ile yapılmış bir çalışmada MS atakları zamanında alınan BOS örneklerinde VZV-DNA ile ilişkili viral parçacıkların saptandığı tespit edilmiştir (28).

Sigara

Multiple skleroz için risk faktörü olarak saptanmış diğer bir çevresel etken sigaradır. RRMS'nin SPMS'ye dönüşümünün sigarayla hızlandığını gösteren çalışmalar vardır (29). Ayrıca sigara kullanımının solunum yolu enfeksiyonu geçirme sayısını arttırarak MS etyolojisinde rol aldığı düşünülen enfeksiyöz ajan maruziyetini artırdığı düşünülmektedir. Sigarayla alakalı düşünülen bir diğer etyoloji mekanizması da otoimmün mekanizmaların tetiklenme eşiğini düşürmesidir (29).

Hormonlar

Östrojen seviyesi yüksekliği ile anti-inflamatuar bir etki sağlanmakta ve östrojenin bu faydalı etkisi gebelik döneminde görülen atak sıklığının azalmasını açıklamaktadır (30).

D vitamini

D vitamininin MS gelişimi üzerine etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda MS'nin tedavisinde ve atakların önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada RRMS hastalarının D vitamin düzeyinde her 10 nmol/Lt'lik artışın hastalığın tekrarlama riskinde yaklaşık %14 oranında bir düşüşle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Retrospektif bir çalışmada akut demiyelinizan sendrom tanısı almış 302 çocuğun üç yıl süren takibinde D vitamini düzeyi düşük olan çocuklarda MS'nin ortaya çıkma olasılığının anlamlı bir şekilde artmış olduğu belirlenmiştir (31).

2.1.4. İmmünopatogenez

Multiple sklerozun etyolojisi halen net bir şekilde bilinmemekle beraber, son yıllarda yapılan çalışmalarda farklı immun sistem mekanizmalarının demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmadan sorumlu olduğunu gösterilmiştir. Akut

ve kronik lezyonlarda kan-beyin bariyeri (KBB) hasarı, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, astrositoz, oligodendrosit hasarı, demiyelinizasyon, aksonal hasar ve sınırlı remiyelinizasyon gözlenir (32).

Merkezi sinir sisteminde özellikle beyaz maddede, dağınık vaziyette, çok sayıda ve büyüklükleri değişebilen demiyelinize plaklar dikkati çekmektedir. MS plakları, demiyelinizasyon, değişik derecelerde aksonal hasar ve zamanla gelişen glial skar oluşmasının sonucudur. Lezyonlar beyinde daha çok periventriküler beyaz maddeyi tutmakla beraber, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilir. Ayrıca beyin sapı, , optik sinir, serebellum ve spinal kord da sıklıkla tutulabilmektedir. Yeni plaklar, devam eden inflamasyona bağlı pembe ya da lipid parçalanmasına bağlı sarımsı beyaz renktedir. Kronik plaklar ise gliosis nedeniyle gri renktedir. MS plakları histolojik kriterlere göre; akut, kronik aktif, kronik sessiz ve gölge plak olarak sınıflandırılabilir (33). Genel kanı, MS'nin akut inflamatuvar lezyonlar ve KBB yıkımıyla başladığı şeklindedir. Lezyonların merkezinde kan damarlarının görülmesi bu görüşü desteklemektedir (34).

İmmün kökenli MSS inflamasyonu özgün morfolojik özelliklere sahip KBB nedeniyle periferik dokulardaki inflamasyondan farklıdır. Mitokondriden zengin bir yapı olması, endotelyal hücrelerin sıkı bileşkelerle birbirine bağlanmış olması ve periferik endotelyal hücrelere göre daha az pinositik veziküllere sahip olması, KBB'nin yapısını özgün kılar. KBB endotel hücreleri, perivasküler makrofajlar ve astrositik ayaksı sonlanmaların oluşturduğu kompleks bir yapıdır. İnflamatuvar durumlarda T hücreleri KBB yıkımına yol açan ve beyin parankimi içine aktive lökosit girişini sağlayan kaskadı başlatırlar (35).

Merkezi sinir sistemine lökosit girişinin yapılabilmesi için en önemli yol kandan kan beyin bariyeri yoluyla perivasküler aralığa geçiştir. Lökosit ekstrasvazasyonunun sağlandığı kapiller ve post-kapiller venüllerin etrafı KBB ile sarılmıştır. Bu yapıda astrositik ve mikrogliyal ayaksı çıkıntılar mevcuttur. Mikrogliyal beyin homeostazisinde bozukluk oluşması durumunda hücre yüzey antijenlerinin up-regülasyonu ve sitokin-kemokin salgılanmasını sağlar. Diğer inflamatuvar mediatörlerin de salgılanmasıyla immün reaksiyonları yürütecek olan distal parankimal mikrogliyal stimüle edilir (36). Lökositlerin MSS içine diğer bir

giriş yolu ‘koroid pleksustan beyin-omurilik sıvısı (BOS) içine geçiş’ şeklindedir. Üçüncü bir yol ise ‘pial yüzde bulunan post-kapiller venüller yoluyla subaraknoid ve Virchow-Robin perivasküler alanlarına geçiş’ şeklindedir. KBB’yi geçen lökositlerin transendotelial migrasyonları, endotelial hücre adhezyon molekülleri, selektinler ve ligandları, integrinler, matriks metalloproteazlar (MMP) ve kemokinler yardımıyla olur. Lökositlerin yuvarlanması, adhezyonu ve diapedezi lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1 (LFA-1) ile hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve çok geç aktivasyon molekülü-4 (VLA-4) ile vasküler hücrel adhezyon molekülü-1 (VCAM-1)’in etkileşimi sonucunda olur (37).

Lökositler tutunup endotelial bariyerden geçtikten sonra proteazlar salgılanır. Bu aşamada MMP’ler ve özellikle de MMP-9 rol oynar. Böylece bazal membranların degradasyonu ve yeniden şekillendirilmesi gerçekleşir. Ayrıca MMP’lerin sitokin üretiminin regülasyonu ve miyelin komponentlerinin proteolizi gibi başka görevleri de vardır (38).

İnflamatuar cevabın regülasyonu; pek çok hücrel elemanın rol aldığı kompleks bir fonksiyondur. MSS içinde reaktif hale gelen T hücreleri antijen sunan makrofaj veya mikrogliya ile karşılaşır. Makrofajlar ya da mikroglialar yüzeylerinde HLA-II molekülü ve uygun kostimulatörler bulundurlar. T hücre reseptörü, antijen ve HLA-II moleküllerini içeren kompleks oluştuğu zaman, CD4 Th1 hücrelerini aktive olur. Daha sonra CD4 Th1 hücreleri; interlekin (IL)-1, IL-2, IL-12, IL-23, tümör nekroz faktör (TNF) alfa ve interferon (IFN) gama gibi proinflamatuar sitokinleri üretir (39). Proinflamatuar sitokinlerin artışı ile nitrik oksit sentaz (iNOS) miktarında artış meydana geldiği saptanmıştır. NO ve serbest radikallerin sentezi ile sonuçlanan bu olay da MSS’de sitotoksik etkiye sahiptir. NO’nun in vitro olarak aksonlarda hasara yol açtığı saptanmıştır.

İnflamasyon durumunda proinflamatuar sitokinlerin etkisiyle astrosit ve glial hücrelerden salınan NO, ayrıca serebrovasküler direnci ve KBB geçirgenliğini etkilemektedir. Sonuç olarak miyelin ve oligodendrositler hasarlanır ve demiyelinizasyon meydana gelir. MS lezyonlarında demiyelinizasyon alanlarındaki makrofajlarda da normalde bulunmayan iNOS aktivitesinin yüksek olduğu

saptanmıştır (40). Yapılan çalışmalarda MS hastalarının BOS ve serumlarında NO ve serbest radikal düzeyleri, kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (41).

T-helper2, T-helper17 ve CD4 lenfositler; IL-4, IL-6, IL-10 ve transforming growth faktör (TGF) gibi anti-inflamatuar sitokinleri üretir. Bu anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar sitokinlerin dengesi ile immün aktivite düzenlenir (42). Humoral immunitenin MS patogenezindeki rolünü araştıran çalışmalar B hücrelerinin önemini vurgulamaktadır. B hücrelerinin MS gelişimi ile olan ilişkisi Kabat tarafından MS'li hastalarda intratekal olarak artmış immunglobulin sentezinin gösterilmesi ile ortaya konmuştur (43).

Multiple sklerozda spesifik olmasa bile intratekal olarak artmış immunglobulin seviyesi hastaların çoğunda saptanmaktadır. MS gelişimi açısından B hücrelerinin; antijeni yakalama ve T hücrelerine sunma, antikör salgılanması, sitokin sentez edilmesi, doku hasarı, demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon üzerinde rolünün olabileceği düşünülmüştür (44).

2.1.5. Klinik

Multiple skleroz inflamasyonu beyin, optik sinir ve spinal kordun herhangi bir yerinde oluşabilir. Bundan dolayı MS, santral sinir sistemi ile ilişkili her semptomu yol açabilir. Belirtiler hastalarda saatler günler içerisinde giderek artar, 2-6 hafta süreyle devam eder. Hastaların genellikle tamamen düzelir ancak bu atakların yaklaşık % 40 kadarında kalıcı fonksiyon kayıpları ortaya çıkabilir (45). 24 saatten uzun süren ateş olmaksızın eski belirti ve bulgulara artış olması ya da yeni bulguların ortaya çıkmasına atak denir.

Kognitif bozukluklar ve depresyon

Bilişsel işlevlerde bozulma MS'li olguların yaklaşık yarısında görülmektedir. Bu durum, hastalığın sebep olduğu fiziksel yeti kaybından bağımsız olarak, hastanın yaşam aktivitelerini, iş ve sosyal hayatını etkiler. Yeni çalışmalar, erken dönem hafif MS hastalarının yarısında hastalar tarafından dikkate alınmayan ve özürölülük durumunu etkilemeyen kognitif bozulmalar olduğunu belirtmektedir. Kognitif bozukluklar dil işlevlerinden daha ziyade dikkat, öğrenme, yürütücü işlevler ve yakın

bellek bozukluğu şeklinde görülür (46). Bilişsel işlevlerdeki değişiklikler fiziksel özürllüğün daha fazla önemsenmesi ve standart değerlendirmede kullanılan kriterlerin yetersizliği nedeniyle yeterince tespit edilememektedir.

Kognitif performansın özürllük durumu ile korelasyonu birebir değildir. Aktif bir yaşamı olup belirgin kognitif bozulması olan hastalara karşın, uzun zaman boyunca tekerlekli sandalyeye bağımlı olan ancak kognitif fonksiyon kaybı olmayan hastalar da mevcuttur (47).

Yapılan çalışmalar kognitif etkilenmenin en sık SPMS’de, daha az sıklıkla PPMS ve en az olarak da RRMS formunda görüldüğünü göstermektedir. Yapılan az sayıda çalışmada erken evrede saptanan kognitif bozukluğun ilerleyen yıllarda ortaya çıkabilecek fiziksel özürllüğü öngörebileceği ve hastalık aktivitesini gösteren erken bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür. Klinik izole sendrom ve erken evre MS hastalarındaki kognitif bozukluk prevalansı ve profili hakkında nispeten daha az şey bilinmektedir.

Multiple skleroz hastalarında depresyon sıklığı 2-3 kat daha fazladır ve hayat boyu prevalansı %50 civarındadır. İntihar oranı 7 kat daha fazladır, bazı araştırmalarda ölümlerin %15’inin nedeni olarak gösterilmektedir (47). Ataklar sırasında artan sitokinlerden olan TNF-alfa, IFN-gama ve interlökin-10 seviyeleri ile depresyon güçlü biçimde ilişkilidir. Bunun muhtemel nedeni IFN-gama’nın serotonini düşürerek serotonin taşıyıcısı indolamin dioksigenaz seviyelerini arttırmasıdır. IFN-beta terapisinin de zaman zaman interferonun, triptofan ve serotonin seviyelerini düşüren indolamin-2,3-dioksigenaz’ı yükseltmesi sonucunda depresyonu tetikleyebildiği düşünülmektedir (48).

Duyusal semptomlar

Multiple sklerozda en sık rastlanan ve özellikle de ilk dönemlerde ortaya çıkan belirtilerdir. MS hastalarının çoğunda görülebilmektedir. MS hem pozitif hem de negatif duyusal belirtilere neden olabilmektedir. Duyusal özellikler spinotalamik, posterior kolon veya arka kök giriş lezyonlarını yansıtabilir. Duyusal semptomlar;

uyuşma, karıncalanma, rahatsız edici duyu, yanma gibi başlayabilmektedir. Haftalar hatta aylar sürebilir (47).

Multiple skleroz hastalarının çoğunun muayenesinde vibrasyon duyusu kaybı saptanırken, eklem pozisyon duyusu genellikle korunur. MS hastalarında görülen karakteristik bir duyu bulgu “kullanışsız el” sendromudur. Bu sendromda, hastalarda üst ekstremitelerde seçici olarak proprioseptif duyu kaybı vardır ama dokunma duyusu, motor ve serebellar muayene normaldir. Genellikle kendiliğinden iyileşir. Muayenede pseudoatetoz görülebilir, yani hasta gözlerini kapattığında, ellerini ve parmaklarını öne uzatılmış pozisyonda gergin şekilde tutamaz. Hastaların bir kısmında başın fleksiyona doğru getirilmesiyle Lhermitte belirtisi gözlenir (47). 1924 yılında, Lhermitte MS hastalarında boyunun öne doğru eğilmesini takiben hızlı ve kısa süreli bir elektrik boşalımı olduğunu açıklamıştır. MS hastalarının 1/3’ünde görülür. Bu bulgu spinal kordtaki demiyelinizan plağın aksonu komprese etmesine bağlıdır. Diğer servikal patolojilerde de görülebildiğinden patognomonik değildir.

Trigeminal nevralsi MS hastalarında nadirdir (%1). Bilateral trigeminal nevralsi MS için patognomonik olarak kabul edilmektedir. MS’ deki trigeminal nevralsi beşinci sinirin nükleusundaki plağa veya beyin sapındaki liflerin etkilenmesine bağlıdır (47). Kalıcı duyu bulgu olarak genellikle alt ekstremitelerde rastlanan derin duyu kaybına rastlanır (49).

Motor semptomlar

Kortikospinal ve kortikobulbar traktuslarının tutulması ile görülebilen hemiparezi, paraparezi ya da tek ekstremitelerde gözlenen fonksiyon kaybı sık rastlanan bulgulardandır. Üst ekstremitelere göre alt ekstremiteler daha sık etkilenir. Hastalığın başlarında ekstremitelerde spastisite saptanmayabilir ama ilerleyen yıllarda MS hastalarının yaklaşık %70’inde spastisite gözlenir. Relaps zamanında, strese ve bazen günün değişik saatlerinde spastisitenin şiddeti değişiklik gösterir. Böbrek taşları, bağırsak sorunları, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, menstruasyon, yara enfeksiyonları, ısı değişimi, yorgunluk, postür ve içe büyüyen tırnaklar spastisiteyi artırma potansiyeli olan etkenlerdendir.

Bazı MS hastalarında interferon tedavisinden sonraki günlerde sitokinlerin direkt etkisi ile ya da nöronal uyarılabilirliğe etkileri nedeniyle spastisite artmaktadır. Kalça adduktor kaslarındaki spastisite sfinkter sorunlarına ve cinsel fonksiyonlarda bozulmalara yol açar. Kas atrofisi MS hastalarında beklenen bir bulgu değildir. Ancak ileri dönem immobil hastalarda el ve kalça kaslarında atrofi gözlemlenebilir (47).

Görsel semptomlar

Optik nörit, MS’de başlangıç semptomları arasında sık karşılaşılan bir belirti olup; birkaç gün içinde ilerleyen ve gözün çevresel ağrısının da eşlik ettiği bulanık görme en sık görülen belirtidir. Görme kaybı hastaların çoğunda tek taraflı başlar ve günler içinde artarak maksimuma ulaşır. Hastadan hastaya değişmekle beraber, haftalar içerisinde de iyileşme periyoduna girer. İyileşme süreci bazen aylarca devam edebilir. Bu durum bazen tam görme kaybına kadar da ilerleyebilir. Ataklar sırasında gözlenen şiddetli görme kaybında bile tam veya tama yakın bir düzelme olur. Bazen görme kaybı olmadan görme bozukluğu olabilir. Bu durumda görmeye tek taraflı bulanıklaşma, santral, parasantral veya sentroçekal skotomlar olabilir ve renkli görme bozulabilir.

Hastalarda fotofobi ve göz etrafında ağrı görülür. Ağrı göz hareketleri ile belirginleşir. Akut lezyonlarda optik diskte soluklaşma veya florid papillit görülebilir. İnflamasyon retrobulber ise fundus başlangıçta normaldir. Nörit çözülünce disk genelde soluktur ve genellikle temporaldedir. Temporal solukluk makülopapüler bölgedeki demiyelinizasyona bağlı olarak genellikle 4-6 hafta kadar sonra gelişir. İpsilateral Marcus Gunn pupili saptanabilir. Bazen MS hastalarında subklinik düzeyde optik sinir tutulumu olabilir. Görsel uyarılmış potansiyeller tetkikinde latans uzaması saptanabilir. Optik nöritten iyileşmenin ne zaman olacağını tahmin etmek mümkün değildir. Ancak hastaların çoğunda 6 hafta içinde iyileşme olur, bazı hastalarda iyileşme süreci 12 ay kadar devam eder (47).

Multiple skleroza bağlı optik nöropatide “Uhthoff fenomeni” görülebilir ancak optik sinir demiyelinizasyonuna spesifik değildir. Tipik olarak, hastalar egzersiz veya sıcağa maruz kaldıklarında görme azalması hatta tam görme kaybından yakınırırlar, soğuma ile yakınmalar düzelir. Uhthoff fenomeni demiyelinize sinirde

iletimin sıcakta bloğa uğraması ile ilişkilendirilmektedir. Optik sinir demiyelinizasyonunda görülen bir diğer fenomen de Pulfrich bulgusudur. Derinlik hissinin kaybı sonucu düz çizgide ilerleyen cisimler eliptik olarak hareket ediyormuş gibi algılanır. Bu da bir optik sinirde diğerine göre yavaş iletim olmasına bağlanmaktadır.

Nistagmus en sık görülen göz hareket bozukluğudur. En sık bakışla uyarılan, horizontal jerk nistagmusu saptanır. Görsel ve serebellar bozukluğu olan MS hastalarında pandüler nistagmus izlenebilir. Görme yolları ile ilgili diğer bir belirti de çift görmedir ve beyin sapında III., VI. ve nadiren de IV. kraniyal sinirin etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. İnternükleer oftalmopleji (INO), özellikle genç yaşlarda görülürse MS'nin ayırteıcı bir belirtisidir. MS hastalarında bilateral INO genelde siktir. INO, ipsilateral medial longitudinal fasikül lezyonunda adduksiyon kısıtlılığı ve abduksiyondaki gözde dissosiyasyon nistagmus görülmesidir. Lezyon genellikle pons veya orta beyinde olup pontin paramedian retiküler formasyonun ipsilateral abducens nükleusu ve kontrateral üçüncü sinir nükleusunun bağlantısını keser (47). MS hastalarında, nadiren de gözlerde vertikal bakıştaki bozulma ile giden skew deviasyona rastlanabilir.

Diğer kranial sinirlerin etkilenmesi

Trigeminal nevralkji, fasiyal miyokimi, hemifasiyal spazm MS hastalarında görülebilir. Tek taraflı fasiyal paralizi MS hastalarında %1-4 oranında bildirilmiştir. Ancak klasik yüz felcinden farklı olarak tat duyusu hiç etkilenmez ve tam iyileşme tipiktir. Fasiyal miyokimi, bazen fasiyal paralizi takip eder, bazen de tek başına bir belirti olabilir. MS hastalarında baş dönmeleri siktir. MS hastalarının %15 kadarında ilk semptomdur. Hastalık gidişi boyunca görülme sıklığı %50'ye kadar çıkar. Tat duyusu azalması ve işitme kaybı çok nadiren görülür. Yutma zorluğu atak belirtisi olarak ya da hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür (47).

Serebellar sistem ve beyin sapı bulguları

Multiple sklerozda hayat kalitesini en olumsuz etkileyen semptomlar serebellar semptomlardır. En sık tespit edilen serebellar bulgular dizartri, tremor,

dismetri, disdiadokokinezi, ataksi, kompleks motor hareketlerin bozulması, nistagmus ve titubasyondur. Hastalığın erken dönemlerinde gözlenen serebellar ataksi kötü prognoz işaretidir. Beyin sapı bulgusu olarak en sık rastlanan bulgu horizontal nistagmustur. Mediyal longitudinal demette görülen lezyonlar INO'ya sebep olabilir. Bundan dolayı MS hastalarında diplopiye rastlanabilir. Lateral bakış sırasında INO nedeniyle hastalarda horizontal diplopi meydana gelebilir. Bilateral INO bulgusu olması, MS'yi kuvvetle destekler. Nadir olarak fasiyal paralizi, miyokimi ve blefarospazm da görülebilmektedir (50,51).

Genito-üriner sistem belirtileri

Multiple sklerozun ilk dönemlerinde üriner sistem disfonksiyonlarına %5 sıklıkta rastlanırken ilerleyen dönemlerde hastaların yaklaşık %80'inde üriner sistem disfonksiyonuna rastlanır. Hayat kalitesi önemli ölçüde etkilenir. İdrara sık çıkma ve damlama şeklinde idrar kaçırılması ile karşılaşılabilir. Karşılaşılan bu fonksiyon bozuklukları hidronefroz ve kronik böbrek yetmezliğine sebep olabilir. Ayrıca bu sebeple hastalarda sık üriner enfeksiyon gözlenir.

Seksüel disfonksiyon her iki cinsiyette de görülebilir. Erkeklerde ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük görülebilir. Kadınlarda ise his azalması ve vajinal lubrikasyona rastlanabilir (51).

Yorgunluk

Yorgunluk semptomuna MS hastalarının %84'ünde rastlanmaktadır. Bazı hastalarda, en önemli şikayetin yorgunluk olduğu ifade edilir. Yorgunluk, sıcakta, nemli ortamlarda ve öğleden sonra daha kötüdür. MS olgularında tipik olarak, sıcaklık artışı ile artıp soğuk ortamda azalan ve günlük yaşamı etkileyen bir yorgunluk vardır. MS'de meydana gelen yorgunluk özellikle öğleden sonraları meydana gelir. Depresyona bağlı yorgunluk ise sabah saatlerinde meydana gelir. Yorgunluk MRG lezyon yükü ya da beyin atrofisi ile ilişkisizdir.

Uyku bozukluğu: Normal popülasyona göre MS hastalarında 3 kat daha fazla rastlanır.

Baş ağrısı: MS hastalarında baş ağrısı normal popülasyondan siktir ve bazen alevlenmeyi gösterir. Baş ağrısı daha çok migren tipindedir. Tedavide kullanılan interferonlar da baş ağrısını arttırabilir.

Epileptik nöbetler: Epileptik nöbetler MS hastalarında 2 kat daha sık görölmektedir. Kortikal veya subkortikal bölgedeki lezyon nöbetlerin nedeni olabilir.

Paroksizmal semptomlar: Paroksizmal semptomlar hiperventilasyon, stres, sıcak, dokunma, egzersiz ile provake olan, gün içinde sık tekrarlayabilen, 24 saatten kısa süren, düşük doz karbamazepin tedavisine iyi yanıt veren ve genellikle 2-3 ay içinde kaybolan, nüks yapmayan klinik fenomenlerdir. Demiyeline aksonlar arasında enlemesine yayılma olası bir nedendir.

Çeşitli semptomlar şunlardan oluşur: parestezi-dizestezi, epizodik kaşınma, ağrı, vertigo, ataksi, dizartri, hemifasiyal spazm, ağırlı tonik kontraksiyonlar, diplopi, fasiyal ya da ekstremitte miyokimisi, distoni, spazmlar, huzursuz bacak, akinezi, koreoatetoz, REM uyku bozuklukları.

2.1.6. Sınıflandırma

Hastalığın klinik seyrine göre sınıflandırması yapılmıştır. Ayrıca otopside veya MRG'de saptanan ancak klinik bulgusu olmayan asemptomatik MS vakaları da belirtilmiştir.

1. Relapsing remitting MS (RRMS): MS hastalarının yaklaşık %85'inde görülür. Ataklar tam veya sekel bırakarak düzelir. Bu hastaların %5-10'unda iyi prognoz göstergesi olarak hafif ataklar, atak sonrasında tamamen iyileşme veya yıllar içinde çok az fonksiyon kaybı görülür. Ataklar arasında stabil ve hastalık ilerlemesinin izlenmediği zamanlar bulunur. İlerleyen 10 yıl içinde %50'den fazla sekonder progresif MS'ye ilerleme gözlenir.

2. Sekonder progresif MS (SPMS): İlk zamanlar RRMS gibi seyrederek ancak daha sonrasında ataklardan bağımsız olarak ilerleme gösteren nörolojik bozukluk şeklinde seyrederek. Bu sınıf MS'ye kadın hastalarda daha sık rastlanır. Progresyon dönemi 35-40 yaş civarında başlar.

3. Primer progresif MS (PPMS): Bu form %5-10 sıklıkta görülür. Hastalığın başlangıç zamanından itibaren yavaş ve sürekli devam eden şekilde ilerleme gösteren nörolojik fonksiyonlarda kötüleşme görülür. Her iki cinsiyette eşit oranda gözlemlenir. 35-40 yaş civarında başlama eğilimi vardır. Kognitif fonksiyonlarda bozukluk daha az gözlenir.

4. Relapsing progresif MS (RPMS): Bu form MS'ye %5'den daha az sıklıkta rastlanır. Hastalığın başlangıç zamanından itibaren sürekli olarak nörolojik kötüleşme gözlenir.

Hastaların yaklaşık %80'inde yıllar içinde kötüleşme görülür. Klinik ilerleme ve özürllülüğü belirlemek için Kurtzke'nin genişletilmiş dizabilite durum skalası (EDSS) kullanılır. EDSS'nin '0' olması normal olarak değerlendirilen nörolojik muayeneyi, '10' olması ise MS'ye bağlı ölümü gösterir. EDSS değeri 3,5 ve altında olan hastalarda hafif özürllülük, 3,5-6 arası olan hastalarda orta derece özürllülük, 6 ve üzeri olan hastalarda ise ağır özürllülük olduğu kabul edilir (52,53).

Multiple sklerozda iyi prognoz göstergeleri; kadın cinsiyet, EDSS'nin 3 olmasına kadar geçen sürenin uzun olması, ilk iki yılda atak sıklığının az olması, erken başlangıç yaşı, duyuşal semptomlarla başlangıç olması, atak sonrasında minimal özürllülük halinin kalmasıdır. Kötü prognoz göstergeleri ise; erkek cinsiyet, EDSS'nin '3' olmasına kadar geçen zamanın kısa olması, serebellar ve motor bulgular ile başlangıç, ilk iki yıldaki atak sıklığının az olması, ileri yaş varlığıdır (52,54,55).

2.1.7. Tanı

Multiple skleroz tanısında öykü ve muayene bulguları çok önemli olmakla birlikte ayırıcı tanıda bazı laboratuvar testleri büyük önem taşır. Bunlar arasında MR görüntüleme son yıllarda ilk sıraya yerleşmiştir. BOS'ta oligoklonal bant tayini, vizüel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ve somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller (SEP) tanının desteklenmesinde kullanılan testlerdir.

Multiple skleroz tanısında MRG'nin giderek önem kazanması nedeniyle 2001 yılında Mc Donald kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler ile daha iyi uygulanabilecek,

daha erken ve doğru tanıya götürebilecek bir algoritma olması amaçlanmıştır (56) (Tablo-1).

Tablo 1. Mc Donald 2001 kriterleri

Klinik Bulgu	MS tanısı için Ek Bilgi
≥ 2 atak ile ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt olması	Gerekmiyor
≥ 2 atak ile birlikte 1 lezyona ait objektif klinik kanıt olması	MRG ile alanda yayılım* veya MRG de ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS veya Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle
1 atak ile birlikte ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt olması	MRG ile zamanda yayılım** veya İkinci klinik atağı bekle
1 atak ile 1 lezyona ait objektif klinik kanıt olması (klinik izole sendrom)	MRG ile alanda yayılım* veya MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS ve MRG ile zamanda yayılım** veya ikinci atağı bekle
Not: *: Tablo 2'deki Mc Donald 2001 ve 2005 kriterlerine göre MRG ile alanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır **: Tablo 2'deki Mc Donald 2001 ve 2005 kriterlerine göre MRG ile zamanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır BOS: Beyin Omurilik Sıvısı, MRG: MR görüntüleme, MS: Multiple Skleroz	

Mc Donald 2001 kriterlerine göre tanı, zaman içerisindeki dağılıma (atak veya progresif seyir), alan içerisindeki dağılıma (multifokal olma), klinik ve diğer bulgular için MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması gibi 3 önemli özelliğe dayanmaktadır. Mc Donald kriterlerine göre; hasta hikayesinde en az iki atak öyküsü varsa ve iki ayrı lezyon bulgusu saptanmışsa MRG ancak ayırıcı tanı yapılabilmesi için gereklidir. Hasta hikayesinde iki veya daha fazla atak öyküsü varsa ve tek lezyon ile açıklanabilecek bulgular saptanmışsa MRG ile alan içinde dağılım kriterlerinin karşılanması gereklidir. Hastanın hikayesinde tek atak öyküsü varsa ve muayenede iki ayrı lezyonu açıklayan bulguları saptanmışsa MRG ile zaman içinde dağılım kriterlerinin karşılanması veya yeni bir atağın gerçekleşmesi gerekir. Klinik izole sendrom (KIS) gibi tek bir atak öyküsü ve tek bir lezyon bulgusu varlığı olması durumunda MRG ile hem zaman hem alan içerisinde dağılım kriterlerinin karşılanmış olması gerekir ya da başka bir atak geçirmesini beklemek gerekir. MRG bulguları yeterli olmaz ise BOS örneği alınmasına yardımcı tanı yöntemi olarak başvurulabilir. Mc Donald kriterlerinde ayrıca atağın tanımı olarak, 24 saat veya

daha fazla devam eden şikayetler atak şeklinde tanımlanır. 2 atak arası süre 30 gün olarak belirtilmiştir (56).

Mc Donald kriterlerinin tanısal açıdan değeri ve klinik pratikte uygulanabilirliği iyi olmasına rağmen, erken tanıda duyarlılığı arttırmak amacıyla, özellikle alansal ve zamansal dağılım özellikleri konusunda biraz daha esnek davranılmasına yönelik öneriler gelmiştir. Gadolinyum ile kontrast tutan lezyon yerine yeni gelişen T2 lezyonlarının zamansal dağılım özelliklerini yansıtabileceği belirtilmiştir. 2005 yılında MRG alansal ve zamansal kriterleri yeniden belirlenmiştir (57,58,59) (Tablo 2).

Tablo 2. MS'nin MR görüntüleme kriterleri (Mc Donald 2001, 2005)

Mc Donald 2001	Alansal Yayılım Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon; ≥3 periventriküler lezyon; ≥1 jukstakortikal lezyon; ≥1 infratentorial lezyon	Zamansal Yayılım İlk klinik ataktan 3 ay süre geçtikten sonra çekilen MRG'de kontrast tutan lezyon olması yeterli veya 3 ay sonra tekrarlanan MRG'de kontrast tutan lezyon olması ya da yeni T2 lezyon gelişiminin gösterilmesi
Mc Donald 2005	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon; ≥3 periventriküler lezyon; ≥1 jukstakortikal lezyon; ≥1 infratentorial lezyon spinal kord lezyon/lezyonları infratentorial lezyon yerine - geçebilir total lezyon sayısına dahil olabilir kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir	İlk klinik ataktan 3 ay süre geçtikten sonra çekilen MRG'de kontrast tutan yeni lezyon olması veya İlk klinik atakta çekilmiş referans MRG'den en az 30 gün sonra çekilen MRG'de referans MRG ile karşılaştırıldığında, yeni gelişen T2 lezyonun saptanması
MRG: MR görüntüleme		

2005 Mc Donald kriterleri erken tanı ve tedavi için yardımcı olması amacıyla 2010'da yeniden düzenlenmiştir. Tablo 3'te 2005 ve 2010 Mc Donald kriterleri birlikte verilmiştir.

Tablo 3. 2005-2010 Mc Donald Kriterleri

Klinik Bulgu	MS tanısı için Ek Bilgi
≥2 atak ile ≥2 lezyona ait objektif klinik kanıt olması	Gerekmiyor
≥ 2 atak ile 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	MRG ile alanda yayılım veya MRG' de 2 veya daha fazla MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS bulgusu olması veya farklı bölgeyi tutan yeni atak beklenir Yeni Kriter: MRG ile alanda yayılım; 4 alandan ikisinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) 1 veya daha fazla T2 lezyonun varlığı ispatlanmalı
1 atak ile ≥2 lezyona ait objektif klinik kanıt	MRG ile zamanda yayılım veya İkinci klinik atak beklenir Yeni Kriter: MRG ile zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan asemptomatik lezyon olması ya da kontrast tutan yeni T2 lezyonu veya İkinci bir klinik atak beklenmeli
1 atak ile 1 lezyona ait objektif klinik kanıt olması (Klinik izole sendrom)	MRG ile alanda yayılım veya MRG'de 2 adet MS ile uyumlu lezyon olması ve pozitif BOS bulgusu saptanması ve MRG ile zamanda yayılım veya İkinci klinik atak beklenir Yeni Kriter: MRG' de zamanda ve alanda yayılım kanıtlanmalı; Alanda yayılım için; MRG ile 4 alandan ikisinde bir ya da daha fazla T2 lezyonu olması veya farklı bir alandan ikinci bir klinik atak beklenmeli Zamanda yayılım için; MRG de Herhangi bir zamanda kontrast tutan ya da tutmayan lezyonun olması veya kontrast tutan yeni T2 lezyon olmasının ya da ikinci bir klinik atak beklenmeli
Primer Progressif MS	Yeni Kriter: 1 yıllık hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az ikisi; 1-Periventriküler, jukstakortikal ya da infratentorial bölgede 1 ya da daha fazla T2 lezyon 2-Spinal kordda 2 ya da daha fazla T2 lezyon 3-Pozitif BOS bulguları olması (Artmış IgG indeksi ve/veya OKB pozitifliği)
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı MRG: MR görüntüleme MS: Multiple Skleroz OKB:OligoKlonal Bant	

2.1.8. Tedavi

Multiple skleroz multidisipliner şekilde tedavi edilmesi gereken otoimmün bir hastalıktır. Mevcut durumda MS için tam iyileşme sağlayan bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Günümüzde kullanılan tedaviler MS’de atak geçirme sıklığını ve geçirilen atağa bağlı olarak oluşan özürlülük oranını azaltmayı, semptomların hafifletilmesini, gelişebilecek hastalık komplikasyonların engellenmesini ve hastalık progresyonunu engellemeyi amaçlamaktadır. MS’nin tedavisi genel anlamda akut atak tedavisi, koruyucu tedavi ve semptomatik tedavi olarak sınıflandırılabilir.

Akut atak tedavisi: MS atağının tedavisinde kullanılabilen ilaçlar glukokortikoidler ve daha az sıklıkta da ACTH’dır. Her iki ilaç grubunun da immünsüpresif ve anti-inflamatuar etkileri vardır. Böylece bu ilaçlar atak süresini ve atak şiddetini azaltmak için kullanılırlar. Kortikosteroidler, T hücre fonksiyonları üzerindeki etkileri ile makrofajdan MHC sınıf II antijen sunumunu azaltırlar. Pro-inflamatuar sitokinlerin salgılanmasını, reseptör salgılanmasını ve aktivitesini inhibe ederler. Böylece pro-inflamatuar sitokinler olan IL-1, IL-2 ve IL-6’nın yapılmasını azaltır. Ayrıca lökotrien ve prostoglandinlerin salınımını azaltarak immun mekanizma üzerine etki ederler. ACTH’nın öngörülemez kortizon yanıtı olabilmesi sebebiyle prednizolon daha sıklıkla tercih edilmektedir (60).

Atak tedavisinde 1000 mg metilprednizolon tedavisi 3-10 gün süre ile verilir. İntravenöz olarak uygulanması MSS’de yüksek miktarlara ulaşmayı sağlarken oral olarak uygulanması sırasında ilacın ilk geçiş etkisi ile azalma olabilir. ACTH 1mg/gün dozuyla 5-7 gün intramusküler olarak uygulandıktan sonra günde bir kez 3-5 gün daha uygulanabilir. ACTH ve glukokortikoid tedavisine cevap veremeyen ataklarda plazmaferez tedavisi ile faydalı etkiler gösterilmiştir (61).

Koruyucu tedaviler: Ataklardan koruyucu tedavide ana amaç hastalığın doğal gidişatını değiştirebilmektir. Atak sıklığı ile atak şiddetinin azaltılması, sürekli progresif döneme geçişi engelleme ve özürlülük derecesinin ilerlemesinin engellenmesi ana hedeflerdir. RRMS’de prognozu olumlu olarak değiştirdiği saptanan tedaviler immünsüpresif ajanlar ve immünomodülatuar ilaçlar olarak iki başlık altında incelenebilir.

İnterferon β ; immünomodülatör, anti-proliferatif ve anti-viral özellikleri olan bir ilaçtır. Klinik olarak atağın süre ve sayısını, radyolojik olarak lezyon yükünü ve yeni plak oluşumunu azalttığı tespit edilmiştir. T hücre aktivasyonunun engellenmesi, lökositlerin KBB geçişinin engellenmesi, otoreaktif T hücrelerin apoptozu ve inflamatuvar etkili sitokin salınımının düzenlenmesi gibi değişik mekanizmalar üzerinden etkilerini göstermektedir (62).

Glatiramer Asetat subkütan uygulanan bir immünomodülatördür. MBP'nin supresif determinantlarına benzerlik göstermesi neticesinde yarışmalı olarak; otoreaktif T hücrelerini baskılar böylece hastalık aktivitesi, atak sayısı ve MRG'de plak yükünde azalmayı sağlayarak etkisini gösterir (63).

Natalizumab ise immun cevabın sonucu olarak oluşan lökositlerin KBB'yi geçmesinin önlenmesi amacıyla lökosit yüzeyinde bulunan $\alpha 4\beta 7$ ve $\alpha 4\beta 1$ integrinlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Böylece nörodejenerasyon ve akson hasarı engellenmiş olur. Tedavi sırasında progressif multifokal lökoensefalopati tablosunun artan tespitiyle ilacın klinik kullanımına ilişkin kısıtlama getirilmiştir. Özellikle üç yıldan daha uzun bir süre natalizumab tedavisi alan hastaların PML gelişim riski açısından klinik ve laboratuvar bulguları ile yakın takip edilmesi önerilmektedir (64).

Birinci basamak tedavilere cevap vermeyen veya hızlı kötüleşme bulguları gösteren hastalarda diğer tedavi seçenekleri tercih edilebilir. İmmünsupresif tedavi olarak siklofosfamid, metotrexate, azatiopürin, mikofenolat mofetil, alantizumab sık kullanılan ajanlardır. Oral olarak kullanılabilen yeni tedavi seçenekleri ise dimetil fumarat, teriflunamid, laquinimod, fingolimod (FTY720) şeklinde sıralanabilir (65,66).

Semptomatik tedaviler: MS seyrinde görülen yorgunluk, spastisite, psikiyatrik bozukluklar, depresyon, epileptik nöbetler, bağırsak ve mesane disfonksiyonu, kognitif işlevlerde bozukluk, cinsel işlevlerde bozukluk ve tremor gibi farklı belirti ve bulgular görülebilir. Hayat kalitesini ciddi düzeyde bozan bu bulguların tedavisinden kısaca bahsetmek gerekirse;

Spastisite gelişen hastalarda baklofen 10-80 mg/gün, klonazepam 0,5-2 mg/gün, tizanidin 2-36 mg/gün ve botulinum toksini kullanılabilir.

Yorgunluk şikayetleri olanlarda selektif seratonin geri alım inhibitörü (SSRI), modafinil 300-400 mg/gün, amantadin 100 mg/gün kullanılabilir.

Mesane disfonksiyonu olan hastalarda idrar çıkım problemi olanlarda α bloker ajanlar, self kateterizasyon ve betanekol kullanılabilir. Hiperaktif mesanede propantelin ve oxybutiynin tercih edilmektedir.

Kognitif fonksiyonlarda bozukluk olan hastalarda psikoterapi ve kognitif rehabilitasyon düşünülebilir.

Yürüme bozuklukları olan hasta grubunda fampiridin 2x10 mg tercih edilebilir.

Seksüel disfonksiyon şikayeti olanlarda papaverin, lumbrikanlar, sildenafil kullanılabilir.

Multiple skleroz ile ilişkili ağrı sendromlarında karbamazepin, benzodiazepinler, amitriptilin, lamotrigin, gabapentin, non-steroid anti-inflamatuar ajanlar, pregabalin veya baklofen tercih edilebilir.

Barsak fonksiyonlarında bozukluk olan hasta grubunda lifli gıda ile beslenme, fizyoterapi, laksatifler, sıvı tüketimi önerilir (67).

2.2. Kalp

2.2.1. Sol ventrikül

Sol ventrikül anatomisi

Sol ventrikül frontal kardiyak silüetin ön kenarını oluşturur. Kısa eksenli görüntüleri sirküler, üç boyutlu görüntüleri ise elipsoid şeklindedir.

Sol ventrikül, mitral kapak aparatının oluşturduğu subaortik çıkış bölgesi ve trabeküler apikal alandan oluşur. SV serbest duvarı normalde taban bölümde kalındır, apekse doğru duvar inceler. Yapısal olarak SV ve SgV oldukça farklıdır. Normalde SV serbest duvarının ve septumun kalınlığı SgV serbest duvarının kalınlığının üç katıdır.

Görüntüleme tetkiklerinde uygulama kolaylığı açısından SV'nin taban-apeks uzunluğu üç kısma bölünmüştür:

- a) bazal (mitral yaprakçıklar ve tendinöz kordalara denk gelir),
- b) orta-ventriküler (papiller kaslara denk gelir),
- c) apikal

Her seviye daha sonra segmentlere bölünür, böylece sol ventrikülün bölgesel analizinin temeli oluşur.

Sol ventrikül fizyolojisi

SV'nin optimal performansı, düşük sol atrium (SA) basıncında SV doluşuna izin veren uyumlu bir SV boşluğu ile arteriyel basınca karşı atım volümü fırlatabilen sert (hızlı yükselen basınç) bir SV boşluğu arasındaki devinime bağlıdır.

Ventrikülün birbirini izleyen iki fonksiyonu vardır; sistol ve diyastol. Teorik olarak optimal SV basıncı pik seviyeye anlık olarak yükselip anlık olarak da düşük diyastolik basınçlara düşebilmektedir. Bu durum SV doluşu için maksimum zaman meydana getirir. Bu optimal durum, miyofilamanların sıklık etkileşimi ile aort ve

mitral kapak varlığına dayanmaktadır. Diyastol, aortik kapakların kapanmasıyla başlar ve izovolümetrik gevşeme ile SV basınç düşüşü sonrası hızlı doluş, diyastazis (düşük kalp hızlarında) ve atriyal kontraksiyonu içerir (68). Doluş basınçları, ortalama pulmoner kapiller kama basıncı 12 mmHg üzerine çıktığında ya da SV end-diyastolik basınç (SVEDB) 16 mmHg üzerinde olduğunda dikkate alınmalıdır (69). Yükselmiş doluş basınçları, diyastolik disfonksiyonun sonucudur (68).

Sağlıklı bireylerde egzersiz esnasında doluş basınçlarında ufak değişiklikler olabilir. Egzersiz-kaynaklı doluş basınç yükselişi egzersiz kapasitesini sınırlar ve diyastolik disfonksiyon belirtisi olabilir. SV doluş basınçları, asıl olarak SV duvarlarının dolma ve pasif özellikleri tarafından belirlenir fakat tamamlanmamış miyokardiyal gevşeme ve diyastolik miyokardiyal tonus varyasyonlarıyla düzenlenebilir. Moleküler seviyede miyofilamanların sıklık etkileşimi kasılma ve gevşeme döngüsüne neden olur. Gevşeme, miyokardiyumun kontraksiyon sonrası stressiz boyut ve gücüne dönmesiyle gerçekleşen bir işlemdir (69). Normal bir kalpte normal bir yük ile miyokardiyal gevşeme minimal SV basıncıyla tamamlanır. Kasılma ve gevşeme, miyositlerin geçici aktivitesi sonucu birbirine bağlanması gibi benzer moleküler işlemler ile olmaktadır.

Ardyükte artış, sistolik yüklenme ve önyükte artış miyokardiyal gevşemeyi geciktirir. Bu durum yükselmiş dolum basınçlarına yol açar. Miyokardiyal inaktivasyon sitozolden kalsiyum atılması ve aktin-myozin çapraz bağlarının ayrılmasına bağlıdır. Bu durum kalsiyum dengesini sağlayan proteinlerin sayısı, çapraz bağ döngüsü ve enerjetiklerle etkilenir (70).

Bölgesel kasılma ve gevşeme zamanlarındaki ufak değişiklikler fizyolojiktir. Ancak dissenkron gevşeme bazı segmentlerde erken tekrar genişleme ve sistol sonrası diğer segmentlerdeki kısılmanın zararlı etkileşimi ile uzamış global SV relaksasyonu ve yükselmiş dolum basınçlarına neden olur (71).

2.2.2. Ekokardiyografik değerlendirme

Ekokardiyografi, son yıllarda gelişen teknolojinin sonucunda en çok kullanılan kardiyak görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Kalpteki yapısal ve

fonksiyonel bozuklukların değişik dönemlerinde ilerleyici SV remodellingi olabilmektedir ve bu durumu en iyi ortaya koyabilen yöntem iki-boyutlu ekokardiyografidir.

2.2.2.1. M-Mod ekokardiyografi

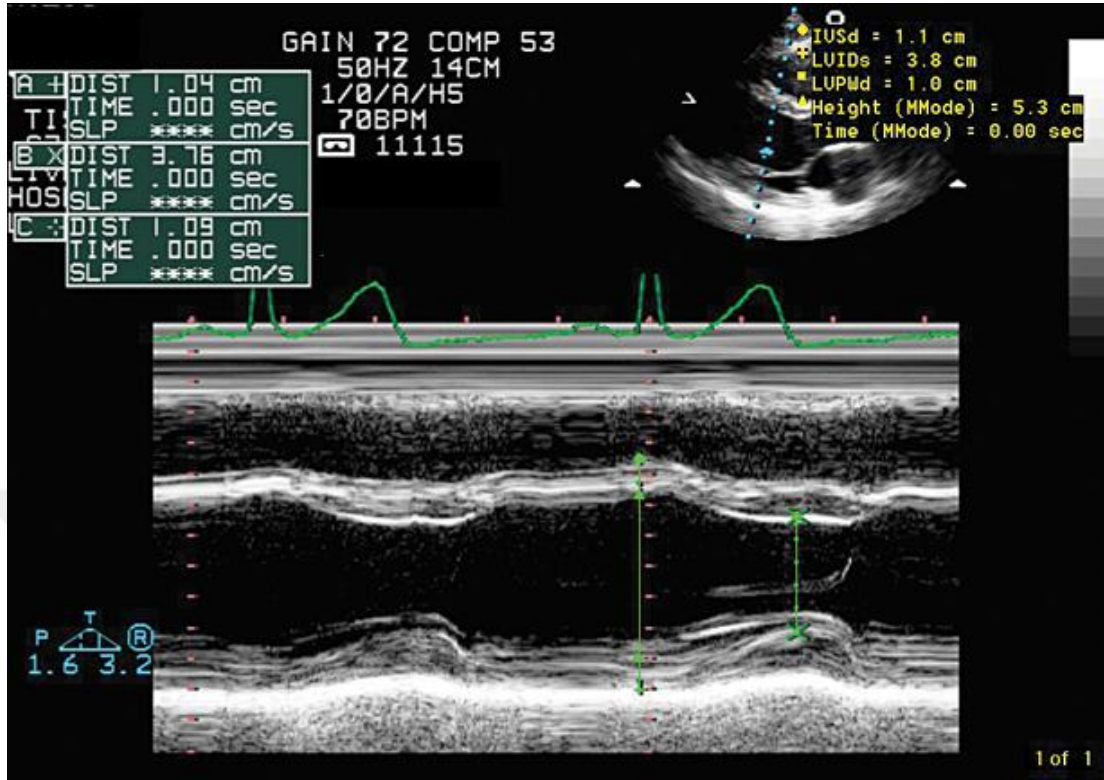
M-Mod ekokardiyografi SV çap, kitle ve kontraktıl fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan non-invaziv bir metottur. SV fonksiyonunu kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla yapılan ilk çalışmalar, M-mod ekokardiyogram ile minör aks boyutunun doğrusal ölçümlerini içermekteydi.

M-mod ekokardiyografi ile SV çapları ve duvar kalınlıkları ölçümleri, hipertansiyonlu popülasyonlarda geniş çaplı, randomize-kontrollü çalışmalarda SV kitle ölçümünü değerlendirmek için kullanılmıştır (72). Bu çalışmalar normal aralık verilerini sağlamıştır. Yine bu çalışmalarla SV şekli, kitle ve vücut ağırlığı arasındaki yakın ilişki gösterilmiştir ve SV hipertrofisinin egzantrikten konsantrik remodellinge değişik paternlerin anlaşılmasına yardımcı olmuştur (73,74).

M-mod ekokardiyografinin asıl avantajı; saniyede 1000 siklus örneklem sıklığı ile oluşan yüksek temporal çözünürlüktür. Dezavantajı ise M-mod, SV kontraksiyonlarını konsantrik olarak farzeder bu durumda duvar hareket anormallikleri gösterilemez çünkü SV duvar kalınlıkları uniformdur. İki boyutlu görüntüleme, aks dışı değerlendirmeleri düzeltmeye ve aynı zamanda fonksiyonun uzaysal heterojenitesini belirlemeye imkan sağlamaktadır. Bundan başka SV volümlerinin M-mod ölçümü ile sabit SV geometrisi ve sabitlenmiş kısa-uzun aks kavite oranı sonucunda yalancı yüksek ejeksiyon fraksiyonu ortaya çıkar.

Sistolik kalp yetersizliğinde SV'nin devamlı genişlemesi sonucu SV şeklindeki değişiklikler ve normal aksındaki kaymalar, seri ekokardiyografi ölçümlerinde SV volüm ve kitle değerlendirmesinde kafa karışıklığına neden olabilir.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için M-mod ekokardiyografi tekniği ile parasternal uzun ve kısa aks görüntülerden, sistol ve diyastol sonu çaplar kullanılarak Teicholz yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FK) hesaplanabilir.



Şekil 1. M-mod ekokardiyogram ile SV septum ve arka duvar ölçüm örneği

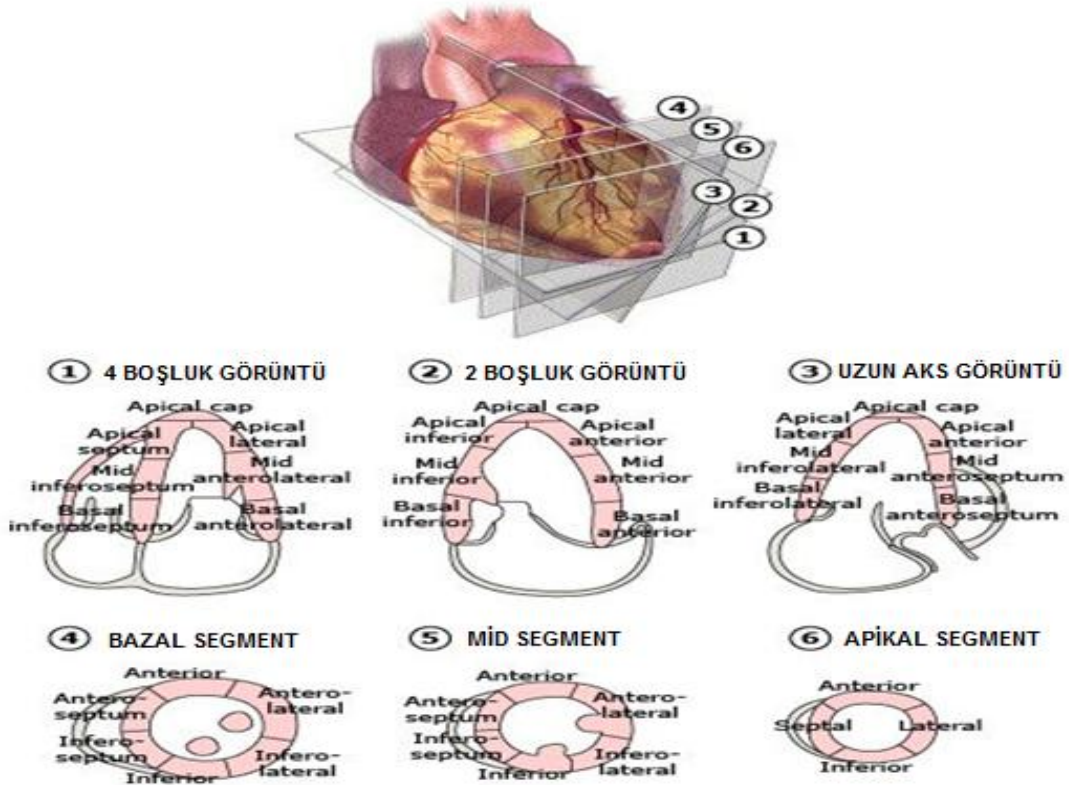
2.2.2.2. İki boyutlu (2D) görüntüleme

İki boyutlu ekokardiyografi SV büyüklüğü ve fonksiyonunu belirlemede yüksek uzaysal çözünürlük sağlar. Ventrikülün sistolik fonksiyonları hakkında bilgi edinmek için birkaç farklı iki-boyutlu ekokardiyografik görüntü kullanılmaktadır. Bunların bir kısmı sadece alan ölçümlerine dayanırken, diğerleri ventriküler hacim ölçümlerine dayanmaktadır.

Sol ventrikül kurşun şeklindedir ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin (ASE) önerisine göre SV boşluk hacimleri Simpson'un diskler metoduyla ölçülmelidir (72). Bu yöntemde, SV alanı iki ortogonal açıdan (tipik olarak apikal dört veya iki boşluk) elde edilir ve SV eşit yükseklikte silindirlere bölünür. Tüm silindirler toplanarak volüm hesaplanır. Volümetrik ölçümler endokardiyal sınırların elle çizilmesini gerektirmektedir. Doğru ölçümler için endokardiyal sınırlar optimal şekilde görüntülenmelidir. Tekrarlanan SV volüm ölçümleri farklılık gösterebilir bu durum ölçümlerin görüntü kalitesi, endokardiyal sınırların belirlenebilmesi ve elle

dijitalizasyonun doğruluğu gibi etmenlere bağlıdır. Bu üç faktör laboratuardan laboratuara yaklaşık %5 oranında farklılık gösterir. Yoğun laboratuarda bu oran %10'a kadar yükselebilir. Ayrıca 2 boyutlu ekokardiyografi tekniği kullanılarak apikal dört ve iki boşluk görüntülerden sistol ve diyastol sonu hacimler hesaplanarak Simpson yöntemi ile EF hesaplanabilir. EF sol ventrikülün global sistolik fonksiyonunu yansıtır.

Sol ventrikül segmenter duvar hareket bozukluklarının konvansiyonel eko teknikleri ile saptanması oldukça subjektif olup kullanıcı bağımlıdır. Sol ventrikül segment analizi için ASE'nin kabul ettiği şekliyle sol ventrikül bazal, mid ve apikal olmak üzere üç seviyeye ayrılmıştır. Bunlardan bazal ve mid seviyeler kendi içinde altı, apikal seviye ise dört farklı bölmeye ayrılmıştır (72). Son zamanlarda sol ventrikül apeksi 17. segment olarak kabul edilmektedir (75) (Şekil 2).



Şekil 2. 16 Segmentli duvar hareketleri değerlendirme modeli (72)

Duvar hareketlerini değerlendirirken; normal duvar hareketi (sistolik kalınlaşma $>\%40$) 1 puan, hipokinezi (sistolik kalınlaşma $<\%30$) 2 puan, akinezi

(sistolik kalınlaşma $<10\%$) 3 puan, diskinezi (duvar incelmesi ile dışa hareket) 4 puan şeklinde puanlanıp elde edilen puan segment sayısına bölünerek ‘Duvar Hareket Skoru İndeksi’ hesaplanır. Bunun normal değeri 1’dir. Bu görsel değerlendirmenin en önemli kısıtlaması kullanıcının subjektif yorumlarını içermesidir. Bu amaçla kullanılabilecek ideal yöntem araştırılan segmentin kasılması ile ilgili sayısal değerler verebilen doku Doppler ekokardiyografi teknikleridir.

Otomatik EF sistem yazılımları normal kalplerde iyi fonksiyon görse de mekanik protez kapaklar veya anormal şekilli geniş kalplerde daha kötü sonuçlar vermiştir (76). Otomatik SV volüm ölçümleri, iki boyutlu görüntüleme yapan laboratuvarlarla karşılaştırıldığında tekrarlanabilir doğruluk açısından üstün görülmüştür (76). Otörlerin deneyimlerine göre otomatik bilgisayarlı volüm hesaplama, MRG ve elle ölçüme göre daha düşük SV volüm hesabı yapmaktadır. Bunun nedeni endokardın lateral duvarının tanımlanmasındaki yetersizliktir (76). Yazılım mühendisliği gelişmesiyle otomatik volüm ölçümü ile daha doğru sonuçlara varılabilir.

2.2.2.3. Doku Doppler görüntüleme

İlk defa 1989 yılında İsaaz ve ark. tarafından sol ventrikül posteriyor duvarının hareketlerinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır (77). Doku Doppler görüntüleme ile ventrikülün global ve bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonları kantitatif olarak değerlendirilebilir (78).

Konvansiyonel Doppler tekniği ile kalp içerisindeki düşük amplitüd ve yüksek hız ile hareket eden kan akım hızı elde edilirken, yüksek amplitüd ve düşük hızlı duvar hareketleri filtre edilir. Doku Doppler görüntülemeye ise bu filtre işlemi en alt düzeye indirilerek miyokardın yüksek amplitüdlü ve düşük hızlı hareketleri görüntülenir. Bu yolla doku Doppler görüntüleme miyokardiyal hız analizi yaparak kardiyak fonksiyonlar hakkında bilgi edinilir (79). Doku Doppler görüntüleme göğüs duvarı atenüasyonundan daha az etkilendiğinden ölçümler suboptimal ekojenitede bile gerçekleştirilebilir (80).

Doku Doppler görüntüleme, SV'nin longitudinal sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi, SV'nin bölgesel sistolik fonksiyonlarının incelenmesi, miyokardiyal iskeminin değerlendirilmesi, reversibl ve irreversibl miyokart iskemisinin belirlenmesi, SV dışındaki kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi, konstriktif perikardit ile restriktif kardiyomiyopati arasındaki farklılıkların tayini, kardiyak boşluklardaki ve pulmoner arterdeki basınçların non-invaziv şekilde tahmini, aksesuar ileti yollarının lokalizasyonu, kardiyak transplantasyon rejeksiyonunun tanısı, intraventriküler ve interventriküler dissenkroninin tespit edilmesi gibi alanlarda kullanılabilir.

Doku Doppler görüntülemenin avantajları

- Transduser ile incelenen kalp bölgesi arasındaki dokulardan minimal etkileşimi olduğu için kötü elde edilmiş görüntüye rağmen iyi doku Doppler sinyalleri elde edilebilir.
- Miyokardın hem global hem de segmenter sistolik ve diyastolik fonksiyonları kantitatif bir şekilde analiz edilebilir.
- PW doku Dopplerin yüksek zamansal rezolüsyonu nedeniyle kalbin sistolik ve diyastolik hemodinamik olayları kantitatif bir şekilde analiz edilebilir.
- Hareket halindeki dokunun hız, ivme ve yer değiştirme gibi dinamikleri doku Doppler tekniği ile kantitatif bir şekilde ölçülebilir.
- Ön yükteki değişikliklerden etkilenmez (80,81).

Doku Doppler görüntülemenin dezavantajları

- Farklı ticari cihazlar ile farklı kalitelere Doppler sinyalleri alınır.
- Açı bağımlıdır.
- Kalbin rotasyon hareketinden etkilenmektedir.
- Miyokardiyal Doppler hızları elde edildiği sıradaki kalbin kendi etrafındaki hareketinden ve komşu segmentlerin itme çekme etkisinden etkilenebilir (80,82).

Doku Doppler görüntülemenin çeşitleri

1. Spektral pulsed wave doku Doppler

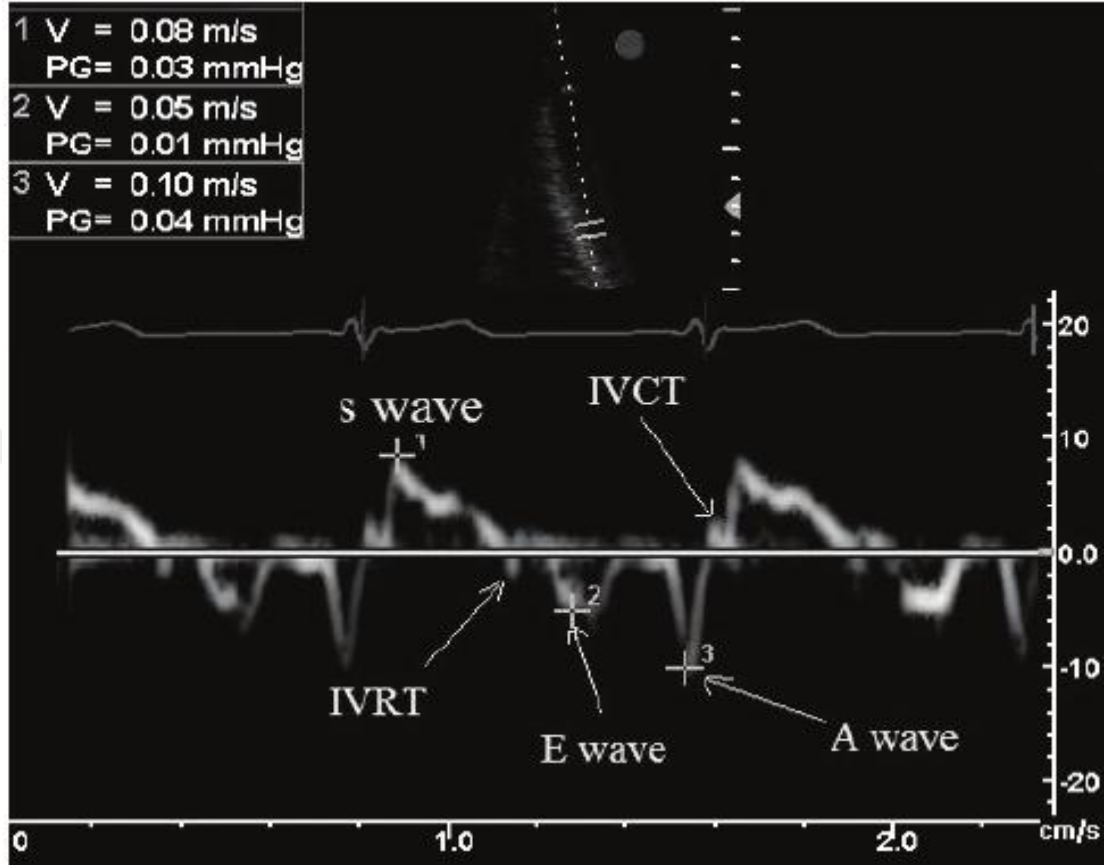
Apikal görüntülemelerde longitudinal harekete ait, parasternal kısa eksen görüntülemelerde radyal harekete ait sistolik ve diyastolik hızlar bölgesel olarak ölçülür (83). Ölçümler için örnek volümü kullanılır. Endokardiyal ve epikardiyal tabakaların hızlarının ayrı ayrı ölçülememesi bir dezavantajdır.

Doppler prensibine göre transdusere doğru olan hareket pozitif, transduserden uzaklaşan hareket negatif bir dalga oluşturmaktadır. Buna göre sistolik dalga S, erken diyastolik dalga E' ve geç diyastolik-atriyal kontraksiyon evresine ait dalga A' elde edilir. Longitudinal planda sistolde miyokardiyal ve anüler segmentler transdusere yaklaştığı için S dalgası pozitif, diyastolde ise transduserden uzaklaştığı için E' ve A' dalgaları negatiftir. Ayrıca İVRT ve İVCT'ye denk gelen evrelerde zayıf amplitüdlü dalgalar görülebilir (Şekil 3).

Diğer Doppler tekniklerinde olduğu gibi incelenen hareketin yönüyle Doppler kursorü birbirine paralel olmalıdır. Aralarındaki açı 20° nin üzerine çıkarsa ölçülen değerler normalden az bulunur. Kalp siklusu süresince apeks göreceli olarak sabit kalıp kalp uzun ekseninde hafif rotasyon hareketi ile birlikte apikale doğru bir miktar hareket eder. Bu sebeple sistolik ve diyastolik miyokardiyal velositeler bazal ve lateral segmentlerde en yüksektir (84,85). Miyokardiyal segmentlerden elde edilen velositeler bölgesel ventriküler kontraktilite hakkında bilgi verirken mitral anüler bölgeden elde edilen velositeler ile tüm longitudinal fonksiyon değerlendirebilir (86). Bu sebeple mitral anüler sistolik hız global ventriküler fonksiyonun göstergesi olarak kullanılabilir. Ortalama sistolik mitral anüler hız >7.5 cm/sn ise sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal ve sol ventrikül EF > %50 dir (87). Mitral anüler kalsifikasyon, prostetik halka ve prostetik kapak anüler hızın sağlıklı ölçülmesini engeller (88).

Yaşla birlikte sol ventriküle ait sistolik ve erken diyastolik longitudinal hızları azalır. Geç diyastolik hızda ise yaşla birlikte kompensatuar bir artış izlenir. Kadınlarda erkeklere nazaran daha düşük longitudinal hızlar ölçülür (89). Bu tekniğin bir sınırlaması da itme çekme etkisiyle komşu segmentlerin birbirini

etkilemesidir. Akinetik bir segment komşu normal segmentin çekmesiyle hareket edebilir, komşu normal segmentin hızı da azalabilir.



Şekil 3. Doku Doppler Görüntüleme de görülen dalgalar : A' geç diyastolik dalga, E' erken diyastolik dalga, İVCT izovolumetrik kasılma zamanı, İVRT izovolumetrik gevşeme zamanı, S sistolik dalga

2. Renkli doku Doppler

Renkli doku Doppler ilk defa Mc Dicken ve ark. tarafından tanımlanmıştır (90). Renkli M-Mod ve iki boyutlu renkli doku Doppler olmak üzere iki şekilde kullanılmaktadır. Bu teknikte duvar hareketleri, hız ve yönler göre farklı renklerde kodlanır. Geleneksel renkli Doppler tekniğinde olduğu gibi transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan kardiyak yapılar ise mavi renkte kodlanır. Apikal incelemede longitudinal planda sistolde miyokardiyal segmentler transdusere yaklaştığından kırmızı, diyastolde ise transduserden uzaklaştığı için mavi renkte kodlanır.

Renkli M-Mod doku Doppler inceleme özellikle epikardiyal ve endokardiyal hızların farklılığını göstermede kullanım alanı bulmuştur. Bu teknik klasik M-Mod

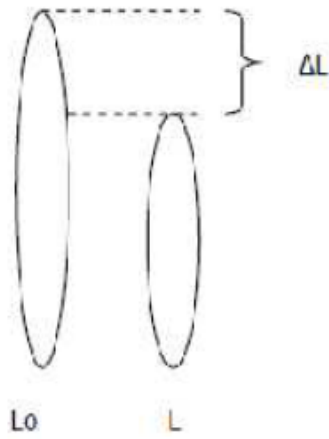
tekniki gibi açı bağımlıdır (91). Normalde endokart epikarttan daha hızlı hareket ettiği için endokart-epikart arasında fizyolojik bir gradient vardır. Konumsal çözünürlüğü yüksek olan renkli doku Doppler ekokardiyografi ile miyokardiyal hız gradienti ölçülebilmektedir (92).

İki boyutlu renkli doku Doppler ekokardiyografi ile görsel olarak duvar hareketleri anında değerlendirilebileceği gibi iki boyutlu görüntüler hafızaya alınarak post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir. Yeniden şekillendirilmiş spectral pulsed wave doku Doppler adı verilen bu yöntem ile ölçülen sistolik ve diyastolik hızlar olduğundan ve spectral pulsed wave doku Doppler ölçümlerinde %14 daha düşüktür. Spectral pulsed wave doku Dopplerden farklı olarak tek bir görüntü üstünden birden fazla segmente ait ölçümler yapılabilir.

2.2.2.3.1. Strain ekokardiyografi

Strain ve strain rate ekokardiyografi, doku Doppler prensibine dayalı kardiyak görüntüleme metodudur. İlk kez Mirskey ve Parmley miyokardın mekanik özelliklerini değerlendirmek amacıyla miyokardiyal straini tanımlamışlardır (93). Heimdal ve ark. ise ilk kez 1982’de doku Doppler metodu ile longitudinal gerçek zamanlı strain ve strain rate ölçümlerini tanımladılar (94). Strain ve strain rate ekokardiyografi 1990’lı yılların sonunda ventriküler performans ölçen birer metod olarak kullanıma girmiştir (95).

Ölçmek ve sonucu sayısal olarak ifade edebilmek doğru değerlendirmenin birincil şartıdır. Konvansiyonel iki boyutlu görüntüler üzerinden yapılan segmenter duvar hareket değerlendirmesinin operatör bağımlı, subjektif, yarı kantitatif olmasından kaynaklanan kısıtlamalar parametrik görüntüleme teknikleri ile hız, hareket, deformasyon veya deformasyon hızı gibi ölçümleri sayısal olarak ifade ederek giderilmeye çalışılmıştır. Deformasyonun kelime anlamı şekil değişimidir, strainin kelime anlamı ise gerilmedir. Fizik terimi olarak tanımı ise elastik bir cisme uygulanan bir yük neticesinde cismin orijinal boyutuna göre meydana gelen göreceli deformasyonun miktarı olarak ifade edilir. ϵ ya da S şeklinde sembolize edilir. $\epsilon = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / L_0$ formülü ile hesaplanır (Şekil 4).



L: Deformasyon sonrası uzunluk

L_0 : Bazal uzunluk

ΔL : Uzunluktaki değişim

$$\epsilon = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / L_0$$

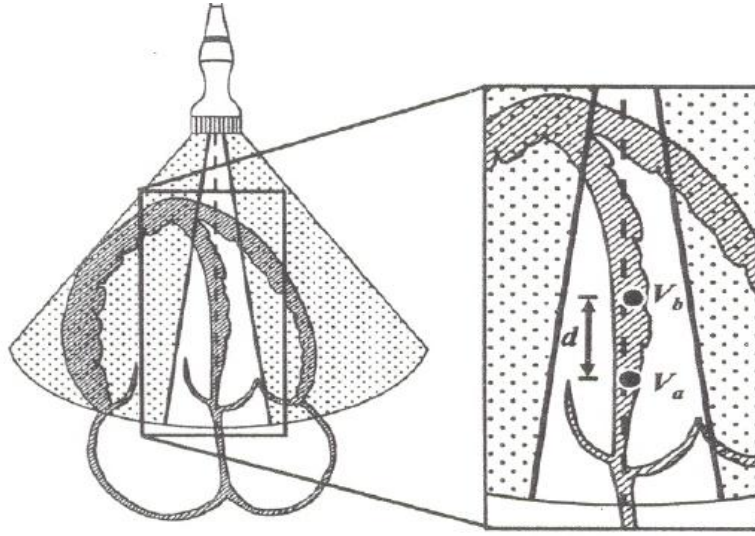
Şekil 4. Strain hesaplanması

Formülden de anlaşılacağı gibi deformasyon miktarı boyuttan bağımsız ve göreceli bir ölçüt olup birimi yüzde (%) olarak ifade edilir. Uzama ve kalınlaşma ile pozitif strain değerleri, kısalma ve incelme ile negatif strain değerleri elde edilir. Sol ventrikül duvar hareketlerinin hızının komşu segmentlerde farklı oluşu sol ventrikülün kasılıp gevşerken deforme olduğunu göstermektedir. Normal sol ventrikül miyokardında sistolik bir siklus boyunca üç farklı düzlemde deformasyon oluşur. Uzun ekseninde sistol boyunca kısalma, diyastol boyunca uzama, transvers ekseninde (radyal ekseninde) sistol boyunca kalınlaşma, diyastol boyunca incelme, sirkümfaransiyel ekseninde ise sistolde kalınlaşma diyastolde uzama kaydedilir (96). Yani sol ventrikül sistolü ile longitudinal deformasyon sonucu negatif strain değerleri, radyal deformasyonu sonucu ise pozitif strain değerleri elde edilir.

Strain rate ise deformasyonun hızı olup birim zamanda oluşan strain değişimine eşittir. $\dot{\epsilon}$ veya **SR** olarak sembolize edilir. Birimi $\text{cm/sn/cm} = \text{s}^{-1}$ dir. SR ayrıca deforme olan cismin iki uç noktasının hız farklarının (velosite gradiyenti) aradaki mesafeye bölünmesi ile de hesaplanabilir (Şekil 5).

Strain rate ile miyokardiyal kontraktilite arasında doğrusal bir ilişkisinin olduğu ve dobutamin verilmesi ile arttığı tespit edilmiştir. Tersine sistolik S dobutaminin düşük dozları ile artar ve yüksek dozları ile azalır (95).

Strain ön yük ve kalp hızı gibi parametrelerden etkilenirken SR ise yüklenme koşullarından bağımsız olarak inotropik durum ve kontraktilite ile paralellik gösterir. S ve SR kullanılarak doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilenlere benzer dalga formları elde edilir.



Şekil 5. Strain rate hesaplanmasında kullanılan parametreler: a, b noktalarındaki velositeler ve d mesafesi

$$SR = \frac{v_a - v_b}{d}$$

$$\dot{\epsilon} = \frac{\epsilon}{\Delta t} \rightarrow SR = \frac{S}{\Delta t}$$

Şekil 6. Strain rate hesaplanması

İki cismin deformasyon miktarı yani straini eşit olup SR'leri farklı olabilir. Örneğin başlangıç uzunluğu 4 cm olan ve uygulanan kuvvetle 5 cm'e uzatılan iki cismin de straini eşit olup %25'dir. Ancak cisimlerden biri bir saniyede diğeri ise iki saniyede bu boyuta erişmiştir. İlkinin $SR=0.25 \text{ s}^{-1}$ iken ikincisinde $SR=0.125 \text{ s}^{-1}$ 'dir. Yani ilk cisim saniyede %25, diğeri ise %12.5 uzamıştır.

Strain ve SR komşu miyokardiyal segmentlerden etkilenmeden segmenter duvar hareketleri hakkında kantitatif ve objektif veriler sağlar. Her biri aynı renkli doku Doppler verilerinden türetilmiş olsa bile hız, hareket, SR ve strain görüntüleme modaliteleri hareketin farklı şekilde ifadeleridir. Bu nedenle normal kasılma paterni gösteren bir sol ventrikülün uzun eksen boyunca apikal, mid ve bazal segmentlerindeki hız, hareket, SR ve S eğrileri birbirinden farklıdır. Sistol boyunca sol ventrikül apeksi göreceli olarak sabit kaldığı, bazaldan apekse doğru uzun ekseninde miyokart segmentleri kısalarak deforme olduğu için bazaldan apekse doğru miyokart segmentlerinin hız ve hareket miktarları azalırken deformasyon hızları (SR) ve miktarları (S) ise göreceli olarak sabittir. Bu farklılık sayesinde SR yöntemi daha objektif bölgesel analiz imkanı sunarak klinik kullanımda doku Dopplere göre önemli avantaj sağlar. Doku Doppler görüntüleme doku hareket hızlarını gösterirken, SR görüntüleme deformasyon hızlarını gösterir.

Özellikle sol ventrikül segmenter hareket kusuru olan durumlarda kasılmayan segmentler komşu normal segmentlerin çekme etkisi ile pasif olarak hareket etmeye devam edebilir. Bu durumda aktif kasılan segmentler de pasif çekilen segmentler de hareket ettiği için doku Dopplerde birbirine benzer renk haritası ile gösterilir. SR görüntülemeye ise pasif çekilen segmentler aktif kasılan segmentlere göre deforme olmadığından dolayı patolojinin hangi segmentte olduğu daha belirgin olarak ortaya konur (96,98).

Temelde doku Doppler yöntemi olan S ve SR ekokardiyografi kardiyak resenkronizasyon tedavisinin yönlendirilmesinde, diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde, miyokardiyal iskemi ve canlılığın belirlenmesinde, erken evre (subklinik) miyokardiyal işlev bozukluğunun ve enfarktlı segmentlerin belirlenmesinde klinik kullanım alanı bulmuştur (99-104). Longitudinal kasılmanın değerlendirilmesi için görüntüler apikal 2, 3, 4 boşluktan, radyal kasılmanın değerlendirilmesi için parasternal kısa akstan, düzenli ritimler için en az ardışık 3, aritmi varsa en az ardışık 6 siklus halinde kaydedilir. Kalbin solunuma ait hareketini ekarte edebilmek için görüntüler ekspiryum sonunda alınmalıdır. Örnek volüm araştırılan segmentin büyüklüğüne göre 2-20 mm arasında seçilebilir. Büyük boyutlu örneklem ile sinyal-gürültü oranı artabilirken küçük boyutlu örneklem seçildiğinde

uzaysal çözünürlük arttırılır. Bu şekilde elde edilen veriler pik sistolik strain, pik sistolik straine ulaşma zamanı, pik sistolik SR ve pik sistolik SR'ye ulaşma zamanı, pik diyastolik SR E', pik diyastolik SR A', pik sistolik doku velositesi ve buna ulaşma zamanıdır.

İdeal S ve SR ölçümleri için miyokardiyal duvarlar çok net belirlenmeli ve miyokart çevre yapılardan ayırt edilmelidir. Transduser eksenini ile hedef miyokart duvarının paralel olması ve S ve SR ölçümlerinin en yüksek frame rate değerlerinde alınması optimal sonuç için gereklidir. Ölçümlerde tavsiye edilen minimum frame sayısı 70 frame/s olup sıklıkla 200 frame/s kullanılmaktadır. Görüntü penceresinin daraltılması bu frame sayısına ulaşmaya yardımcı olur.

İnsanlarda sistolik longitudinal strain ve sistolik strain rate'in normal değerleri -19 ± 6 ve $-1.27 \pm 0.39 \text{ s}^{-1}$ 'dir. Normal sistolik radyal S ve SR değerleri ise 41 ± 4.4 ve $2.3 \pm 0.3 \text{ s}^{-1}$ 'dir (9). S ve SR ölçümleri için aynı ve farklı operatörler arasında farklılıklar bulunabilir. Yapılan araştırmalarda bu oran ortalama %15'den az bulunmuştur.

Birçok çalışmada miyokardiyal S ve SR diyastolik fonksiyon hakkında özgün bilgiler vermiştir (105). Bunlar; iskemik miyokarda postsistolik miyokardiyal strainin ejeksiyon sonrası kısalmanın göstergesi olarak kantitatif ölçümü (105), “stunning” ve enfarktüste diyastolik sertliği (stiffness) değerlendirmek için kullanılabilen bölgesel diyastolik SR'dir (106,107).

Bir hayvan modelinde segmenter erken diyastolik SR'nin interstisyel fibrozis derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak, SR görüntüleme ile bölgesel olarak miyokardiyal kontraksiyondan relaksasyona geçişin zamanlanması yapılarak iskemik segmentler tanımlanabilir (108).

Sol ventrikülün segmenter (109) ve global (110) erken diyastolik SR'si ve zaman sabiti arasında az sayıda çalışma güçlü bir ilişki ortaya koymuştur. Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada İVRT'de global miyokardiyal SR ve mitral E velositesi/global miyokardiyal SR oranı değerlendirilmiştir (110). Buna göre bu oran ve miyokardiyal SR, E/E' oranının belirsiz olduğu durumlarda SV doluş

basınçlarının tahmin edilmesine olanak sağlar. Bu oran normal EF'li ve bölgesel duvar hareket kusuru olanlarda da E/E'den daha duyarlıdır (110). SV'nin sistolik fonksiyonu, longitudinal kontraksiyon, sirkümfaransiyel kısalma ve radyal kalınlaşmanın koordine hareketinden oluşan kompleks bir harekettir.

Sol ventrikülün orta segmentindeki kontraksiyon sirkümfaransiyel S (111) ile ilişkili olup intrinsik kontraksiyonu endokardiyal liflerdeki kontraksiyondan daha iyi yansıtır. Yeni geliştirilmiş iki boyutlu (2D) S temelli STE yöntemi rotasyon, longitudinal ve sirkümfaransiyel hareketleri de içeren çok boyutlu miyokardiyal mekaniklerin değerlendirilmesine olanak sağlar. Deneysel bir çalışmada, hem longitudinal hem de sirkümfaransiyel S sonomikrometri ile korele bulunmuş ve SV deformasyonunun hesaplanmasında etkin bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (112).

Doku Dopplerden türetilmiş S ve SR görüntüleme uzun yıllar önce miyokardın mekanik fonksiyonlarının hesaplanması için geliştirilmiş yöntemlerdir (113). Ancak doku Dopplerden türetilmiş S açısal bağımlılık, gürültü paraziti, gözlemciler arası ve gözlemcinin kendisi ile ilgili değişkenliğin fazla olması gibi birçok eleştiriye maruz kalmıştır (114). STE, hareketi doğal akustik yansımalarından ultrasonik bir pencerede tarayarak analiz eder. Bu bölgeler 20-40 piksellik bloklar olup 'speckle', 'marker', 'pattern', 'özellik' veya 'parmak izi' olarak adlandırılır (115). Speckle'lar, doku hareket ve deformasyonunun açı bağımsız iki ve üç boyut sekanslarının çözülmesi için birbirini takip eden kesin farklarının toplamını kare-kare kullanan bir algoritma ile taranır. STE görüntülemenin doğruluğu, geçerliliği ve klinik uygulamasının verilerini inceleyen birçok çalışma sürdürülmektedir (116-118).

2.3. Multiple skleroz ve kalp

Multiple sklerozlu hastalarda literatürde SgV ve SV fonksiyonlarını inceleyen az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların sonuçları açısından çelişkiler bulunmaktadır. Multiple sklerozun akciğer, üriner sistem ve gastrointestinal sistem benzeri farklı organlarda oluşturduğu anormallikler bilinmesine rağmen kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri iyi bilinmemektedir (3,4,5).

Christiansen ve ark.'nın çalışmasında 1977-2006 yılları arasında 13963 MS hastası ve 66407 kişiden oluşan normal kohortlar arteriyel kardiyovasküler hastalık ve komorbidite açısından takip edilmiş. Bir yıllık takipte miyokart enfarktüsü, serebrovasküler hastalık, kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon/flutter riski ile ilgili olarak MS grubunda daha yüksek risk tespit edilmiş. Daha sonraki 2-30 yıllık takipte de MS grubunda serebrovasküler hastalık ve kalp yetmezliği açısından artan bir risk tespit edilirken miyokart enfarktüsü açısından aradaki risk artışında azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak MS hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin çok yüksek olmadığı ancak normal topluma göre artmış olduğu gösterilmiştir (119).

Ziaber ve ark.'nın çalışmasında MS tanılı EDSS skoru 3-4 olan 12 hasta, EDSS skoru 5-7 olan 12 hasta ve 12 kişilik sağlıklı kontrol grubu miyokardiyal fonksiyonlar açısından karşılaştırılmış. Ortostatik hipotoni açısından tüm gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş. EDSS skoru yüksek hastalarda tilt testi sırasında EF düşüşü, atım hacmi, kardiyak output anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuş. EDSS skoru düşük ve kontrol grubu arasında EF, kardiyak output ve atım hacmi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiş (120).

Olindo ve ark.'nın çalışmasında MS hastalarıyla kontrol grubu ejeksiyon fraksiyonu tespiti açısından altın standart sayılabilecek radyonüklit anjiyokardiyografi ile değerlendirilmiş. Kontrol grubuna göre MS hastalarında SğV EF ve SV EF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiş. Tüm patolojik EF düzeyleri dobutamin infüzyonu sırasında normal değerlerine ulaşmış ve artış tüm hastalar için en az % 5 olarak belirlenmiş. SğV ve SV ejeksiyon fraksiyonu ile yaş, hastalık süresi veya EDSS skoru arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiş. Ortalama ejeksiyon fraksiyonu açısından RRMS ile SPMS arasında ve kadın ile erkek arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş (121).

Akgül ve ark.'nın çalışmasında MS hastaları SV ve SğV fonksiyonları değerlendirilmiş. Kardiyak semptom ve bulguları olmayan MS hastaları ve kontrol grubu SV ve SğV standart ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmiş. Ayrıca hastaların miyokart performans indeksi (MPI) hesaplanmış. Her iki grubun kan basınçları, istirahat kalp hızları, açlık kan şekerleri, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri, SA boyutları, SğV çapları, SV diyastol sonu çapları

arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş. MS hastalarında SV duvar kalınlıkları anlamlı olarak daha geniş, SV ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak daha düşük ölçülmüş. Mitral anüler hızlar ile IVCT ve ejeksiyon zamanları arasında her iki grupta anlamlı bir fark gözlenmemiş. Ancak mitral ve triküspit kapak deselerasyon zamanları, IVRT ve MPI değerleri MS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde uzamış olarak izlenmiş (122). Bundan hareketle S ekokardiyografinin MS hastalarında subklinik kardiyak etkilenmeyi gösterebileceğini düşünerek böyle bir çalışma planladık.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2016 yılındaki 250 numaralı kararı ile onay alınmıştır. Hastalardan çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alındı.

Çalışmanın özellikleri

Bu araştırma, 2016 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın katkıları ile Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya Nöroloji Anabilim Dalı'nda izlenen, 2010 Mc Donald tanı kriterlerini taşıyan 44 MS hastası alındı. Bu hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında kısaca bilgi verildi. Hastanedeki sağlık çalışanları ve tıp eğitimi gören öğrenciler arasından seçilen, bilinen kardiyolojik ve sistemik hastalığı olmayan 40 sağlıklı gönüllü de kontrol grubunu oluşturdu.

Hasta ve kontrol grupları olarak alınan bireylerden, kardiyolojik ve nörolojik geçmişleri ön planda olmak üzere, ayrıntılı öykü alındı. Daha sonra vital bulgular kaydedilip, kardiyovasküler ve diğer sistem muayeneleri yapıldı. Koroner arter hastalığı öyküsü, miyokardiyal iskemi belirtisi olan ekg değişikliği, bilinen SV disfonksiyonu, kalp yetersizliği öyküsü, hipertrofik kardiyomiyopati, atrial fibrilasyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım öyküsü, gebelik, 18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük hastalar, hafif dereceden daha fazla kalp kapak anormalliği, kronik böbrek yetersizliği ve yetersiz ekojenite nedeniyle optimal ekokardiyografi yapılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğinde rutin kontroller esnasında periferik kandan bakılan Sedimentasyon ve C Reaktif Protein (CRP) değerleri bakıldı. Aynı kandan hastaların lipit değerleri ve böbrek fonksiyon testleri çalışıldı. Daha önceden bir doktor tarafından diyabetes mellitus (DM) tanısının konması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları örnek alınarak açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması ile hastalar diyabetes mellitus olarak kabul edildi. Hipertansiyon, JNC VII kılavuzuna göre, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan

basıncının ≥ 90 mmHg olması veya herhangi bir antihipertansif ilaç alımı olarak tanımlandı. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylere 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekildi. EKG’de kalp hızı, ritim, aks, PR mesafesi, QRS kompleksi, ST segmenti ve T dalgası değerlendirilerek, ölçümler ve yorumlar kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ekokardiyografik görüntüleri Vivid 6 (General Electric, Horten, Norway) 1,7/3,4 MHz transduser kullanılarak sol yan pozisyonda iken ekspiryum sonunda alındı ve Ekokardiyografik incelemeler ASE'nin sol ventrikül değerlendirmesi ile ilgili kılavuzu temel alınarak yapıldı (123). Bütün ekokardiyografik işlemler aynı operatör tarafından gerçekleştirildi.

Hastalar elektrokardiyografik olarak monitörize edildikten sonra, ekokardiyografik görüntüler uygun kazanç ayarları yapılarak, parasternal uzun aks, kısa aks, apikal iki, dört ve üç boşluk yaklaşımları kullanılarak elde edildi. Kardiyak ölçüm ve hareketlerin değerlendirilmesinde, M-Mod, 2D, pulsed wave Doppler ve renkli Doppler teknikleri kullanıldı. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için, apikal görüntü penceresinde mitral kapağın üzerine örnek volüm konarak, hızların en yüksek, akımların en net izlenebildiği bölgeden E ve A dalgası hızları, E dalgası deselerasyon süreleri, E/A oranları ölçülerek kaydedildi. IVRT, aortik akımın sonlanması ve mitral akımın başlaması arasındaki sürenin ölçülmesi ile bulundu. TDI, apikal dört boşluk görüntülemeye mitral anülüsün septum ve lateral duvarlarla birleştiği kesimlerden elde edildi. Hasta ve kontrol gruplarında, segmenter duvar hareket bozukluğuna neden olabilecek etmenler, mümkün olduğunca elimine edildiğinden TDI ölçümleri 2 nokta ile sınırlı tutuldu.

3.1 Strain ve strain rate ölçüm tekniği

Optimal S ve SR ölçümü yapılabilmesi için, miyokardiyal duvarların açık olarak belirlenmesi, miyokart ve çevre yapıların birbirinden ayırt edilmesi gerekir. Elde edilen miyokardiyal velosite ve deformasyon eğrileri değişik kesit hızlarında farklılık gösterdiğinden daha iyi bir sonuç için, transduser ekseninin miyokart duvarı ile paralel olması gerekir (124). S/SR kayıtlarının en yüksek kesit hızı değerlerinde alınması gerekir. Ölçümlerde önerilen minimum kesit hızı 70 frame/sn olup, sıklıkla

200 frame/sn kullanılmaktadır. Bu değerlere ulaşabilmek için görüntü penceresi sadece ölçüm yapılacak duvar segmentini içerecek şekilde daraltıldı.

Açı ile ilişkili oluşabilecek hataları en aza indirmek için, görüntü sektörün merkezine alınmalı ve ölçüm yapılacak duvar segmenti transdusere paralel olacak şekilde düzenlendi (94). Miyokart dışındaki alan ve yapılara ait renk artefaktlarının oluşumundan kaçınıldı. Nefesin tutulması sağlanarak görüntüdeki ayrışmalar en aza indirildi (125). Pulsed wave Doppler ile sol ventrikül çıkış yolundan alınan kayıttan, QRS kompleksinin başlangıcından aort kapağının kapanmasına (AKK) kadar geçen süre hesaplandı. AKK süresi, mekanik sistolün sonlanımını gösterir (9).

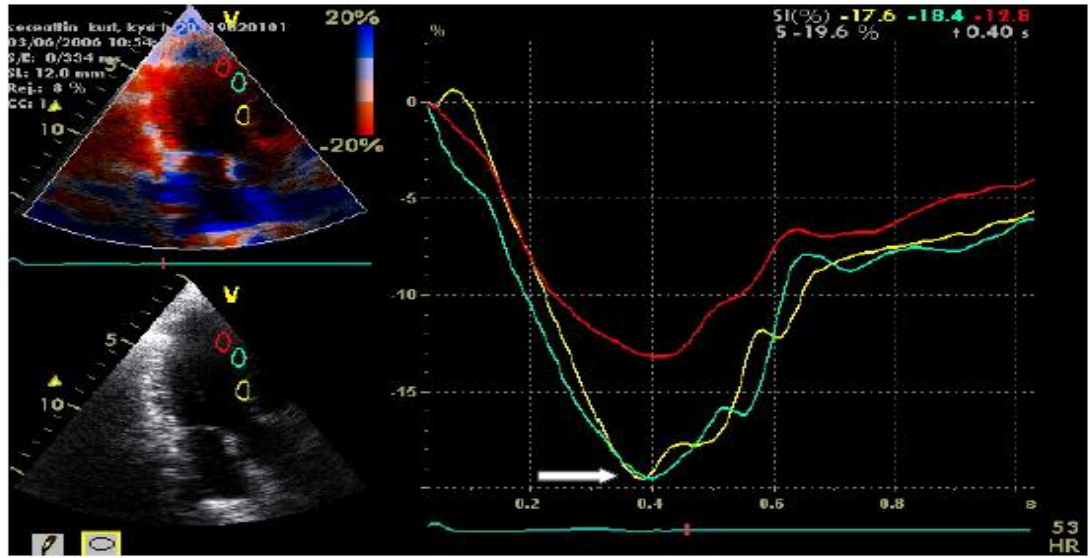
Düzenli ritimlerde ardışık 3, aritmik ritimlerde 6 kardiyak siklus kaydedildi. Strain ve strain rate ölçümlerinde sıklıkla 2-20 mm boyutlarında örnek hacim kullanılmakla birlikte, büyüklük ölçüm yapılacak bölgeye göre ayarlandı. Örnek volümün konulduğu alan hedef miyokart ile sınırlandırıldı.

Strain, referans olarak kullanılan noktanın, sistol sonu ve diyastol sonu arasındaki deformasyon büyüklüğünü ifade eder (128). Apikal 2, 3 veya 4 boşluk görüntüleri kullanılarak longitudinal S, parasternal kısa aks görüntülerde posteriyor duvar kullanılarak radyal S, parasternal kısa aks görüntülerde lateral duvar kullanılarak sirkumferansiyel S değerlendirildi (125,127).

Strain eğrilerinde oluşan ana dalga pik sistolik straindir ve değerlendirmede bu dalga incelenir. Minimal derecede oluşan diyastolik dalgalar ihmal edilebilir.

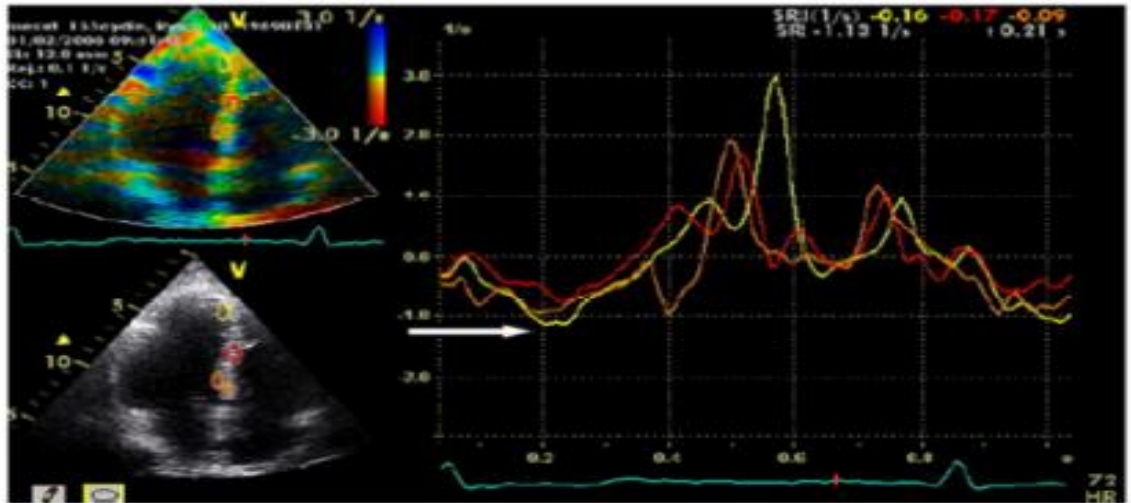
Hastaların ekokardiyografi kayıtları alındıktan sonra tüm ölçümler çoklu frekans dönüştürücü ve doku Doppler görüntüleme yeteneği ile donatılmış ultrason sistemi olan Vivid 6 ekokardiyografi cihazının off-line EchoPAC yazılımı (GE healthcare, Millwaukee, USA) kullanılarak yapıldı.

Şekil 7’de örnek volüm septum bazal, mid ve apikale konularak 3 segmentten aynı anda strain değeri elde edilmesi gösterilmiştir.



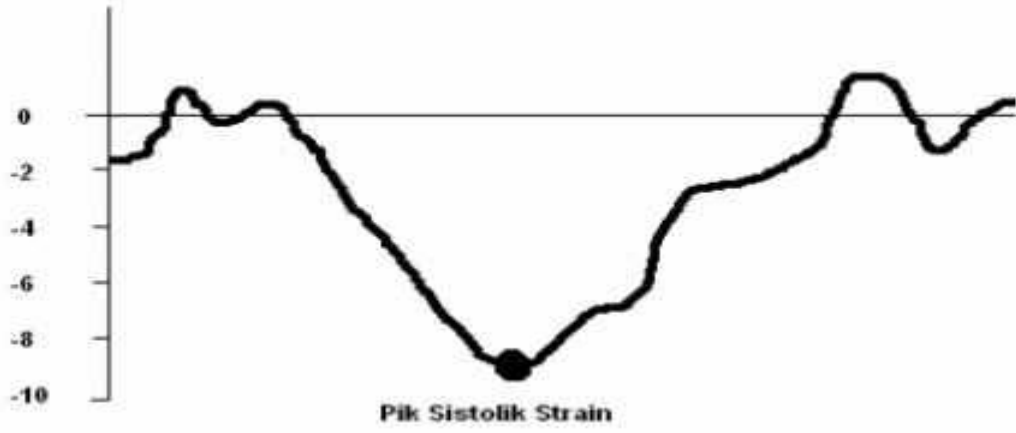
Şekil 7. Septumun tüm segmentlerinin strain görüntülenmesi (ok işareti zirve sistolik strain)

Strain rate için sistolik ve diyastolik E' ve A' dalgaları negatif ve pozitif olabilir. Sırasıyla pik sistolik ve diyastolik E'- A' dalgaları oluşur (86) (Şekil 8).



Şekil 8. Septum tüm segmentlerinin strain rate dalgaları (86)

Apikal 4 ve 2 boşluk doku Doppler görüntülerinden lateral, septum, anterior, inferior duvarların bazal, mid ve apikal segmentlerine ait pik sistolik S, pik SR değerleri ve bunların ortalaması alınarak global sol ventrikül pik sistolik strain ve strain rate değerleri elde edildi (Şekil-9).



Şekil 9. Pik sistolik strain ve strain rate değerleri (128).

İstatistiksel değerlendirme:

İstatistiksel analizler için ‘Statistical Package for Social Sciences for Windows 18.0’ (SPSS18inc) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, nominal veriler için oran (%) olarak ifade edildi. İki ya da daha fazla grup oranlarının karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması, parametrik test varsayımları sağlandığında independent-samples-t-test, sağlanamadığında ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Çalışmada sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ önem seviyesinde değerlendirildi, gruplar arası karşılaştırmada $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

V. BULGULAR

2010 Mc Donald kriterlerini karşılayan 14 erkek, 30 kadın, toplam 44 MS ile 13 erkek ve 27 kadından oluşan, toplam 40 kişilik kontrol gruplarının karşılaştırıldığı çalışmada, her iki grubun yaş, cinsiyet ve diabetes mellitus varlığı gibi genel özellikleri arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4: MS ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Değişkenler	MS Grubu (n=44)	Kontrol Grubu(n=40)	P değeri
Yaş (Yıl)	39,4±9,6	38,2±8,3	0,548*
Cinsiyet(Erkek/Kadın)	14/30	13/27	0,947**
% Erkek/Kadın	31,8/68,2	32,5/67,5	
DM varlığı	1/44	1/40	0,968***
* Independent-samples-t-test ** Ki-kare testi *** Fisher's exact test DM- Diabetes Mellitus			

Multiple skleroz ve kontrol gruplarının laboratuvar parametreleri tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5: MS ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Özellikleri

Değişkenler	MS Grubu(n=44)	Kontrol Grubu(n=40)	P değeri
Sedimentasyon	11,4±8,5	10,5±6,7	0,578*
CRP((mg/dL))	0,53±0,57	0,37±0,29	0,120*
Glukoz (mg/dL)	92,7±13,0	94,0±10,8	0,615*
Üre (mg/dL)	24,5±5,8	27,8±9,1	0,051*
Kreatinin (mg/dL)	0,68±0,09	0,74±0,11	0,006*
WBC (K/uL)	7174,5±2120,5	7674,2±2054,0	0,276*
RBC (M/uL)	4,77±0,53	5,15±0,70	0,020**
Hgb (g/dL)	13,±2,1	14,2±1,7	0,005*
Hct (%)	40,1±5,8	43,7±4,5	0,007**
PLT (K/uL)	249,5±60,2	271,4±56,4	0,089*
Lenfosit (Null)	1985,9±771,1	2228,8±682,4	0,130*
Nötrofil (Null)	4388,8±1594,0	4587,1±1755,0	0,591*
LDH (u/L)	204,1±68,2	193,4±43,7	0,388*
Trigliserit (mg/dL)	129,8±53,3	155,1±85,5	0,103*
Total Kolesterol (mg/dL)	182,7±29,0	182,9±37,2	0,982*
HDL(mg/dL)	47,8±10,2	44,5±6,1	0,074*
LDL (mg/dL)	108,7±24,9	107,2±26,4	0,792*
* Independent-samples-t-test **Mann-Whitney U testi ALP-Alkalen Fosfataz, ALT- Alanin Amino Transferaz, AST-Aspartat Amino Transferaz, CRP-C Reaktif Protein, GGT- Gama Glutamil Transferaz, Hct- Hematokrit, HDL- High Density Lipoprotein, Hgb- Hemoglobulin, LDH- Laktat Dehidrogenaz, LDL- Low Density Lipoprotein, PLT- Platelet sayısı, RBC- Red Blood Cell, WBC- White Blood Cell			

Biyokimya parametreleri açısından bakıldığında MS grubunda serum kreatinin düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı. Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Multiple skleroz ve kontrol gruplarının hemogram parametreleri açısından ortalama serum RBC düzeyi, ortalama serum hemoglobin düzeyi, ortalama serum hematokrit düzeyi MS grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Multiple skleroz ve kontrol gruplarının M-mod ve 2D ekokardiyografi ile elde edilen ölçüm değerleri karşılaştırıldı. Her iki gruptaki olguların interventriküler septum diyastol sonu kalınlığı, interventriküler septum sistol sonu kalınlığı, sol atriyum çapı ve sağ atriyum çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. MS ve kontrol grubunun ekokardiyografik ölçüm dağılımı Tablo-6 da verilmiştir.

Tablo 6: MS ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografik Ölçümleri

Değişkenler	MS Grubu(n=44)	Kontrol Grubu(n=40)	P değeri
İnterventriküler Septum Diyastol Sonu Kalınlığı (mm)	9,0±1,5	9,9±1,4	0,008*
Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı (mm)	44,0±4,4	45,0±2,9	0,216 *
Arka Duvar Diyastol Sonu Kalınlığı (mm)	9,3±1,4	9,8±1,3	0,156 *
İnterventriküler Septum Sistol Sonu Kalınlığı (mm)	12,9±2,0	13,7±1,4	0,037**
Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı (mm)	28,8±2,9	29,3±3,1	0,385 *
Arka Duvar Sistol Sonu Kalınlığı (mm)	13,8±1,6	13,6±1,3	0,631 *
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	62,4±4,2	63,9±2,9	0,067 *
Sol Atriyum Çapı (mm)	31,5±3,8	34,0±3,0	<0,001**
Asendan Aorta Genişliği (mm)	32,5±3,3	31,9±2,6	0,317*
Sağ Atriyum Çapı (mm)	27,1±3,3	29,3±3,8	0,005**
* Independent-samples-t-test **Mann-Whitney U testi mm- milimetre,			

Multiple skleroz ve kontrol gruplarında, diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için yapılan ölçümlerden elde edilen ortalama A hızı, E/A oranları, deselerasyon zamanı ve IVRT ölçümlerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak E dalga hızı MS grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,039$).

Doku Doppler görüntüleme tekniği ile elde edilen veriler karşılaştırıldığında, septal ve lateral mitral anülüs üzerinden alınan S, E ve A dalga hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. TDI ile elde edilen septal ve lateral tüm dalga hızları açısından MS grubundaki değerler daha düşük saptandı. MS ve kontrol grubunun doku Doppler görüntüleme ile diyastolik ölçümleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Doku Doppler Görüntüleme ile Diyastolik Ölçümleri

Değişkenler	MS Grubu(n=44)	Kontrol Grubu(n=40)	P değeri
E Dalga Hızı (cm/sn)	81,2±15,5	84,0±6,9	0,039 **
A Dalga Hızı (cm/sn)	65,2±15,3	63,9±8,9	0,629 *
E/A Oranı	1,3±0,2	1,3±0,2	0,220 *
Deselerasyon Zamanı (msn)	176,4±22,6	169,4±17,9	0,118 *
İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (msn)	80,0±9,5	78,2±10,6	0,399 *
Septal S Hızı (cm/sn)	8,2±1,7	9,1±1,3	0,008 *
Septal E Hızı (cm/sn)	10,2±2,7	12,3±2,2	<0,001**
Septal A Hızı (cm/sn)	8,3±3,1	9,1±0,9	0,002 **
Lateral S Hızı (cm/sn)	9,3±1,7	10,1±1,4	0,034 *
Lateral E hızı (cm/sn)	12,9±3,2	15,3±3,0	0,001 **
Lateral A Hızı (cm/sn)	8,5±2,2	9,5±1,5	0,018 *
Diyastolik Disfonksiyon	5(%11,4)	2(%5)	0,437***
* Independent-samples-t-test **Mann-Whitney U testi *** Fisher’s exact test cm- santimetre, msn-millisaniye, sn-saniye			

Strain değerleri açısından bakıldığında bazal lateral, bazal anterior, mid inferior S değerleri, MS grubunda anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 8). Ortalama sol ventrikül S değerleri MS grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Diğer segmentlerden bakılan S değerleri MS grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi.

Tablo 8: MS ve Kontrol Gruplarının Strain Ekokardiyografi Sonuçları

Segment (strain)	MS Grubu(n=44)	Kontrol Grubu(n=40)	P değeri
Bazal Lateral (%)	-19,30±1,71	-20,51±1,79	0,003 **
Mid Lateral (%)	-18,19±1,84	-18,41±1,84	0,588 *
Apikal Lateral (%)	-16,40±2,89	-17,34±2,06	0,093 *
Bazal Septal (%)	-19,74±1,91	-20,60±2,53	0,085 *
Mid Septal (%)	-18,53±2,54	-19,27±2,36	0,171 *
Apikal Septal (%)	-17,02±2,40	-17,76±1,86	0,112 *
Bazal Anterior (%)	-19,59±1,93	-20,37±1,27	0,033 *
Mid Anterior (%)	-17,96±2,58	-18,67±2,07	0,170 *
Apikal Anterior %)	-17,19±2,98	-17,97±2,18	0,178 *
Bazal İ inferior (%)	-19,55±2,21	-20,16±1,67	0,153 *
Mid İ inferior (%)	-18,30±2,84	-19,17±1,40	0,005 **
Apikal İ inferior (%)	-17,31±2,50	-18,01±1,76	0,130 **
Sol Ventrikül Global(%)	-18,26±1,22	-19,02±1,07	0,003 *

* Independent-samples-t-test **Mann-Whitney U testi

Multiple skleroz ve kontrol gruplarının SR değerleri karşılaştırıldığında ise, apikal lateral, mid septal, apikal septal, apikal anterior ve apikal inferior SR değerleri, MS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı (Tablo 9).

Global sol ventrikül sistolik fonksiyonun bir göstergesi sayılabilecek olan ortalama sol ventrikül SR MS grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Diğer segmentlerden bakılan SR değerleri MS grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi.

Tablo 9: MS ve Kontrol Gruplarının Strain Rate Ekokardiyografi Sonuçları

Segment (strain rate)	MS Grubu(n=44)	Kontrol Grubu(n=40)	P değeri
Bazal Lateral (s ⁻¹)	-1,28±0,23	-1,36±0,21	0,131*
Mid Lateral (s ⁻¹)	-1,33±0,27	-1,36±0,21	0,607*
Apikal Lateral(s ⁻¹)	-1,35±0,35	-1,55±0,31	0,008*
Bazal Septal (s ⁻¹)	-1,30±0,22	-1,31±0,24	0,774*
Mid Septal (s ⁻¹)	-1,32±0,28	-1,44±0,24	0,025 **
Apikal Septal(s ⁻¹)	-1,30±0,31	-1,48±0,31	0,008**
Bazal Anterior(s ⁻¹)	-1,33±0,24	-1,37±0,26	0,437*
Mid Anterior (s ⁻¹)	-1,31±0,30	-1,31±0,22	0,948*
Apikal Anterior(s ⁻¹)	-1,31±0,41	-1,43±0,25	0,014**
Bazal İ inferior(s ⁻¹)	-1,32±0,23	-1,37±0,22	0,384*
Mid İ inferior (s ⁻¹)	-1,32±0,30	-1,39±0,23	0,289*
Apikal İ inferior(s ⁻¹)	-1,30±0,33	-1,47±0,26	0,003**
Sol Ventrikül Global(s ⁻¹)	-1,32±0,14	-1,40±0,15	0,008 *

* Independent-samples-t-test **Mann-Whitney U testi

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda temel bulgular olarak multiple sklerozda pik sistolik mitral anuler velositelerde ve strain-strain rate skorlarında azalma tespit ettik.

Multiple skleroz hastaları kardiyovasküler hastalık yönünden görece daha az risk gösteren yaş grubunda bulunmaktadır. Bu şekilde kardiyak fonksiyonları değerlendirirken mümkün olduğunca pür multiple skleroz etkisini incelemeyi planladık.

Akgül ve ark. kardiyak semptom ve bulguları olmayan MS hastaları ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada her iki grubun kan basınçları, istirahat kalp hızları, açlık kan şekerleri, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri, sol atrium boyutları, SgV çapları, SV diyastol sonu çapları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş. SV ejeksiyon fraksiyonu MS hastalarında anlamlı olarak daha düşük ölçülmüş. Mitral ve triküspit kapak deselerasyon zamanları, IVRT ve MPI değerleri MS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde uzamış olarak izlenmiş (122). Bizim çalışmamızda hasta grubunda mitral kapak IVRT ile deselerasyon zamanları daha uzun ölçülmesine rağmen, hasta ve kontrol grubu arasında bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. MS hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla sayıda diyastolik disfonksiyona rastlanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmaması da bu bulguyu desteklemekte. Sol ventrikül septum kalınlığı MS hastalarında anlamlı olarak daha küçük ölçüldü. Normal şartlarda diyastolik parametreleri bozulan grupta septum kalınlığı ve sol atrium boyutu daha geniş ölçülürken bizim çalışmamızda MS hastalarında daha küçük olarak ölçülmesi MS'nin kalp tutulumunda normalde beklenenden başka mekanizmalar olduğuna işaret etmekte.

Spindler ve ark. ile Strotmann ve ark.'nın çalışmalarında MS hastaları ile kontrol grupları arasında ejeksiyon fraksiyonu değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamış (129,130). Olindo ve ark.'nın çalışmasında MS ve kontrol grubu ejeksiyon fraksiyonu tespiti açısından altın standart sayılabilecek radyonüklit anjiyokardiyografi ile değerlendirilmiş. Kontrol grubuna göre MS hastalarında SgVEF ve SVEF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiş

(121). Bizim çalışmamızda standart ekokardiyografi ile hesaplanan ortalama SVEF değerleri hasta grubunda daha düşük saptanmasına rağmen iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Simonson ve ark.'nın çalışmasında sol ventrikülün uzun aksı boyunca kısılmanın hem global hem de segmenter kasılma hakkında bilgi verdiği gösterilmiş. Sol ventrikülün sistolik longitudinal kısılması, mitral anülüsün apekse doğru olan hareketini yansıtır. Diyastol sırasında mitral anülüs apekten uzaklaşır. SV apeksinin transdusere karşı kabul edilebilir bir hareketi olmadığından, mitral anuler hareket, miyokardın uzun aksı boyunca olan kasılmasının bir göstergesidir (131). Alam ve ark.'nın çalışmasında, ilk kez enfarktüs geçiren, sol ventrikül fonksiyonları normal olan hastalarda doku Doppler ile belirlenen mitral anuler sistolik velositelerin azaldığı gösterilmiş (132). Akgül ve ark.'nın çalışmasında mitral anuler hızlar arasında MS ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş (122). Bizim çalışmamızda hem septal hem de lateral anuler velositeler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MS hastalarında anlamlı olarak daha düşük saptandı. Bu bulgu ile birlikte MS hastalarında hem global, hem de bölgesel kasılmanın subklinik olarak azaldığını tespit ettik.

Sol ventrikul sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede ve ölçmede, son yıllarda teknolojiye gelişmelerle birlikte ortaya çıkan yeni bilgisayar bazlı yazılımlar önemli aşama kaydetmiştir. TDI, S ve SR ekokardiyografi yöntemleri nispeten yeni ekokardiyografik teknikler olup, kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanımları, yakın zamanlarda artış göstermiştir. S ve SR ekokardiyografi, diğer ekokardiyografi yöntemleri kadar sık kullanılsa da, aslında klinik pratikte pek çok potansiyel kullanım alanları mevcuttur. Renkli doku Doppler görüntülerden elde edilen strain ve strain rate görüntüleri, komşu miyokart segmentinin kontraksiyonundan bağımsız olarak miyokardiyal kasılma hakkında bilgi veren yöntem olarak kullanıma girmiştir. Voigt ve ark. S ve SR gibi doku Doppler parametrelerini kullanarak yaptıkları çalışmalarında, enfarktli segmentlerde normal kişilere oranla S ve SR değerlerinde belirgin azalma olduğunu, bunun da 16 segmentli duvar hareket skor indeksi ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini bildirmişler. Bu çalışmada bu yeni miyokardiyal değerlendirme yöntemlerinin

kantitatif olarak normal ve kronik enfarktlı dokuları belirlemede etkin oldukları bildirilmiş (133). Longitudinal SR ile yapılan bir çalışmada, bölgesel duvar hareketlerini değerlendirmede deformasyon indekslerinin konvansiyonel tekniklere ve doku Doppler velositelerine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (126). Miyokardiyal longitudinal sistolik S ölçümleri bölgesel fonksiyonlar dışında, global fonksiyonlar hakkında da önemli bilgiler sunar (134).

Bizim çalışmamızda, 12 segmentten bakılan S ve SR MS grubunda bazı bölgelerde anlamlı olarak daha düşük saptandı. Günümüzde kullanılan konvansiyonel metodların subjektif olması ve tekrar edilebilirliğinin düşük olması nedeniyle, objektif değerlendirme imkanı veren bu deformasyon değerlendirmelerinin önemi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu yöntemle, genel kardiyak hareketten ve komşu dokuların kasılmasında doğacak problemler de ortadan kalkmaktadır. Bölgesel duvar hareketlerinin yanında global sistolik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla bakılan segmentlerdeki S ve SR ortalamaları hesaplandı. Bizim çalışmamızda SV longitudinal S ve SR ortalama değerleri MS hastalarında anlamlı derecede azalmıştı. Sonuç olarak bu deformasyon indekslerinin MS grubunda daha düşük olması bölgesel ve global sistolik fonksiyonların subklinik dönemde bozulduğunu gösterdiğini söyleyebiliriz.

Strain ve SR ekokardiyografi tekniği akut miyokardiyal iskeminin belirlenmesinde, transmural ve non-transmural enfarktüsün ayırt edilmesinde, iskemiden etkilenen bölgelerdeki farklılıkların belirlenmesinde, başarılı koroner girişim uygulanmış hastalarda SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının takibinde, ‘stunned miyokart’ta kontraktıl rezervin belirlenmesinde, sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, kardiyak resenkronizasyon tedavisinin takibinde, ayrıca çeşitli hastalıklara bağlı gelişen kardiyomiyopatinin erken belirlenmesinde, antrasiklin grubu kemoterapotik alan hastalarda SV fonksiyonlarının takibinde, fizyolojik ve patolojik hipertrofinin ayırt edilmesinde, restriktif kardiyomiyopati ile konstriktif perikarditin ayırt edilmesinde, diyastolik disfonksiyonun belirlenmesi ve takibinde, konjenital kalp hastalıklarında cerrahi düzeltme uygulandıktan sonra kalp fonksiyonlarının takibinde kullanılabilir (135,136). İskemide, tipik göğüs ağrısı ve EKG değişikliklerine, bölgesel duvar hareket bozukluğu geliştikten sonra

rastlanır. Duvar hareket bozukluğunun, ekokardiyografi ile görsel olarak değerlendirilmesi, büyük oranda kullanıcı bağımlıdır. Stabil anjina pektorisli hastalarda, anjiyoplasti esnasında ortaya çıkan akut iskemik miyokardın S ölçümleri alınırken, iskemik bölgelerde strain ile ölçülen deformasyon hızlarında, görsel olarak saptanmasa dahi azalmalar bulunmuştur (137). Bizim çalışmamızda da, hastaların bazal lateral, bazal anterior, mid inferior ve sol ventrikül global longitudinal S değerleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre düşüktü. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıydı. Hasta grubunun apikal lateral, mid septal, apikal septal, apikal anterior, apikal inferior ve sol ventrikül global longitudinal SR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Sonuç olarak; MS hem iskemik kalp hastalığı sıklığını arttırarak, hem de inflamasyona ikincil otonom sistem disfonksiyonuna bağlı kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açarak, sistolik fonksiyonları bozabilir.

Çalışmamızda RBC sayıları, hemoglobulin miktarları ve hematokrit yüzdeleri hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı. MS hastalarındaki bu değerlerin düşüklükleri otoimmün hastalıklarda daha fazla anemi prevalansı olmasıyla tanımlanabileceğini düşündük.

Multiple sklerozdaki kardiyak etkilenmenin, yeni ekokardiyografik yöntemler ile daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır. S ve SR ekokardiyografinin, MS'deki sublinik miyokardiyal fonksiyon bozukluğunu göstermede yararlı olabileceği düşüncesindeyiz.

Kısıtlılıkları:

Çalışmamız, MS'de miyokardiyal fonksiyonların S ve SR ekokardiyografik görüntüleme yöntemleri ile araştırıldığı, literatürdeki ilk çalışma olmasına rağmen bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Tek merkezli bir çalışma olması kısıtlılık sayılabilir. Hasta sayımızın düşüklüğünün ve hastaların klinik durumlarının bilinmiyor olmasının muhtemel kardiyak fonksiyon değişimlerini ortaya koymada yetersizlik oluşturabileceğini ve bu durumun çalışmamızın kısıtlılıkları içerisinde önemli yer tutabileceğini düşünmekteyiz. Yukarıda da vurguladığımız gibi, bu hastalık grubunda, bu yöntemlerle daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda MS'li hastalar ile sağlıklı bireylerin miyokardiyal fonksiyonlarını, rutin ekokardiyografik yöntemler ve S/SR görüntüleme yöntemleri ile araştırdık. Çalışmamızın temel bulguları; multiple sklerozlu hastalarda pik sistolik mitral anuler velositelerde ve strain-strain rate skor indeksinde azalma olmasıdır.

TDI tekniği ile elde edilen veriler karşılaştırıldığında, septal ve lateral mitral anulüs üzerinden alınan S, E ve A dalga hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. TDI ile elde edilen septal ve lateral mitral anuler tüm dalga hızları hasta grubunda daha düşük gözlemlendi.

Strain ekokardiyografi sonuçları karşılaştırıldığında, bazal lateral, bazal anterior, mid inferior segmentlerdeki longitudinal S değerleri ile ortalama sol ventrikül S değerleri, hasta grubunda daha düşüktü.

Strain rate değerleri karşılaştırıldığında, apikal lateral, mid septal, apikal septal, apikal anterior, apikal inferior segmentlere ait SR değerleri ile ortalama sol ventrikül SR değerleri, hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü.

Biz S ekokardiyografinin, MS'de subklinik miyokardiyal hasarı göstermede yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının gerekliliğine de inanıyoruz.

8. KAYNAKLAR

1. Eraksoy M, Akman DG. Merkezi sinir sisteminin myelin hastalıkları: Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Noroloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2011: 603-30.
2. Riley CS, Tullman M. (Editör Doğu O.) Multiple Skleroz. Merritt's Neurology 12 th ed. pp:903-916. Güneş Tıp Kitapevleri, 2012.
3. Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:245–50.
4. McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2003;215:79–85.
5. Savcı S, Arıkan H. Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. Disabil Rehabil 2005;27:1365–71.
6. Drory VE, Nisipeanu PF, Kroczyń AD. Tests of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1995;92:356–60.
7. Thomaides TN, Zoukos Y, Chaudhuri KR, Mathias CJ. Physiological assessment of aspects of autonomic function in patients with secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol 1993;240:139–43.
8. Vita G, Fazio MC, Milone S, Blandino A, Salvi L, Messina C. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. J Neurol Sci 1993;120:82–6.
9. Voigt JU, Flachkopf FA. Strain and strain rate, new and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. Z Cardiol 2004, 93: 249-258.
10. Nowell MF, Cynthia SC, Grace L. Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. Ann Rheum Dis 2013; 0:1–7.
11. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis:an overview. Brain Pathol 2007;17(2):210-8.
12. Trap BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2009;8(3): 280-91.

13. Ropper AH, Brown RH. Multiple Sclerosis and Allied Demyelinating Diseases. Adams and Victor's Principles of Neurology 8th ed. Boston: Mc Graw-Hill, 2001: 771-796.
14. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. J Neuroimmunol. 1999; 98: 37-44.
15. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. History- Pathology, pathogenesis and pathophysiology. Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed) Taylor & Francis Group, London 2003: 1-29, 103-29.
16. Fred DL, Aaron EM. Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. In: Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic Neurology in Clinical Practice Türkçe. 5. Baskı. Ankara, Veri Medikal Yayıncılık, 2008: 1583-1613.
17. Tunalı G. 2004. Epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multiple Skleroz Özel Sayısı. 161-165.
18. Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. Acta Neurol Scand Suppl 1995;161:23-33.
19. Celik Y, Birgili O, Kiyat A. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. Mult Scler 2003;9(1):47-48.
20. Altıntaş A, Esen F. İmmunopatogenesis of Multiple Sclerosis. Archives of Neuropsychiatry 2008; 45 supplement: 10-4.
21. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology: In Paty DW, Ebers GC (eds), Multiple Sclerosis, 1998; 5-28.
22. Sadiq SA, Miller JR. Demyelinating Diseases: In Rowland LP (edt), Merritt's Textbook of Neurology, Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995: 805-829.
23. Stephen Sa. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. Brain. 2008; 131(12): 3118-3131
24. Lin R, Taylor BV, Simpson S Jr, Charlesworth J, Ponsonby AL, Pittas F et al. Association between multiple sclerosis risk-associated SNPs and relapse and disability--a prospective cohort study. Mult Scler. 2014 Mar;20(3):313-21.5.
25. McGraw H. Multiple sclerosis: In Gilroy J.(edt) Basic Neurology (3rd ed), New York. St.Louis, San Francisco 2000: 199-223.

26. Reder A, Karabudak R. Raising issues in multiple sclerosis: Part II: In Siva A, Kesselring J, Thompson AJ (eds), *Frontiers in Multiple Sclerosis*, 1999; 260-272.
27. Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat Immunol*. 2010 Jan;11(1):28-35.
28. Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008 Mar;63(3):303-11.
29. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 1;154(1):69-74.
30. Disanto G, Morahan JM, Ramagopalan SV. Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012 Aug;11(5):545-55.
31. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*. 2011 May;10(5):436-45.
32. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis – novel insights and new therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18: 211-20.
33. Oğul E. Demiyelinizan hastalıklar: İçinde Klinik Nöroloji, Birinci baskı. Nobel & Güneş Kitabevi, İstanbul 2002; 159-85.
34. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008; 274(1-2):45-7.
35. Corrale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*, 2007; 40(2):148-60.
36. Man S, Ubogu EE, Ransohof RM. Inflammatory cell migration in to the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathol*. 2007;17(2):243-50.
37. Lucchinetti CF, Brück W, Lassmann H. Pathology and Pathogenesis of Multiple Sclerosis: In McDonald WI, Noseworthy JH. *Blue Books of Practical Neurology Series. Multiple Sclerosis 2*. USA: Elsevier Science, 2003; 93-115.
38. Chandler S, Miller KM, Clements JM et al. Matrix metalloproteinases, tumour necrosis factor and multiple sclerosis: an overview. *J Neuroimmunol*. 1997;72:155-161.

39. Navikas V, Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res.* 1996;45:322-333.
40. Yuceyar N, Taskiran D, Sagduyu A. Serum and cerebrospinal fluid nitrite and nitrate levels in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001; 103: 206-11.
41. Giovannoni G, Heales SJ, Land JM, Thompson EJ. The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1998; 4: 212-6.
42. Navikas V, Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res.* 1996;45:322-333.
43. Kabat EA, Freedman DA. A study of the crystalline albumin, gammaglobulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. *Am J Med Sci.* 1950; 219(1): 55-64.
44. Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol.* 2008; 21(suppl 1): 9-18.
45. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528-32.
46. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1602-06.
47. McDonnell GV. Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. *Multiple sclerosis for the Practicing Neurologist.* 1 st ed. Vancouver: World Federation Of Neurology; 2009.p. 7-18.
48. Kahl KG, Kruse N, Faller H, Weiss H, Rieckmann P. Expression of tumor necrosis factoralpha and interferon-gamma mRNA in blood cells correlates with depression scores during an acute attack in patients with multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:671-81.
49. Randall S. *Managing the symptom of multiple sclerosis.* 4th ed. Canada: Demos Medical Publishing Inc;2006.
50. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi. Multipl skleroz Özel Sayısı 2004; 183-187.
51. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi,* 2004; 2: 237-43.

52. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci.* 2003 Dec;24(5):322-8.
53. İdman E, Özakbaş S, Yozbatıran N. Expanded Disability Status Scale' in işlevsel sistemleri ile sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ilişkisi: 183 Multipl skleroz hastasının analizi. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2004; 10(5): 407-11.
54. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in Multiple sclerosis (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444-52
55. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*, 2002;(59):1-33
56. McDonald W, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7.
57. Miller DH, Filippi M, Fazekas F, Frederiksen JL, Matthews PM. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2004; 56(2): 273-8.
58. Nielsen JM, Korteweg T, Barkof F, Uitdehaag B, Polman CH. Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. *Ann Neurol.* 2005;58: 781-3.
59. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria ". *Ann Neurol.* 2005; 58(6): 840-6.
60. Akman Demir G. Multiple skleroz ve ilişkili demiyelizan hastalıklar. *Principles of neurology* 8 th ed: pp:771-790,2012.
61. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methyprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11: 425-432
62. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S17-24.
63. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S25-30.
64. Coyle PK. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2010 Jun;16(6 Suppl):S164-70. Review.

65. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Khatri BO, Pelletier J, Hartung HP et al. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402-15.
66. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293-303.
67. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005 Oct;4(10):643-52.
68. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Jul;22(1):318-25.
69. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2539-50.
70. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res*. 1999 Aug 1;43(2):344-53.
71. Gillebert TC, Lew WY. Nonuniformity and volume loading independently influence isovolumic relaxation rates. *Am J Physiol*. 1989 Dec;257(6 Pt 2):H1927-35.
72. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
73. Devereux RB, Bella JN, Palmieri V, O'Brien AD, Horan MJ, Liebson PR, et al. Left ventricular systolic dysfunction in a biracial sample of hypertensive adults: The Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Hypertension*. 2001 Sep;38(3):417-23.

74. Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, O'Grady MJ, Paranicas M, Yeh JL, et al. Relations of left ventricular mass to demographic and hemodynamic variables in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation*. 1997 Sep 2;96(5):1416-23.
75. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002;105:539-542
76. Rahmouni HW, Ky B, Plappert T, Duffy K, Wiegers SE, Ferrari VA, et al. Clinical utility of automated assessment of left ventricular ejection fraction using artificial intelligence-assisted border detection. *Am Heart J*. 2008 Mar;155(3):562-70.
77. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, et al. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol*. 1989; 64: 66
78. Oğuzhan A, Abacı A, Çetin S. Doku dopler ekokardiyografi 2000; 2: 35
79. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstream KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assesment of miyocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 441-458
80. Sutherland GR, Hatle L. Pulsed Doppler myocardial imaging: a new approach to regional longitudinal function. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 81
81. Isaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 2000 Sp;36(3):897-9
82. Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations and timings of apically directed left ventricular miyocardial velocities: Their normal patter and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998 Feb;11 2:105- 11.
83. Garcia MJ, Thomas JD. Klein AL. New Doppler echocardiac application fort he study of diyastolik function.J Am Coll Cardiol 1998 32:4:865-845.
84. Dağdeviren B. Diyastolik fonksiyonların değerlenmesinde yeni ekokardiyografik yöntemler. Tezel T.Ed. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi. İstanbul A Ajans Ltd. sti. 2000: 53-67.
85. Dağdeviren B, Bolca O, Eren M, Terzi S,Gürlertop Y, Tezel T. Görünürde sağlıklı bireylerde ve koroner arter hastalarında nabızlı doku dopler ile sol ventrikül fonksiyonlarının bölgesel analizi. *Türk kardiyoloji Derneği arsivi* 1998; 26: 469-74.

86. Tekten T, Onbasili A, Ceyhan C,Ural S, Discigil B. Novel approach to measure myocardial performance index: Pulsed wave tissue Doppler echocardiography 2003;20 6: 503-10 50.
87. Alam M, Wardelle J, Anderson E,et al. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolik and diyastolic function with the use of mitral annuler velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. J Am Soc Echocar 2002; 13: 343-52.
88. Soeki T, Fukuda N, Shirohara H, et al. Mitral inflow and mitral annular motion velocities in patients with mitral annuler calcsification: evaluation by pulsed Doppler tissue imaging. Eur J Echocardiogr 2002 Jun; 3 2: 128-34.
89. Nikitin NP, Witte KA, Trackay SD et al. Longitudinal ventricular function: normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantiative two dimensional color Doppler tissue imaging J Am Soc Echocardiogr 2003;16: 906.
90. Mc Diken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon CN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. Ultrasound Med Biol 1992; 18:651-4.
91. Kaya M. Güngör, Oğuzhan Abdurrahman. Doku dopler, strain ve strain rate temel prensipler: Türkiye Klinikleri: J Cardiol Special Topics 2008;1(3):1-7.
92. Fleming A, Xia X, McDicken WN et al. Miyocardial velocity gradients detected by Doppler imaging. Br J Radiol 1994;67:679-88.
93. Mirsky I, Parmley WW. Assesment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. Circ Res 1973;33:233-43.
94. D'hooge J, Heimdal A,Jamal F, Kukulski T,Bijnens B, Rademakers F,et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementations and limitations. Eur J Echocardiogr 2000; 1: 154- 170.
95. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M.Strain rate and strain: A step by step approach to image and data acquisition. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17: 1011-1021.
96. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, Wiseth R, Vik-Mo H, Torp H, Angelson B, Skjaerpe T.Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of coronary artery disease. J Am Soc Echocardiogr 2000;03 12: 1053-64.

97. Goebel B, Arnold R, Koletzki E, Ulmer HE, Eichhorn J, Borggrefe M, et al. Exercise tissue doppler echocardiography with strain rate imaging in healthy young individuals: Feasibility, normal values and reproducibility. *Int J Cardiovase imaging* 2007; 23: 149-55.
98. Nurkalem Z, Orhan A.L, Eren M. Strain ve strain rate görüntüleme: Temel ve klinik kullanım *MN Kardiyoloji* 2007;14 6: 424-31.
99. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan YS, Lin H, et al. Tissue Doppler imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodelling in both ischemic and non ischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110: 66-73.
100. Stoylen A, Skjelvan G, Skjaerpe T. Flow propagation velocity is not a simple index of diastolic function in early filling. A comparative study of early diastolic strain rate and strain rate propagation, flow and flow propagation in normal and reduced diastolic function. *Cardiovasc Ultrasound* 2003;1:3.
101. Kowalski M, Herregods MC, Herbots L, Weidemann F, Simmons L, Srothmann J, et al. The feasibility of ultrasonic regional strain and strain rate imaging in quantifying dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2003;4: 81-91.
102. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, Heussen N, Kühl H, Kaiser HJ, et al. Strain rate measurement by Doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 443-449.
103. Garot J, Derumeaux GA, Monin JL, Duval-Moulin AM, Simon M, Pascal D, et al. Quantitative systolic and diastolic transmural velocity gradients assessed by M-Mod colour Doppler tissue imaging as reliable indicators of regional left ventricular function after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20: 593-603.
104. Jamal F, Kukulski T, Sutherland GR, Weidemann F, D'hooge J, Bijnens B, et al. Can changes in systolic longitudinal deformation quantify regional myocardial function after an acute infarction. An ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc echocardiography* 2002, 15:723-30.

105. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation*. 2003 Apr 29;107(16):2120-6.
106. Pislaru C, Bruce CJ, Anagnostopoulos PC, Allen JL, Seward JB, Pellikka PA, et al. Ultrasound strain imaging of altered myocardial stiffness: stunned versus infarcted reperfused myocardium. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23):2905-10.
107. Park TH, Nagueh SF, Khoury DS, Kopelen HA, Akrivakis S, Nasser K, et al. Impact of myocardial structure and function postinfarction on diastolic strain measurements: implications for assessment of myocardial viability. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006 Feb;290(2):H724-31.
108. Abraham TP, Belohlavek M, Thomson HL, Pislaru C, Khandheria B, Seward JB, et al. Time to onset of regional relaxation: feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 1;39(9):1531-7.
109. Kato T, Noda A, Izawa H, Nishizawa T, Somura F, Yamada A, et al. Myocardial velocity gradient as a noninvasively determined index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jul 16;42(2):278-85.
110. Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1376-83.
111. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, Narayanan A, Gaasch WH, Vinch CS, et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography*. 2007 Aug;24(7):723-31.
112. Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Bordachar P, Pillois X, Tariosse L, et al. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 15;51(2):149-57.

113. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002 Jul 2;106(1):50-6.
114. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomedical sciences instrumentation*. 2000;36:197-202.
115. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Jun;17(6):630-3.
116. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Oct;17(10):1021-9.
117. Kaluzynski K, Chen X, Emelianov SY, Skovoroda AR, O'Donnell M. Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2001 Jul;48(4):1111-23.
118. D'Hooge J, Konofagou E, Jamal F, Heimdal A, Barrios L, Bijnens B, et al. Two-dimensional ultrasonic strain rate measurement of the human heart in vivo. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2002 Feb;49(2):281-6.
119. Christian Fynbo Christiansen, Steffen Christensen, Dora Körmendine Farkas Risk of Arterial Cardiovascular Diseases in Patients with Multiple Sclerosis: A Population-Based Cohort Study *Neuroepidemiology* 2010;35:267–274.
120. Ziaber J, Chmielewski H, Dryjanski T, Goch JH. Evaluation of myocardial muscle functional parameters in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1997;95:335–7.
121. Olindo S, Guillon B, Helias J, Phillibert B, Magne C, Feve JR. Decrease in heart ventricular ejection fraction during multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2002;9:287–91.
122. Akgul F, Melek I, Duman T. Subclinical left ventricular dysfunction in multiple sclerosis *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 114–118.

123. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-Mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
124. Aksakal E. Strain, strain rate ekokardiyografi. *AÜTD* 2005; 37:7-13.
125. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:1013–1019.
126. Pelerin D, Sharma R, Elliott P, Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assesment of left and right systolic ventricular function. *Heart* 2003; 89 (Suppl 3) iii9-17.
127. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:1011–1021.
128. Alpaydın MS. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının strain rate ekokardiyografi ile araştırılması. (Tez). Erzurum, 2008.
129. Spindler M, Weilbach F, Beer M et al. Non-invasive functional and biochemical assessment of mitoxantrone cardiotoxicity in patients with multiple sclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:680–7.
130. Strotmann JM, Spindler M, Weilbach FX, Gold R, Ertl G, Voelker W. Myocardial function in patients with multiple sclerosis treated with low-dose mitoxantrone. *Am J Cardiol* 2002;89:1222–5.
131. Simonson JS, Schiller NB. Descent of the base of the left ventricle: an echocardiographic index of left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 25-35.
132. Alam M, Witt N, Nordlander R, Samad BA. Detection of abnormal left ventricular function by Doppler tissue imaging in patients with a first myocardial infarction and showing normal function assessed by conventional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: 37-41.
133. Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, Hubbert L, Kukulski T, Hatle L, et al. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 588-98.

134. Ohte N, Narita H, Miyabe H, Takada N, Goto T, Mizuno H, et al. Evaluation of whole left ventricular systolic performance and local myocardial systolic function in patients with prior myocardial infarction using global long-axis myocardial strain. *Am J Cardiol* 2004; 94: 929-32.
135. Sutherland GR, Salvo GD, Claus P, D'hooge J, Bijmens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788–803.
136. Pislaru C, Abraham TP, Belohlavek M. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 443–454.
137. Kukulski T, Jamal F, Herbots L, D'hooge J, Bijmens B, Hatle L, De Scheerder I, Sutherland GR. Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:810-819.

