



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA DİFÜZYON TENSÖR  
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME**

**Dr. Kaan ALIŞAR**

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Ebru ÖZAN SANHAL**

**ANKARA  
2019**

## TEŞEKKÜR

Bizlere bu imkanı sağlayan ve her daim kalbimizde olacak hocamız Prof. Dr. Rıdvan EGE'ye,

İyi bir doktor olma yolunda tüm bilgi ve donanımları yanı sıra, ilgi ve desteklerini hep hissettiğim başta tez danışmanım Doç. Dr. Ebru ÖZAN SANHAL'a olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Ali YİNANÇ'a, Prof. Dr. Sadi GÜNDOĞDU'na ve Doç. Dr. Gökçe Kaan ATAÇ'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, her biri hayatımda ayrı bir renk olan, kliniğimizin özveri ile çalışan, kıymetli tüm radyoloji personeline,

Tıbbiye hayatımızın aynı zamanda dostluk hikâyemiz olduğu sevgili Dr. Safa Kürşat NURAL'a,

Varlığını ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Dr. Dilek ALIŞAR'a,

En büyük aşklarım kızım Melike'ye ve oğlum Emir Fahrettin'e,

Bu günlere gelmemde büyük payı olan, ihtiyacım olduğu veya olmadığı her an arkamda olduklarını bildiğim annem Emine ALIŞAR'a, babam Fahrettin ALIŞAR'a ve kardeşim İbrahim Furkan ALIŞAR'a sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Kaan ALIŞAR

2019

## ÖZET

### **Multipl Skleroz Hastalarında Difüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme**

**Amaç:** MS hastalarının normal görünümlü beyaz cevher alanlarındaki mikroyapısal değişiklikleri Difüzyon Tensör MRG ile kantitatif olarak tespit etmek

**Gereç-Yöntem:** Bu araştırmada 15 MS hastası ve 15 kontrol grubu birey Difüzyon Tensör MRG ile değerlendirildi. Hem hasta hem kontrol gruplarında korpus kallosum, periventriküler ve sentrum semiovale beyaz cevher alanları ile hasta grubun toplam 32 plağından, plak çevresindeki ve plağın kontralateral simetriğindeki normal görünümlü beyaz cevher alanlarından (NGBC) region of interest (ROI) yöntemi ile Fraksiyonel Anizotropi (FA) ve Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC) ölçümleri yapılarak istatistiksel açıdan analiz edildi.

**Bulgular:** FA ölçümlerinde hasta grupta korpus kallosum ve sentrum semiovalede anlamlı düşüklük gözlenmiştir. Plak çevresindeki NGBC alanlarında plağın kontralateral hemisferdeki simetriği ile karşılaştırıldığında FA değerinde düşüklük söz konusudur. ADC ölçümlerinde hasta grupta korpus kallosumun genusunda anlamlı yükseklik mevcuttur. Hasta grubun genusunda hem FA hem ADC, spleniumunda FA ve periventriküler NGBC'sinde ADC asimetrisi gözlenmiştir. EDSS skoru arttıkça genuda FA değerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca sağlam bireyleri tahmin etmede korpus kallosumda cut-off değer belirlenmeye çalışılmıştır.

**Sonuç:** DTG verilerinin kantitatif analizi ile MS hastalarının NGBC'sinde anormallikler ortaya konmuştur. DTG, MS hastalarında beyaz cevher hasarının erken saptanmasında faydalı olabilir ve MS hastalarının ileriye dönük çalışmalarında klinik sonucun ve tedaviye yanıtın öngörülmesinde kullanılabilir. MS şüphesi olan hastalarda rutin MRG protokollerine DTG için kısa süreli sekans eklenerek, daha yüksek popülasyonlu çalışmalar yürütülerek elde edilecek beyaz cevher cut-off DTG kantitatif değerleri ile MS hastalığının tanısı desteklenebilir veya dışlanabilir.

## ABSTRACT

### **Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis Patients**

**Purpose:** To quantitatively determine microstructural changes in normal appearing white matter areas of MS patients using Diffusion Tensor MRI.

**Materials and Methods:** In this study, 15 patients and 15 control subjects were evaluated by Diffusion Tensor MRI. Fractional Anisotropy (FA) and Diffusion Coefficient (ADC) measurements were made by using region-of-interest (ROI) method of 32 plaques, normal appearing white matter areas (NAWM) from the peri-plaque and symmetrical white matter of the patient group with corpus callosum, periventricular and centrum semiovale white matter areas of both patient and control groups and statistical analysis was performed.

**Findings:** There was a significant FA decrease in corpus callosum and centrum semiovale in patient group. In the NAWM areas around the plaque, there is a low FA value compared to the symmetry of the plaque in the contralateral hemisphere. Significant height increase of the corpus callosum was present in the patient group during ADC measurements. In genu both FA and ADC, in splenium FA and in periventricular NAWM ADC asymmetries was observed in the patient group. As the EDSS score increased, a significant decrease in FA value was detected in the genus. In addition, cut-off value was determined in corpus callosum in order to predict healthy individuals.

**Conclusion:** Quantitative analysis of DTI data revealed abnormalities in the NAWM of MS patients. DTI can be used as a predictive indicator of clinical outcome and response to treatment in the early detection of white matter damage and prospective studies of MS patients. For patients with suspicion of MS, the diagnosis can be supported or excluded by the addition of short-term sequence for DTG to routine MRI protocols and determining white matter cut-off DTG quantitative values to be obtained by carrying out studies with higher populations.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	v
KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME .....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2. Temel Prensipler .....	3
2.2. DİFÜZYON TENSÖR MR GÖRÜNTÜLEME.....	5
2.2.1. Temel Prensipler .....	5
2.2.2. Veri Toplanması.....	11
2.2.3. Görüntü Elde Edilmesi .....	14
2.2.4. Traktografi .....	15
2.2.5. ROI (region of interest) Analizleri .....	18
2.3. İNSAN BEYNİ BEYAZ CEVHER ANATOMİSİ.....	19
2.4. MULTİPL SKLEROZ .....	21
2.4.1. Tanım .....	21
2.4.2. Tarihçe .....	22
2.4.3. Epidemiyoloji.....	24
2.4.4. Etyoloji.....	25
2.4.5. İmmunopatogenez.....	27
2.4.6. Histopatoloji.....	31
2.4.7. Klinik Alt Tipleri.....	34
2.4.7.1. Radyolojik İzole Sendrom (RİS) .....	34
2.4.7.2. Klinik İzole Sendrom (KİS) .....	35
2.4.7.3. İyi Huylu (Benign) MS .....	36

2.4.7.4. Relapsing Remitting MS (RRMS) .....	37
2.4.7.5 Sekonder Progresif MS (SPMS) .....	37
2.4.7.6. Primer Progresif MS (PPMS) .....	38
2.4.7.7. Relapsing Progresif MS (RPMS) .....	38
2.4.8. Varyantları .....	38
2.4.8.1. Devic Hastalığı .....	39
2.4.8.2. Balo Konsantrik Sklerozu .....	40
2.4.8.3. Marburg Multipl Sklerozu .....	40
2.4.8.4. Schilder'in Difüz Sklerozu .....	41
2.4.9. Klinik Bulgular .....	41
2.4.9.1. Hareket Kısıtlılığı .....	41
2.4.9.2. Mesane Sorunları .....	42
2.4.9.3. Duyusal Semptomlar .....	42
2.4.9.4. Optik Nörit .....	42
2.4.9.5. İnternükleer Oftalmopleji .....	43
2.4.9.6. Kognitif Disfonksiyon .....	43
2.4.9.7. Duygu Durum Bozuklukları .....	44
2.4.9.8. Yorgunluk .....	44
2.4.9.9. Seksüel Disfonksiyon .....	44
2.4.9.10. Spastisite .....	45
2.4.9.11. Serebellar Bulgular .....	45
2.4.9.12. Ağrı .....	45
2.4.10. Tanı .....	46
2.4.11. EDSS (Expanded Disability Status Scale) .....	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	50
4. BULGULAR .....	53
4.1. Hastaların Özellikleri .....	53
4.2. Sonuç Ölçütleri .....	53
4.2.1. Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki FA Ölçüm Verileri İle İlişkili Farklar .....	53

4.2.2. FA Ölçümleri Verilerine Göre Plakların, Plak Komşuluğundaki NGBC Alanlarının ve Plakların Kontralateral Hemisferdeki Simetriklerinin Karşılaştırması .....	55
4.2.3. ADC Ölçümleri Verilerine Göre Plakların, Plak Komşuluğundaki NGBC Alanlarının ve Plakların Kontralateral Hemisferdeki Simetriklerinin Karşılaştırması .....	56
4.2.4. Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki ADC Ölçümlerine İlişkin Farklar ....	57
4.2.5. Hasta ve Kontrol Grubu FA Ölçümlerinde, Simetrikliğe İlişkin Farklar	59
4.2.6. Hasta ve Kontrol Grubu ADC Ölçümlerinde, Simetrikliğe İlişkin Farklar .....	60
4.2.7. FA Ölçümlerinde Klinik Alt Tiplere Göre Simetri Farkları .....	62
4.2.8. ADC Ölçümlerinde Klinik Alt Tiplere Göre Simetri Farkları .....	63
4.2.9. Ölçümlerin Demografik Özelliklerle İlişkisi .....	64
4.2.9.1. Yaş ile FA ve ADC Ölçümleri Arasında İlişki .....	64
4.2.9.2. Cinsiyet ile FA ve ADC Ölçümleri Arasında İlişki .....	65
4.2.10. FA değerlerinde kesme noktası .....	66
4.2.11. ADC değerlerinde kesme noktası .....	71
4.2.12. Hasta grupta EDSS skorları ile NGBC alanlarının FA ve ADC ölçümlerinin karşılaştırılması .....	72
5. TARTIŞMA .....	74
6. SONUÇ .....	79
7. KAYNAKLAR .....	80

## KISALTMALAR

ADC .....	: Apparent Diffusion Coefficient (Görünür Difüzyon Katsayısı)
APC.....	: Antigen Presenting Cell (Antijen Sunan Hücre)
BOS.....	: Beyin Omurilik Sıvısı
D.....	: Difüzyon Katsayısı
DAG.....	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DTG .....	: Difüzyon Tensor Görüntüleme
EBV.....	: Epstein Barr Virus
EDSS.....	: Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (Kurtzke'nin Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası)
EPI.....	: Echo Planar Imaging (Eko Planar Görüntüleme)
FA.....	: Fraksiyonel Anizotropi
FACT .....	: Fiber Assingment Continuous Tracking
Gd+.....	: Gadolinyum
GC.....	: Gri Cevher
GM-CSF.....	: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
H +.....	: Hidrojen atomu
IL.....	: İnterlökin
KİS .....	: Klinik İzole Sendrom
KK.....	: Korpus Kallozum
MAG .....	: Myelin ilişkili Glikoprotein
MHC.....	: Major Histocompatibility Complex (Major Doku Uygunluk Kompleksi)
mm <sup>2</sup> .....	: Milimetrekare
MMP .....	: Matriks Metalloproteinaz
MR .....	: Manyetik Rezonans
MRG.....	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS.....	: Multipl Skleroz
NGBC.....	: Normal Görünümlü Beyaz Cevher
NMO .....	: Nöromyelitis Optika
OD.....	: Ortalama Difüzivite
OKB .....	: Oligoklonal İmmunoglobulinler



PPMS .....: Primer Progresif Multipl Skleroz  
PVBC .....: Periventriküler Beyaz Cevher  
RA .....: Rölatif (görece) Anizotropi  
RPMS .....: Relapsing Progresif Multipl Skleroz  
RRMS.....: Relapsing Remitting Multipl Skleroz  
RF.....: Radyofrekans  
RİS .....: Radyolojik İzole Sendrom  
ROC .....: Alıcı İşlem Karakteristiği Eğrisi Analizi  
ROI.....: Region of Interest (İlgi Alanı)  
Sn .....: Saniye  
SNR.....: Sinyal/Gürültü oranı  
SPMS .....: Sekonder Progresif Multipl Skleroz  
SS .....: Sentrum Semiovale  
SSS .....: Santral Sinir Sistemi  
TCR.....: T Hücre Reseptörü (T Cell Receptor)  
TH .....: T helper cell (yardımcı T hücre)  
VEP .....: Görsel Uyarılmış Potansiyel  
VR.....: Volume Ratio (oylum oranı)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil .....	Sayfa
Şekil 2.1. Difüzyon tensör elipsoidinde tensör vektör ve değerleri .....	9
Şekil 2.2. Difüzyon ağırlıklı spin eko sekansının şeması (Stejskal-Tanner) .....	11
Şekil 2.3. Difüzyon tensörlerin renklerde gösterimi .....	14
Şekil 2.4. Ana eigen vektörlerin difüzyon görüntüleri üzerinde geometrik biçimde..... gösterilmesi .....	15
Şekil 2.5. Voksellerdeki eigen vektörlerin yönü gözönüne alınarak yolağın .....	16
uzanımının tahmin edilmesi işlemi .....	16
Şekil 2.6. 3D traktografi görüntüleri .....	17
Şekil 2.7. ROI yöntemi .....	19
Şekil 2.8. Beyaz cevher yolakları .....	20
Şekil 2.9. Beyaz cevher yolakları.....	21
Şekil 2.10. Multipl Skleroz İmmunopatogenezi .....	28
Şekil 2.11. Multipl Skleroz İmmunopatogenezi .....	30
Şekil 3.1. Her iki sentrum semiovaleden simetrik olarak ADC ölçümü .....	51
Şekil 3.2. Sol frontal beyaz cevherdeki plaktan ve simetriğinden FA ölçümü .....	52
Şekil 4.1. ROC analizine göre FA ölçümlerinde Genu 1 (sağ) ve Genu 2 (sol) eğrisinin, referans diagonal çizgisinden uzaklığı .....	67
Şekil 4.2. ROC analizine göre FA ölçümlerinde Splenium1 (sağ) ve splenium2 (sol) eğrisinin, referans diagonal çizgisinden uzaklığı .....	69
Şekil 4.3. ROC analizine göre FA ölçümlerinde sağ sentrum semiovale (SS1) ve sol sentrum semiovale (SS2) eğrisinin, referans diagonal çizgisinden uzaklığı .....	70
Şekil 4.4. ROC analizine göre ADC ölçümlerinde sağ genu (ADCGenu1) ve sol genu (ADCGenu2) eğrisinin, referans diagonal çizgisinden uzaklığı .....	72

## TABLolar DİZİNİ

Tablo .....	Sayfa
Tablo 2.1. Devic Hastalığı Tanı Kriterleri .....	40
Tablo 2.2. McDonald Kriterleri .....	47
Tablo 2.3. EDSS’de klinik skorlarına anlamı .....	49
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubu arasında Genu sağ ve sol FA ölçüm farkı .....	54
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubu arasında Splenium sağ ve sol FA ölçüm farkı....	54
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubu arasında Sentrum Semiovale sağ ve sol FA ölçüm farkı .....	55
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubu arasında PVBC sağ ve sol FA ölçüm farkı .....	55
Tablo 4.5. Hasta grubunda yer alan bireylerin plaklarının, plak komşuluğundaki NGBC alanlarının ve plakların simetriklerinin FA ölçümleri farkı.....	56
Tablo 4.6. Hasta grubunda yer alan bireylerin plaklarının, plak komşuluğundaki NGBC alanlarının ve plakların simetriklerinin ADC ölçümleri farkı.....	57
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubu arasında genu sağ ve sol ADC ölçüm farkı.....	57
Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grubu arasında splenium sağ ve sol ADC ölçüm farkı..	58
Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grubu arasında sentrum semiovale sağ ve sol ADC ölçüm farkı. ....	58
Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grubu arasında periventriküler beyaz cevher sağ ve sol ADC ölçüm farkı.....	59
Tablo 4.11. Kontrol grubunda FA ölçümlerinde simetri farkı.....	59
Tablo 4.12. Hasta grubunda FA ölçümlerinde simetri farkı.. ....	60
Tablo 4.13. Kontrol grubunda ADC ölçümlerinde simetri farkı.....	61
Tablo 4.14. Hasta grubunda ADC ölçümlerinde simetri farkı.....	61
Tablo 4.15. RRMS’li hasta grubunda FA ölçümlerinde simetri farkı.....	62
Tablo 4.16. SPMS’li hasta grubunda FA ölçümlerinde simetri farkı. ....	63
Tablo 4.17. RRMS’li hasta grubunda ADC ölçümlerinde simetri farkı. ....	63
Tablo 4.18. SPMS’li hasta grubunda ADC ölçümlerinde simetri farkı. ....	64
Tablo 4.19. ROC Analizine göre genunun sağ ve solu FA ölçümlerinin sağlam bireyleri tahmin etmede eğri altında kalan alanı . ....	67
Tablo 4.20. ROC Analizine göre spleniumun sağ ve solu FA ölçümlerinin sağlam bireyleri tahmin etmede eğri altında kalan alanı (Area Under theCurve (AUC)).....	68

Tablo 4.21. ROC Analizine göre sağ ve sol sentrum semiovale (SS) FA ölçümlerinin sağlam bireyleri tahmin etmede eğri altında kalan alanı (Area Under theCurve (AUC)). .....	70
Tablo 4.22. ROC Analizine göre genunun sağı ve solu ADC ölçümlerinin sağlam bireyleri tahmin etmede eğri altında kalan alanı (Area Under theCurve (AUC)) .....	71



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl Skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) en sık karşılaşılan kronik, inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. Tanısı 20 - 40 yaş arası konulmakla birlikte hastalık tanı sıklığı otuzlu yaşlarda pik yapmaktadır. MS çok nadiren çocukluk çağında ya da 50 yaş üstünde görülebilmektedir (1). Kadınlar erkeklere oranla iki kat daha sık etkilenmektedirler (2).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG); MS hastalığının tanı ve takibinde çok önemli bir yere sahiptir. MRG MS tanısında ilk olarak erken 1980' lerde kullanılmaya başlanmıştır. Doku hasarı, lezyon aktivitesi ve hastalık yükünü göstermede bilgisayarlı tomografi de (BT) dahil olmak üzere diğer tüm görüntüleme modalitelerine üstün olduğu için, MRG 1980' lerden bu yana, multipl skleroz tanısı ve takibinde en önemli paraklinik araç haline gelmiştir.

MRG' de en önemli diyagnostik ipucu, çok sayıda kallozoseptal T2 hiperintens perpendiküler plaklardır. Bu plakların lokalizasyonuna bakıldığında, %80 oranında periventriküler alanda, %50 ila 90 oranında kallozoseptal arayüzde, daha düşük oranda ise infratentoryal alanda yerleşim gösterdiği görülmektedir (3).

Difüzyon MRG, MS'te hastalıkla ilişkili santral sinir sistemindeki (SSS) patolojiyi saptayabilmesi ve nicelleştirebilmesi nedeniyle geniş kullanım alanı bulmaktadır (4). Difüzyonun büyüklüğü de ölçülen yöne bağlı olduğundan, tam karakterizasyonu bir difüzyon tensör, yani ortogonal yönler boyunca moleküler kayma hareketleri arasında mevcut korelasyonu açıklayan bir matris ile elde edilebilmektedir.

Günümüzde yeni bir MRG tekniği olan ve herhangi bir doku yönlendirmesinden bağımsız ortalama moleküler hareketi ölçen ortalama difüzivite (OD) ve bir uzamsal yön boyunca difüzivitenin yaygınlığını yansıtan fraksiyonel anizotropi (FA) gibi kantitatif ölçümler sağlayan Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG), konvansiyonel MRG'de görülemeyen gizli mikroyapısal değişiklikleri saptayabilme şansını artırmaktadır (5).

Biz bu çalışmamızda MS hastalarında konvansiyonel MRG incelemede normal görünümde olan beyaz cevher (NGBC) alanlarındaki mikroyapısal değişiklikleri Difüzyon Tensör MRG ile kantitatif olarak tespit etmeyi, Difüzyon Tensör MRG bulgularının MS hastalarının klinik bulguları ve hastalık aktivitesi ile korelasyonunu araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

#### 2.1.1. Tarihçe

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG); güçlü bir manyetik alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir yöntemdir. MRG, yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir.

Manyetik Rezonans (MR) ilk kez 1946 yılında, birbirinden bağımsız olarak aynı anda Bloch ve Purcell adlı bilim adamları tarafından tanımlanmış ve bu buluş iki araştırmacıya, 1951 yılında fizik dalında Nobel ödülü kazandırmıştır.

MRG yöntemi ilk olarak Lauterbur tarafından 1973 yılında kullanılmıştır. 1980 yılında Hawkens, MRG'nin multiplanar görüntüleme özelliğini ortaya çıkarmış ve bu yöntemle ilk lezyonu saptamıştır (6, 7).

1980'li yılların ortalarından itibaren, kontrast maddelerin kullanıma girmesi ile birlikte hızla ilerlemeler kaydedilmiştir. Günümüzde MRG ile sadece morfolojik görüntüler değil, aynı zamanda dokulara ait fizyolojik ve metabolik bilgiler de elde edilebilmektedir (6).

#### 2.1.2. Temel Prensipler

Atom çekirdeğinin temel yapısını, proton ve nötron adı verilen nükleonlar oluşturmaktadır. Protonlar ve nötronlar kendi eksenleri etrafında spin hareketi adı verilen devamlı olarak bir dönüş göstermektedirler. Spin hareketi sayesinde nükleonlar, çevrelerinde doğal bir manyetik alan oluştururlar. Ancak çekirdekdeki nükleonlar, çift sayıda bulduklarında birbirlerinin spin hareketlerini ortadan kaldıracak şekilde dizilim gösterdiklerinden doğal manyetizasyonları yoktur. Kısaca, çift sayıda proton ve nötronları olan çekirdeklerde net manyetik moment yoktur.

Buna karşılık tek sayıda proton, tek sayıda nötron veya her ikisinin de tek sayıda olduğu çekirdeklerde, doğal manyetizasyon ya da bir başka deyişle manyetik dipol hareketi bulunmaktadır. Rezonans etkisinin oluşturulmasında altta yatan temel kavram budur.

MRG'de sinyal kaynağı olarak manyetik dipol hareketine sahip yani proton ve nötron sayıları çift veya eşit olmayan çekirdeklerden yararlanılır. Biyolojik yapılarda bu özelliğe uyan atomlar şunlardır: Hidrojen (tek proton, nötron yok), Karbon-13 (6 proton 7 nötron), Sodyum-23 (11 proton, 12 nötron) ve Fosfor-31 (15 proton, 16 nötron).

Hidrojen (H<sup>+</sup>) atomu en güçlü manyetik dipol hareketine sahip elementtir. Güçlü manyetik dipol momentine sahip olması ve vücutta en çok bulunan element olması nedeniyle, MRG'de sinyal kaynağı olarak H<sup>+</sup> çekirdeği kullanılır.

Dışarıdan uygulanan güçlü bir manyetik alan olmazsa; dokudaki H<sup>+</sup> çekirdeklerinin dipolleri rastlantısal olarak dizilirler ve net manyetizasyonu 0'dır. Doku güçlü bir manyetik alan içerisine konduğunda, bu dipoller dış manyetik alan vektörüne paralel ve antiparalel konuma geçerler. Daha az enerji gerektirdiğinden düşük enerji konumundaki paralel dipollerin sayısı, yüksek enerjili antiparalel dipollerin sayısından çok az olmak üzere fazladır. Bunun sonucunda manyetik alana paralel doğrultuda, ok şeklinde tek bir vektöryel manyetizasyon ortaya çıkar ve longitudinal manyetizasyon olarak ifade edilir.

MR görüntülerinin oluşturduğu sinyaller çok az sayıdaki paralel konumlu dipollerden elde edilirler. Aslında manyetik alana paralel dizilmiş protonlardan sinyal almak mümkün değildir. Bunlardan sinyal elde edebilmek için ana manyetik alan gücünde dışarıdan 90 lük radyofrekans pulsu (RF) vermek gereklidir. Bu verildiği takdirde longitudinal manyetizasyon olarak ifade edilen vektöryel ok manyetik alan dik düzleme yatırılmış olacaktır (transvers manyetizasyon). RF pulsu kesildiğinde, protonlar önceki düşük enerji seviyeli konumlarına geri dönmeye başlarlar ve transvers manyetizasyon azalırken, longitudinal manyetizasyon artmaya başlar. Bu olaylar devam ederken net vektöryel büyüklük her an değişikliğe uğrar ve giderek küçülen halkalar şeklinde RF pulsu öncesi durumuna geri döner. Bu değişim



rezolüsyonun kendi kendine azalımı olarak ifade edilir ve sinyal kaydı bu aşamada gerçekleştirilir. Zaman içinde sürekli azalan manyetizasyon, alıcı sargılar tarafından algılanır ve alternatif akıma dönüştürülür. Daha sonra bilgisayarlar yardımı ile görüntüye çevrilir (6, 7).

## 2.2. DİFÜZYON TENSÖR MR GÖRÜNTÜLEME

### 2.2.1. Temel Prensipler

1973 yılında Lauterbur MRG'nin temel ilkelerini ve görüntü elde etme yöntemlerini açıklamıştır. Bu buluşun sonrasında 1985'te Bushel ve Taylor, difüzyon MR ile MRG tekniğini birleştirip difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) tekniğini geliştirmişlerdir. 1994'te, Bassler ve arkadaşları, difüzyon verisini birden fazla yönde ölçen, DTG yöntemini ortaya koymuş olup ve bu yöntemin klinik uygulaması ilk kez 1996'da Pierpoli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (8, 9, 10).

DTG tekniğinin temeli, su moleküllerinin in vivo difüzyon hızının ve yönünün ölçülerek, dokunun yapısının saptanmasına dayanır (11). Difüzyon tensör görüntüleme insan beynindeki beyaz cevher yolaklarının haritalanmasının tek in vivo yoludur (12). Difüzyon görüntülemenin önemi, mikroskobik ölçekte, su moleküllerinin difüzyon bağımlı yer değiştirmesini ölçebilmesinde yatmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı MR, moleküllerin tek bir yöndeki difüzyon hızı bilgisini gösteren bir yöntemdir. Moleküllerin difüzyon sonucu hareketi, MR sinyalinde kayba yol açar. Kaybın oranı difüzyon hızını göstermektedir. Difüzyon tensör MR tekniğinde ise moleküllerin hızı ile birlikte hareket yönü de saptanmaktadır.

Moleküler difüzyon; 1827'de Robert Brown tarafından bulunmuş olup, moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest devinim "Brownian hareket" olarak adlandırılmaktadır. Oluşan bu devinim molekülün boyutuna, ortamın ısı ve yoğunluğuna bağlıdır (13, 14). İdeal ortamda ısı kaybı olmadıkça bu hareket tetiklemez ve her yönde birbirine eşit olacak şekilde sonsuza dek sürebilir. Bu şekilde tüm yönlere toplam vektörü eşit olan bu difüzyon çeşidine "izotropik

difüzyon” adı verilir. Örneğin gri cevher ve BOS'ta su moleküllerinin izotropik olarak hareket ettikleri kabul edilmektedir. Serbest su protonlarının yaptıkları bu Brownian hareketin her üç yöndeki bileşeninden bir ya da daha fazlasının, dokudaki bir takım anatomik ya da fizyolojik engeller nedeniyle kısıtlanmasına ”anizotropik difüzyon” denilir. Örneğin beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir (13, 15, 16, 17, 18).

Özet olarak Brownian hareketin yön bağımlı değişikliğine anizotropi adı verilir. Difüzyon anizotropisine ağırlıklı olarak beyaz cevher yolaklarının yönelimi sebep olur ve mikro-makro yapısal özelliklerinden etkilenir. Her ne kadar su, lif bandlarına dikey plana nazaran, yüksek derecede paralel hizalanmış aksonal bandlara, daha rahat difüze olsa da, bu difüzyon anizotropisinin biyolojik temelleri henüz tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Aksonların plazma membranları (aksolemma) ve miyelin kılıfları gibi yapısal unsurlarının, lif bandları boyunca su difüzyonunu bozmaları olasıdır. Aksolemma boyunca iyon akımı ve hızlı aksonal transport gibi biyofizik süreçler de yine bu sürece dahil edilirler. Difüzyon anizotropisinin in vivo ve formalin ile tespit edilmiş miyelinli beyaz cevherde ölçümü, tespit edilen dokuda görünür difüzyon katsayısı (ADC) düzeyi çok daha düşük olmasına rağmen, benzer değerler ortaya koymuştur. Bu durum, matür miyelinli beyaz cevherin anizotropisinin belirleyicilerinin, fizyolojik değil mikro yapısal olduğuna işaret etmektedir (19, 20). Mikro yapısal özelliklerinden, aksonlara eşlik eden sıkı paketlenmiş miyelin membranları, nöronlardaki difüzyonu kısıtlayan en önemli engeldir. Beyaz cevher yolaklarında aksonların yoğunluğu, ortalama akson çapı, miyelin kılıf kalınlığı ve yolakların yönleri gibi özellikler o dokudaki difüzyonu etkilemekte ve bize yolakların yapısı hakkında önemli bilgiler vermektedir (21).

DTG temelindeki varsayım, değişik dokularda yer alan farklı hızlara sahip serbest su protonlarının Brownian hareketlerinin beyin dokusunda myelinden zengin aksonlara dik yönde, paralel olandan daha fazla kısıtlanmasıdır (13, 17). Bu varsayım hem hücre içi hem de hücre dışı sıvılardaki serbest protonların Brownian hareketleri için geçerlidir. Serbest protonlar, hareket yönüne dik akson ve liflerin arasından geçerken yavaşlar. Bunun sonucunda beyaz cevher yolaklarına paralel yöndeki difüzyon en fazla olurken, onlara dik yönde olan difüzyon en az olur. Diğer bir

deyişle, izotropik ortamda ortogonal planlar arasındaki difüzyon gradyentleri arasında bir etkileşim olmazken, anizotropik ortamda farklı etkileşimler ortaya çıkar (13).

Difüzyon, difüzyon katsayısı (D) olarak tanımlanan birimsel bir katsayı ile belirtilir. Bu katsayının birimi  $\text{mm}^2/\text{sn}$ 'dir. Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine "görünür difüzyon katsayısı" (apparent diffusion coefficient- ADC) deyimini kullanılır. Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, beyin omurilik sıvısı (BOS) akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır (13). Molekülün gerçek difüzyonunu değil, verilen ölçüm süresi içinde molekülün hücrel engellerle ilişkisini gösterir. Çok kısa bir difüzyon süresi ele alınırsa ölçülen difüzyon, molekülün gerçek difüzyon hızını verebilir, daha uzun sürelerde engellerin etkisi ölçümü etkilemeye başlayacaktır. Ancak bu kadar kısa difüzyon sürelerinin kullanımı, hücrelerin çok küçük boyutları nedeni ile günlük deneyimde olası değildir. Sürenin uzun olması, bize moleküllerin dokuda engellerle olan ilişkisini ölçme olanağı da verir. Difüzyona duyarlı gradientler kullanılarak moleküllerin difüzyon hızı DAG'da ölçülebilir. Bu gradientlerin süresi ve gücü b değeri olarak belirtilir ve birimi  $\text{sn}/\text{mm}^2$ 'dir. b değeri, görüntüdeki difüzyon ağırlığını gösterir.  $b=0$  iken alınan görüntülerde difüzyonun etkisi görülmez ve görüntü T2 etkisi ile oluşurken, yüksek b değerinde görüntüdeki difüzyon etkisi artmaktadır.

Moleküller manyetik alandan difüze olurken, geri dönüşümsüz spin değişimi olur ve ölçülen MR sinyali azalır. Difüzyon hızının, yani MR ile ölçülen görünür difüzyon katsayısının hesaplanması için, difüzyona duyarlı gradientle ve  $b=0$  durumunda iki ayrı inceleme yapılmalıdır. Bu iki incelemenin karşılaştırılması sonucunda ölçülen sinyal kaybı miktarı, gradient yönündeki difüzyonun sayısal değerini verir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde yalnızca uygulanan gradient yönündeki difüzyonun değeri ölçülür. Ancak difüzyon üç boyutlu bir hareket olduğu için her vokseldeki ortalama difüzyon büyüklüğünü ve yönünü hesaplamak için en az üç ortogonal planda ölçümler yapılmalıdır. Bir voksel içindeki toplam etki, bu vokseldeki su moleküllerinin yer değiştirme dağılımına bağlıdır. Bu dağılım,

moleküllerin içinde bulunduğu ortamın özelliklerine bağlı olduğu için difüzyon katsayısı, biyolojik dokularda devinimin niceliğini, dokunun yapısını ve mimarisini yansıtmaktadır.

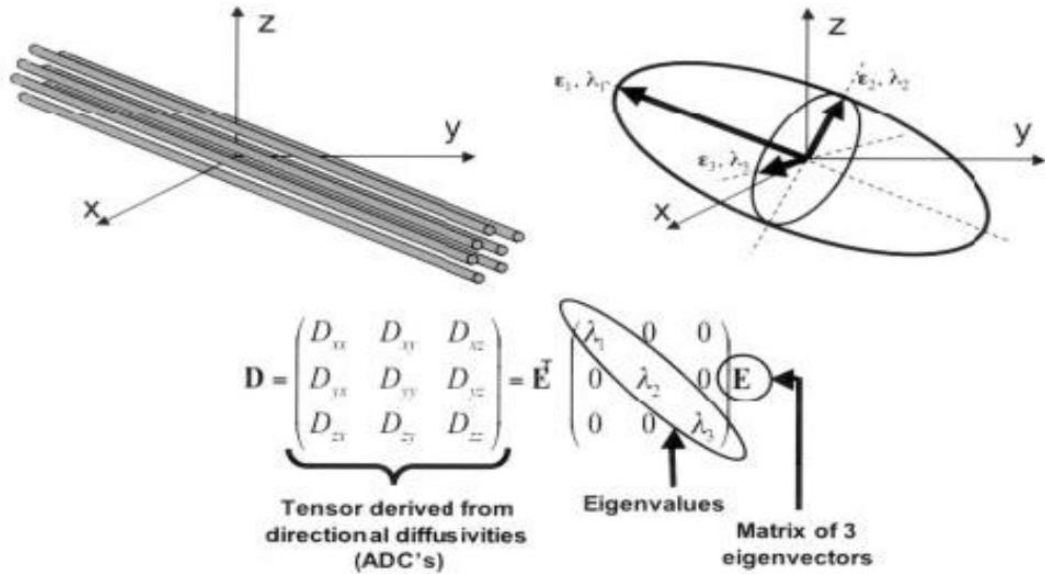
İzotropik devinimin baskın olduğu dokularda, difüzyon karakteristiklerini tek bir birimsel ADC ile tanımlamak yeterlidir. ADC tek bir yöndeki difüzyon büyüklüğünü gösterdiği için anizotropik devinimin baskın olduğu sinir hücreleri, kas lifleri gibi dokularda difüzyonun özelliklerini tanımlamakta yetersiz kalır. Bu durumda her yöndeki devinimi ve bunlar arasındaki ilişkiyi tanımlamak için tensör belirtmek gerekmektedir (22, 23). Tensör, bir elipsin özelliklerini 3 boyutlu ortamda tanımlayan karmaşık matematiksel bir işlemdir. Temelde; istenilen yöndeki bir difüzyonu ya da ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü tanımlayan ve birden fazla yöndeki difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal bir matrikstir. Üçten fazla öğeye dayanarak tanımlanan bir vektör biçiminde gösterilir. Bu vektörü belirtmek için en az altı tane ayrı planda difüzyon ölçümü yapılması gerekmekte ve ölçümler sonucu elde edilen vektöre “difüzyon tensör” adı verilmektedir. Difüzyon tensör 3x3'lük bir matriste de tanımlanabilir (15).

$$\bar{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Difüzyon tensörünün hesaplanabilmesi için en az altı farklı yönde difüzyon ağırlıklı görüntünün ve buna ek olarak bir tane de difüzyon manyetik alan değişimi uygulanmamış b=0 referans görüntüsünün alınması gerekir. Bu matris ortogonal planlardaki difüzyon gradientleri arasındaki ilişkiyi tanımlar. Bu matristeki diagonal elemanlar (Dxx, Dyy, Dzz), ana yönlerde uygulanmış gradientler ile ölçülen difüzyon katsayılarını gösterir. Diğer elemanlar (Dxy=Dyx, Dxz=Dzx, Dyz=Dzy) matriste tensörün simetri özelliklerine göre toplam altı değer olup bu altı değer belirlenmesi için altı tensör ölçümü yapılması gerekmektedir. Bu matristeki üç ana yöndeki (Dxx, Dyy, Dzz) difüzyon değerlerine “eigen değerleri” ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) adı

verilmektedir. Her değerin ‘‘eigen vektör’’ ( $\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3$ ) ile tanımlanan bir vektörü vardır. En büyük eigen değer ve vektör o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirler (15, 24, 25). Ortamdaki maksimum difüzyonu göstermek için, hangi yönde olursa olsun en büyük üç eigen değer ile bunlara karşılık gelen üç eigen vektör seçilir ve daha sonra bir voksel içindeki en büyük difüzyonel vektörün beyaz cevher yolaklarına paralel dizildiği varsayımından hareketle, 2D ve 3D vektörel alanlar hesaplanabilir. Difüzyon tensörü, difüzyonun hızı ve yönü hakkında bilgi verirken oranı hakkında herhangi bir bilgi vermez (26, 27).

Difüzyon tensör verilerini göstermek için difüzyon elipsoidleri de kullanılmaktadır. Elipsoidler, belirli bir difüzyon süresinde, moleküllerin kapladığı üç boyutlu alanı temsil etmekte, biçimleri üç ana yöndeki tensöre göre yapılanmaktadır. Elipsoidler, eigen değerleri ve vektörlerinden hesaplanabilmektedir. İzotropik bir ortamda, her yöndeki tensör simetrik olacağı için sferik bir şekilde elde olunurken, anizotropik bir devinim, basıklığı devinimin anizotropisi ile doğru orantılı olan bir elipsoid şeklinde görüntülenecektir. Ayrıca elipsoidin uzun aksı, eigen vektörlerinden en büyük olana paralel konumludur. Bu ölçekler anizotropinin düzeyini belirttiği için anizotropi tiplerini belirtirken lineer, planar ve küresel anizotropi tanımlamaları da kullanılmaktadır (15).



**Şekil 2.1.** Difüzyon tensör elipsoidinde tensör vektör ve değerleri arasındaki ilişki

Difüzyon tensör ölçümleri bize geniş bir veri kümesi oluşturur. Bu veriler değişik matematiksel işlemler ile işlenir ve bize her vokseldeki doku mimarisini gösteren üç temel belirteç verir. Bu belirteçler ortalama difüzyon, difüzyonun ana yönü ve anizotropi derecesidir. Difüzyonun ana yönü, difüzyon vektörlerinin en büyüğü tarafından belirlenir. İzotropik difüzyonu en iyi tanımlayan ortalama difüzyon, D ya da diğer adıyla “görünür difüzyon katsayısı”dır. Bu katsayıyı hesaplamak için ana eigen değerlerin ortalaması alınır.

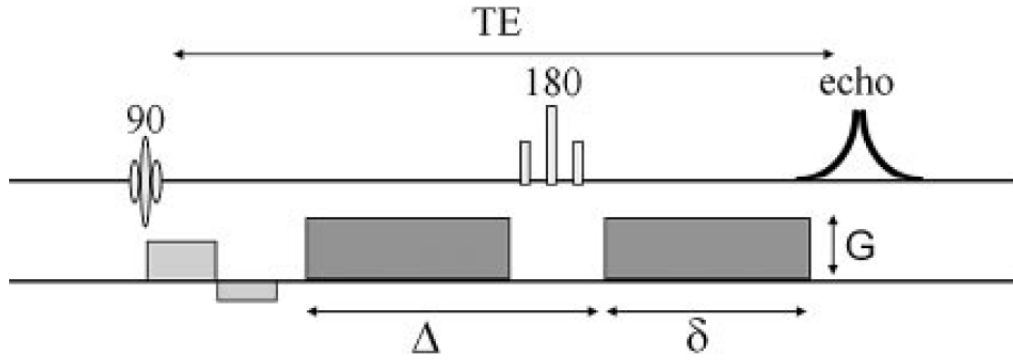
$$D = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Ancak anizotropik ortamdaki D katsayısı, difüzyonun tüm özelliklerini saptamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle anizotropi değerlerini saptayabilmek için fraksiyonel anizotropi (FA), rölatif (görece) anizotropi (RA) ve oylum oranı (volume ratio, VR) gibi anizotropi değerleri kullanılır. Beyaz cevher yolaklarının görüntülenmesinde bu değerler temel alınmaktadır. Bu değerlerin herhangi bir birimi yoktur. FA, difüzyon vektörünün anizotropik difüzyona bağlı kısmını, RA ise anizotropik difüzyonun izotropik difüzyona oranını temsil eder. Sık kullanılan bir diğer değer olan VR, elipsoid hacminin izotropik küre hacmine oranını temsil eder. İzotropik ortamlarda FA ve RA değerleri 0, VR değeri 1, anizotropik ortamlarda FA değeri 1, RA değeri  $\sqrt{2}$ , VR değeri ise 0 a yakındır. FA, RA ve VR değerleri arasında gürültü duyarlılığı ve sinyal-gürültü oranlarını içeren bazı karşılaştırmalar yapılmış ancak tutarsız sonuçlar yayımlanmıştır (28). FA haritaları, daha ayrıntılı anizotropi bilgisi ve en yüksek sinyal-gürültü oranı içerir. VR haritalarında düşük ve yüksek anizotropi alanları arasındaki en güçlü kontrast sağlanır ancak gürültü artar ve anizotropi derecesi düşük olan alanlarda çözünürlük azalır. RA ise FA ve VR arasında yer almakta, iki değerini özelliklerini birleştirmektedir (29). Beyaz cevherdeki anizotropi düzeyi için (0,3-0,4) FA değeri RA’dan daha güvenilirdir. Kısaca, FA düşük anizotropi değerlerinde, VR ise yüksek anizotropi değerlerinde ve RA bütün anizotropi değerlerinde duyarlılık göstermektedir (30).

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}}$$

### 2.2.2. Veri Toplanması

Difüzyon tensör hesabı için gerekli ham bilgi kaynakları DAG'da elde edilen verilerdir. Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı kullanılarak DAG'lar oluşturulur (31, 32).



**Şekil 2.2.** Difüzyon ağırlıklı spin eko sekansının şeması (Stejskal-Tanner)

Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı, standart anatomik MR puls sekansına difüzyon gradient pulsları gömülerek elde edilir. En basit örnekle, spin eko veya gradient eko MRG sekansına 180 derecelik puls öncesi ve sonrasına yerleştirilmiş iki difüzyon gradientinin eklenmesi ile difüzyona daha duyarlı bir sekans elde edilmiş olur (31, 32). Bu yöntemde ilk gradientde protonlarda faz değişimi oluşur, ikinci gradientte ise bu faz tersine çevrilir ve durağan protonlardaki faz değişimi sıfırlanır. Eğer protonlar, bu iki gradyent arasındaki sürede ( $\Delta$ ) yer değiştirmişse, ikinci gradient ile ilk gradyentin protona etkisi birbirini sıfırlamayacak, bu protonlarda yer değişimi ile orantılı olarak faz farkı oluşacaktır. Faz farkına bağlı oluşan sinyal farkı, Stejskal-Tanner tarafında 1965'te tanımlanmış olan şu formülle hesaplanır (33):

$$S = S_0 \exp(-bd)$$

S: difüzyona duyarlı sekans

S<sub>0</sub>: b=0 durumunda ölçülen sinyal değeri

b= (γGσ)<sup>2</sup> (Δ-σ/3)

γ: giromanyetik oran, G: gradient gücü, σ: gradient süresi

Δ: gradientler arasındaki süre

Bu formüllerden de hesaplayabileceğimiz gibi, sinyal, D'ye ve b değerine bağımlı olarak azalacaktır. Hızlı devinim gösteren moleküllerde D değeri daha büyük olduğu için sinyal kaybı yavaş devinim gösterenlere göre daha fazla olacaktır.

Difüzyon tensör verilerini elde etmede kullanılan yöntemler, rutin klinik DAG teknikleri ile aynıdır. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için gradientin yüksek amplitüdü olması ve uygulama süresinin kısa olması gerekmektedir (31). Difüzyon ağırlığı, ilke olarak her MR puls sekansına eklenebilmektedir. Difüzyon ağırlıklı sekanslar hareket artefaktına çok duyarlıdır. Moleküllerin mikro metreler ile ifade edilen devinimlerini ölçmek için kullanılan bu sekanslarda, hasta hareketi, hatta fizyolojik hareketler (solunum, kalp atımı) bile görüntü niteliğinde düşmeye yol açacaktır. Bu nedenle, kısa sürede görüntü alınmasına olanak sağlayan eko-planar görüntüleme (echo-planar imaging-EPI) sekansları yeğlenmektedir. Tek atımlı EPI sekanslarda, görüntüleme tek bir RF pulsu ile büyük makroskobik hareketleri dondurarak hızlı görüntüleme sağlayan ve böylece su difüzyonunun mikroskobik spatial bir skalada görüntülenmesine imkan veren bir yöntemdir. Bu nedenle en hızlı görüntüleme yapılabilen sekanstır. Bu özelliği sayesinde fizyolojik hareket artefaktları azaltılabilir. Ancak bu sekanslar da duyarlılık artefaktlarına, manyetik alandaki inhomojeniteye, kimyasal kaymaya hassastır ve görüntü distorsiyonuna yatkınlık olur. Ayrıca posterior fossa, kafa tabanı ve sinüs komşuluğu gibi hava-doku birleşimine yakın yerlerde sinyal kaybı görülür. Bu sekanslar paralel görüntüleme ve PROPELLER gibi tekniklerle birlikte uygulandığında görüntü niteliği yükseltilebilir (34). Çok atımlı EPI sekansları ise bize yüksek çözünürlük ve düşük görüntü



distorsiyonu sağlamaktadır ancak bu sekanslar hareket artefaktlarına daha duyarlıdır. DTG'de daha yüksek bir sinyal/gürültü oranına (SNR) ihtiyaç vardır (35). EPI sekanslarında sinyal/gürültü oranı düşüktür ve oranı arttırmak için ya eksitasyon sayısını arttırmak ya da inceleme çözünürlüğünü azaltmak gereklidir. Eksitasyon sayısı arttırılırsa inceleme süresi uzayacaktır, çözünürlüğü azaltmak ise veri kaybına neden olacaktır. Yüksek Tesla gücüne sahip sistemler daha hızlı inceleme ve yüksek sinyal/gürültü oranı sağlar. FA değerinin doğru olarak hesaplanabilmesi için sinyal/gürültü oranının en az 10/1 olması gerekmektedir.

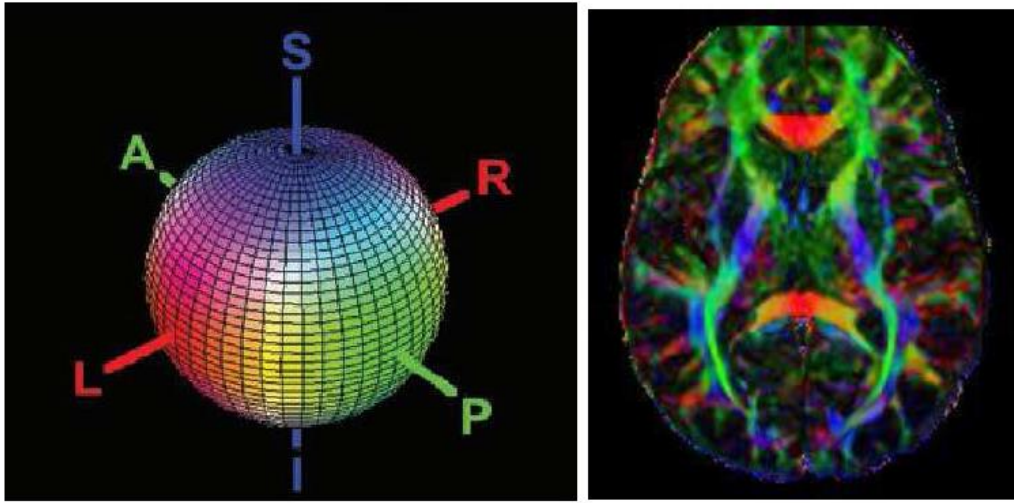
DTG fiber traktografi aynı zamanda, beyaz cevherin küçük yolaklarının detaylı görüntülenmesi için DAG'ye nazaran daha fazla bir spatial çözünürlüğe ihtiyaç duyar (tercihen 2.5 mm'lik kubik vokseller ya da daha küçükleri). Her üç dikey boyutta da aynı uzunluğa sahip kubik voksellerin kullanımı, traktografi uygulamasında, 3 boyutlu takip algoritmasının daha zayıf spatial çözünürlük yönüne yönelimini önlemek için önerilmektedir.

DTG uygulaması için önemli bir diğer donanımsal faktör, MR cihazının, difüzyon gradientleri ve EPI okuma gradientleri için sahip olduğu gradient performansdır. Daha güçlü ve daha hızlı gradientler, daha kısa sürede daha güçlü difüzyon görüntülerine imkan vermekte ve EPI görüntüsü elde etmek için gerekli süreyi kısaltmaktadır. Bu DTG'nin daha kısa bir eko süresinde elde edilmesini sağlar, bu da SNR'yi olumlu yönde etkiler ve geometrik sapmaya bağlı artefaktları azaltır.

DTG'nin kalitesini etkileyebilecek diğer değişkenler, b değeri ve difüzyon gradientlerinin uygulandığı üç boyutlu uzamdaki yön sayısıdır. Tensör değerinin hesaplanması için, en az yedi ölçüm yapılması gereklidir, bu ölçümlerin altı tanesi ayrı yönlerde ve önceden belirlenen b değerleri ile yapılırken son ölçüm, difüzyonun etkilerinin izlenmediği  $b=0$  durumunda olmalıdır. Yön sayısının arttırılmasının daha simetrik tensörlerin hesaplanması, gürültünün azaltılması ve daha doğru FA, ADC değerlerinin yapılabilmesi gibi avantajları vardır.

### 2.2.3. Görüntü Elde Edilmesi

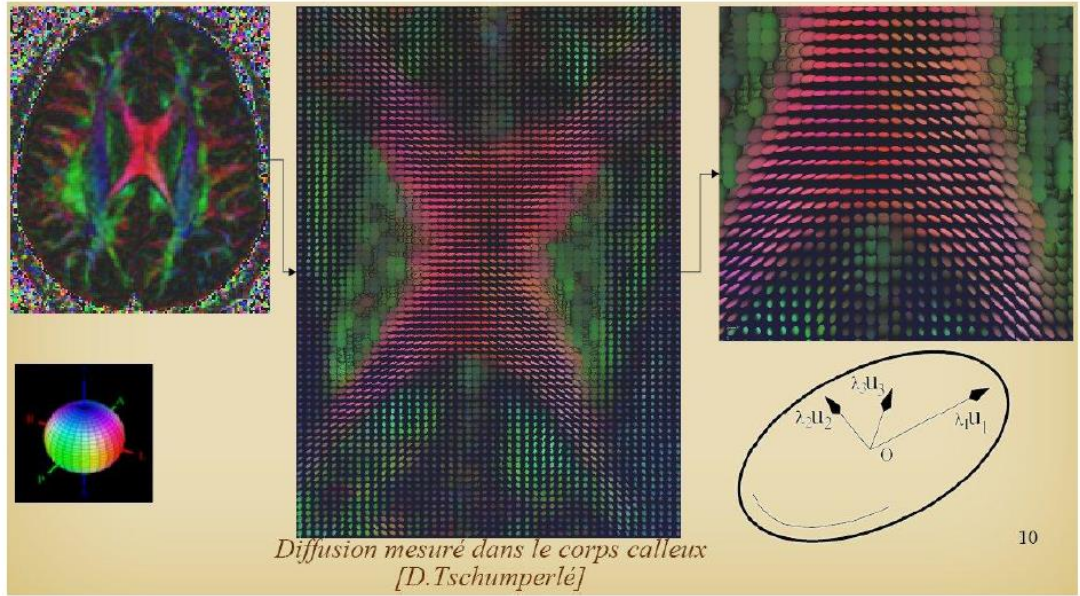
Difüzyon tensör verileri çok sayıda bilgi içermektedir. Bu nedenle her veriyi görsel olarak aynı yöntem ile temsil etmek zordur. Bu değerleri görüntülemek için birçok yöntem önerilmiştir ve kullanılmaktadır. Bu yöntemleri temel olarak iki kümeye ayırabiliriz. Birinci kümede vokseldeki değerler 'renk kodlu' olarak gösterilir (36).



Şekil 2.3. Difüzyon tensörlerin renklerle gösterimi

Bu yöntemde, verideki x,y,z yönündeki ana eigen vektör bileşenlerinden her biri, kırmızı-yeşil-mavi renk skalasındaki renklerden biriyle eşleştirilir. Rengin parlaklığı ise FA değeri ile belirlenir (15). En sık yapılan eşleştirme; kırmızı ile sağdan sola, yeşil ile anteroposterior ve mavi ile üstten alta doğrultulardaki vektörlerin kodlanmasıdır. DTG tek bir oryantasyon boyunca, anterograd ve retrograd aksonal yönleri ayırt edemez. Örnek olarak, kortikospinal trakt somatosensör radyasyodan ayırt edilemez. Çünkü birincisinde, aksonlar korteksten aşağı subkortikal bir yapıya doğru yol alırlar, ikincisinde ise aksonlar subkortikal bir yapıdan kortekse kadar yükselirler. Her iki projeksiyon yolları da doğrultusal kodlanmış renkli FA haritalarda, her ikisi de genelde kraniokaudal oryantasyon gösterdiği için mavi görülürler.

Diğer yöntemde, her vokseldeki anizotropi yönü ve düzeyi geometrik şekillerle belirtilmektedir. Bu biçim ok, elipsoid ya da kombine biçimler olabilir. Bu biçimler renkler ile kombine edilebilir. Bu yöntem renk kodlu görüntülere göre daha az kullanılmakla birlikte voksel içindeki difüzyon tensörünün gerçek yön ve değerini göstermesi sebebiyle daha kolay ve anlaşılır bir yöntemdir.



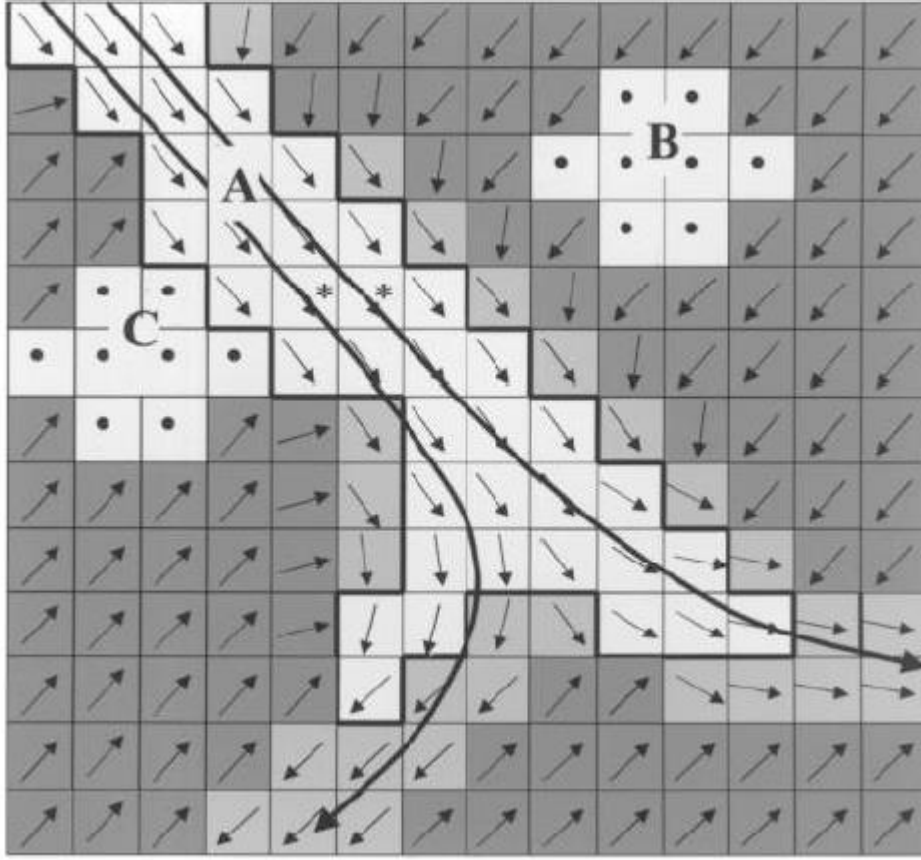
**Şekil 2.4.** Ana eigen-vektörlerin difüzyon tensör görüntüleri üzerinde geometrik biçimle gösterilmesi

Difüzyon tensör verileri, yolakların dağılımını gösterecek biçimde, traktografi olarak da gösterilebilir.

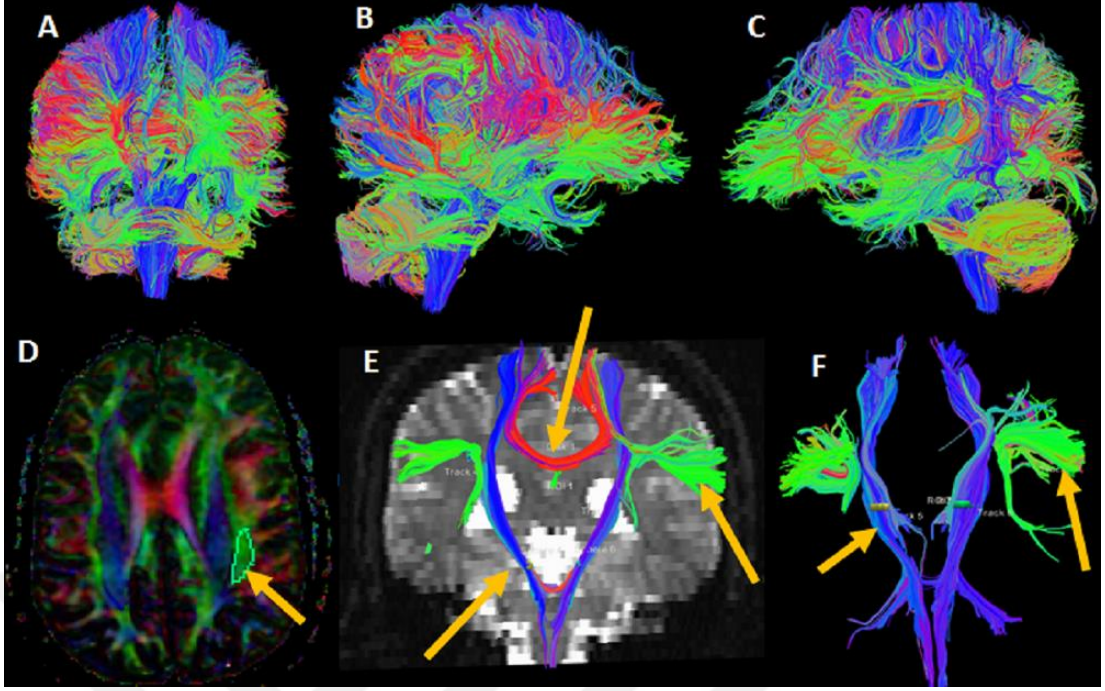
#### 2.2.4. Traktografi

DTG ile elde edilen verilerin önemli bir özelliği dokulardaki difüzyonun hangi yönde daha fazla olduğunun anlaşılabilmesidir. Böylece ölçüm yapılan alandaki beyaz cevher yolaklarının yönü hakkında bilgi alınabilir. Bu yöntemde, her vokseldeki difüzyon tensörünün o vokseldeki yolak yönü ile paralel olduğu varsayılarak yolağın üç boyutlu uzanımı tahmin edilebilir. Vokseller arasındaki

bağlantılar özel grafi teknikleri kullanılarak beyaz cevher yolaklarını beyin görüntüleri üzerinde 3 boyutlu olarak traktografi görüntüleri olarak gösterilebilir.



**Şekil 2.5.** Voksellerdeki eigen vektörlerin yönü göz önüne alınarak yolağın uzanımının tahmin edilmesi işlemi (37)



**Şekil 2.6.** 3D traktografi görüntüleri

Fiber traktografi temel olarak iki yöntemle oluşturulabilir. Bunlardan en çok kullanılan yöntem çizgi izlem algoritmasıdır. Burada, izlenmek istenen beyaz cevher yolağı için önce bir başlangıç noktası belirlenir. Bu noktada ana eigen vektör yönü göz önüne alınarak, vektörün vokselde çıkış noktası, izleyen vokseli belirleyecek biçimde komşu sekiz vokselde birine doğru ilerlenip, başlangıç noktasından geçen her iki yönde izlenir. Bu işlem, istenen yolak uzunluğuna erişildiğinde ya da işlemin bitirilmesi için gerekli bir koşulla karşılaşıncaya dek sürer. Bu algoritma FACT (Fiber Assignment Continuous Tracking) olarak bilinir ve klinik bulgular ile doğruluğu onaylanan ilk traktografi algoritmasıdır (15, 38). Dokulardaki difüzyon 180 derece simetrik olduğundan ,belirlenen başlangıç noktasından maksimum difüzyon doğrultusunda ve birbirine zıt yönde iki farklı çizgi takip edilir (15, 39). Her yeni voksele geçildiğinde trakt sonlandırma kriterleri kontrol edilir ve eğer bu kriterlerden herhangi biri doğrulanırsa trakt sonlandırılır. Bu kriterlerden en önemlisi FA değeridir. Düşük FA değerleri gri cevherin olduğu kısımlarda görüldüğü için bu durumda trakt sonlandırılır. Gri cevherin FA değerleri ortalama 0.1-0.2 arasında değişmektedir. Bu sebeple tipik FA sınır değeri 0.2'dir. Bir diğer sonlandırma kriteri de birbirini takip eden vokselin öz vektörleri arasındaki açıdır. Beyaz cevher

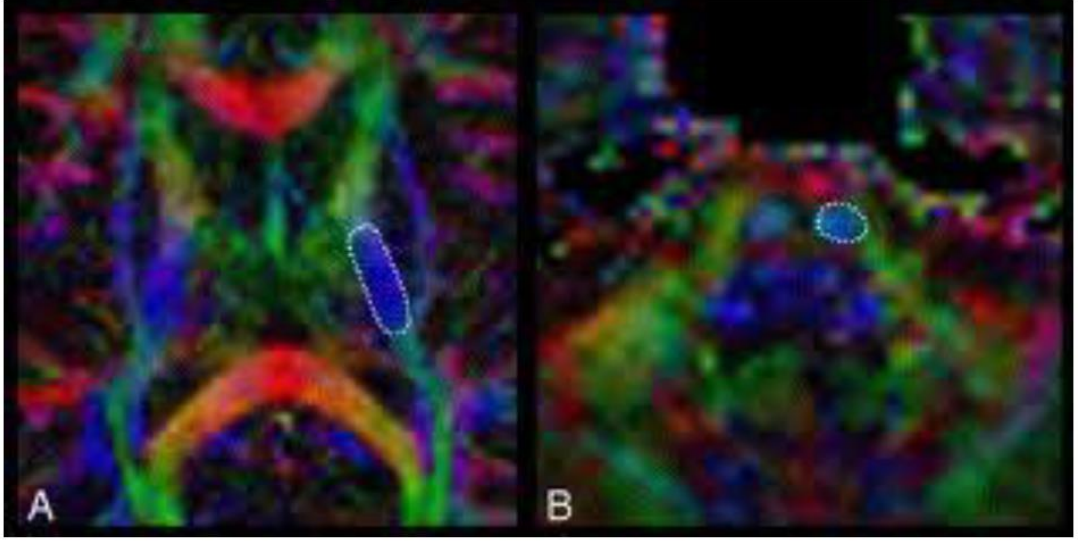
yolaklarında keskin dönüşler olmadığı için bu durumda da trakt sonlandırılmalıdır. Tipik açı sınır değeri 45 derecedir (15). Yolakların kesiştiği, ayrıldığı ya da birleştiği noktalarda traktografinin doğru yönde sürdürülmesi zorlaşmaktadır. Çünkü birçok yöne doğru uzanan yolakları barındıran bir vokselde anizotropi planar bir hal almakta ve vektör küçülmektedir. Bunların yanında bazı durumlarda kısa uzunluktaki traktların gösterilmemesi için sınır değeri belirtilip kısa traktların silinmesi sağlanabilir.

Traktografi yöntemlerinden diğeri ise daha yeni olup daha az klinik uygulama imkanı olmuştur. Bu yöntemde spinler gerçek yolak boyunca dizilimlerini sağlayacak eksternal bir manyetik alan içine yerleştirilerek sahip oldukları bağlanma enerjisi (anizotropi miktarı) miktarına göre dizilmeleri sağlanır. Bu yöntemle dallanmalar daha iyi gösterilebilir ve özgün bağlantı metriği haritaları yaratılarak yolakların sayılaştırılması sağlanabilir (40).

### **2.2.5. ROI (region of interest) Analizleri**

Difüzyon tensör görüntüleme verilerinin istatistiksel karşılaştırılmasında elle çizilen ilgi alanı yöntemi kullanılabilir. Bu alana ROI (region of interest) adı verilmektedir. ROI yöntem, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından çizilmesine dayanır. Çalışma öncesinde belli bir alan ile ilgili varsayım oluşturulmalı ve bu bölge üzerinde çalışılmalıdır. Diğer alanlar karşılaşmanın dışında bırakılmaktadır. ROI yönteminin sınırlamaları vardır. En önemlisi, alan çizimlerinin araştırmacılar arasında değişebileceği; hatta aynı araştırmacının ayrı zamanlarda alanı ayrı biçimde çizebileceğidir. Ayrıca ardışık kesitler üzerine yapılan çizimler çok zaman almakta, aynı hasta kümesinde çok sayıda alanın karşılaştırılması ya da yüksek sayıda hasta içeren kümelerde araştırma yapmak zorlaşmaktadır. Yalnızca varsayımda belirtilen bölgenin çalışılması da ROI yönteminin kısıtlamalarından biridir, bu yöntemle tüm beyin üzerinde çalışmak olası değildir.





Şekil 2.7. ROI yöntemi

### 2.3. İNSAN BEYİNİ BEYAZ CEVHER ANATOMİSİ

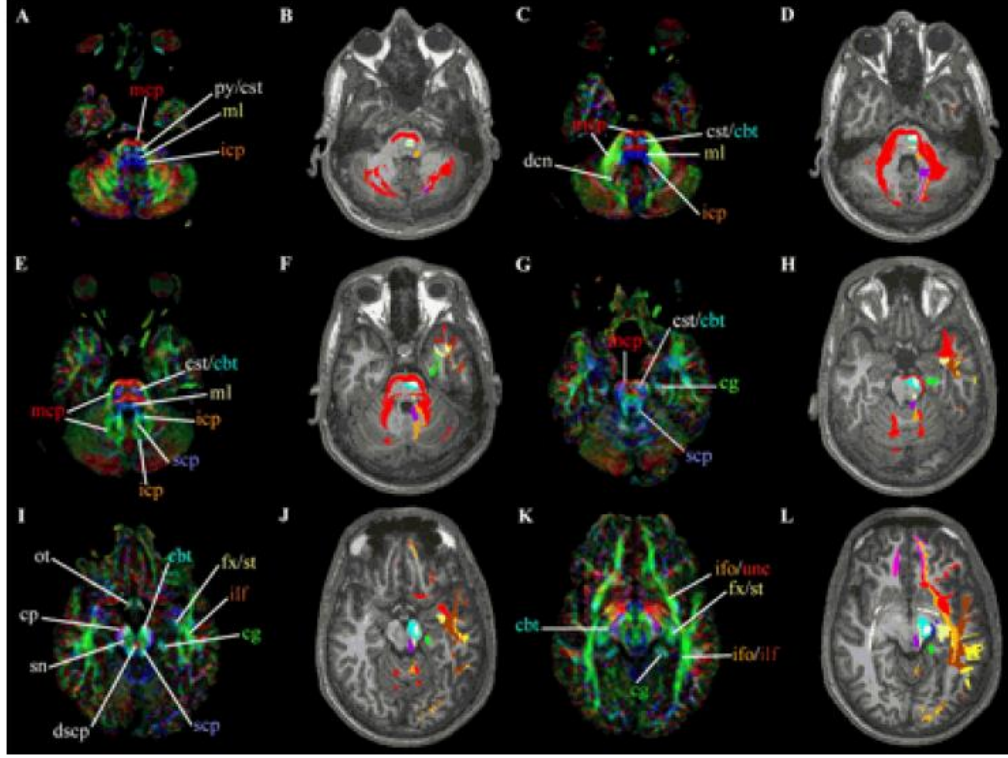
DTG insan beyninin beyaz cevherinin yapısını göstermede üstün bir yöntemdir. Konvansiyonel T1 ve T2 ağırlıklı MRG'de, beyaz cevher tüm normal insan beyni boyunca homojen görünür. DTG, beyaz cevher yolağındaki anizotropinin büyüklüğü ve beyaz cevher yolağı içerisinde liflerin oryantasyonu yolu ile beyaz cevherin farklı yollarını ayırt edebilir.

Serebral hemisferin beyaz cevher yollarını farklı 3 tür altında sınıflandırılabilir:

1- Assosiasyon lifleri: serebral kortekste aynı hemisfer içinde farklı iki kortikal bölgeyi birbirine bağlarlar. Singulum, superior ve inferior oksipitofrontal fasikulus, uncinat fasikulus, superior ve inferior longitudinal fasikulus yer alır.

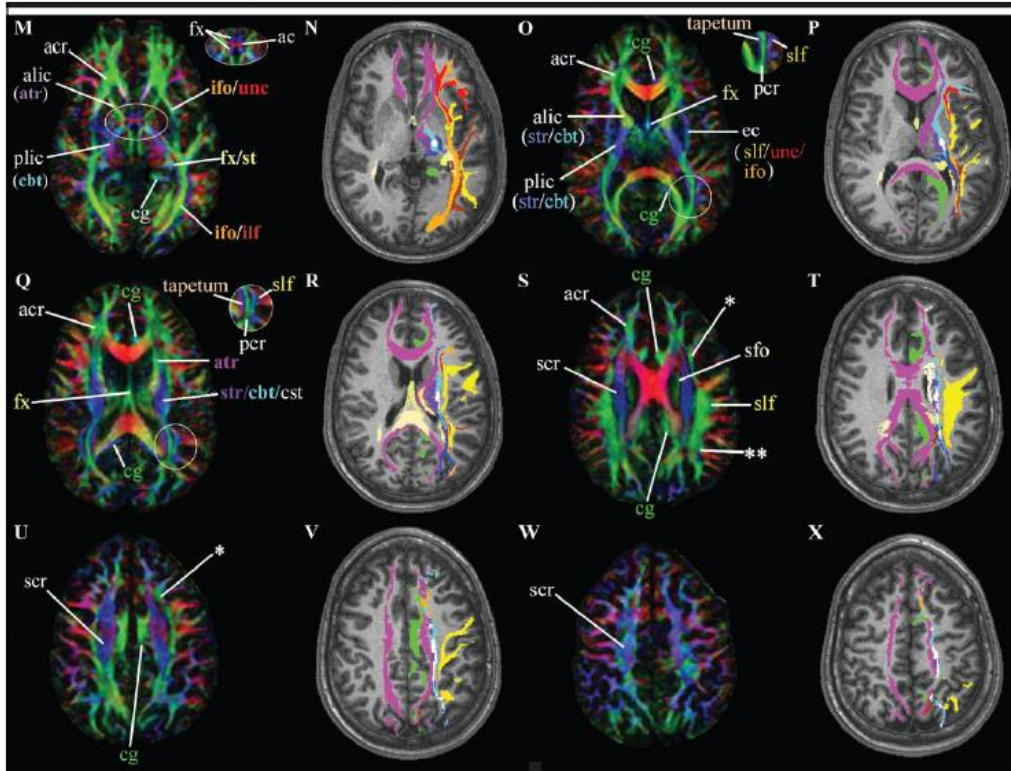
2- Projeksiyon lifleri: serebral korteksi, derin nukleus, talamus, serebellum, beyin sapı ve spinal kord gibi subkortikal yapılara bağlarlar. Hem efferent (kortikofugal), hem de afferent (kortikopedal) projeksiyon lifleri vardır. Kortikospinal, kortikobulbar, kortikopontin ve genikulokalkarin (optik radyasyo) yer alır.

3- Komissural lifler: karşılıklı hemisferlerdeki benzer kortikal alanları bağlarlar. Korus kallozum ve anterior komissur yer alır (15, 41).



Şekil 2.8. Beyaz cevher yolakları





**Şekil 2.9.** Beyaz cevher yolları

Kommisural yolların anizotropi değerleri projeksiyon yollarından, projeksiyon yolların anizotropi değerleri de assosiasyon yollarından yüksektir. Assosiasyon lifleri kategorisinde, subkortikal U lifleri olarak da bilinen, korteksin komşu bölgelerini bağlayan kısa assosiasyon liflerinin anizotropileri, geniş bandlar halinde bulunan, süperior longitudinal fasikulus ve inferior longitudinal fasikulus gibi uzun assosiasyon liflerinden daha düşüktür. Serebral korteksin gri cevherinin, ölçme sesi sınırları içerisinde, erişkinlerde sıfır anizotropiye sahip olduğu kabul edilmektedir.

## 2.4. MULTİPL SKLEROZ

### 2.4.1. Tanım

Multipl Skleroz (MS) hem gri hem de ak maddenin etkilendiği santral sinir sisteminin inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozisi ile karakterize,

farklı klinik gidiş ve nörolojik bulguların görüldüğü kronik inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıdır (42).

#### 2.4.2. Tarihçe

MS ile ilişkili olabilecek ilk vaka, 14 yüzyılda Hollanda'da yaşamış başlangıçta yürüme güçlüğü ve zamanla görme kaybı gelişen bir kadındır (43). Bununla birlikte Douglas Firth tarafından kaleme alınan 1794-1848 yılları arasında Britanya'da yaşamış olan ve 28 yaşında ilk atağını optik nörit olarak geçiren Augustus d'Este' nin hayatını anlatan Augustus'un günlüklerinde yine patolojik kanıtlar olmaksızın muhtemel bir MS hastalığı ile karşılaşılmaktadır. MS hastalığından ilk kez 1824 yılında parapleji nedenlerinin anlatıldığı spinal kord hastalıkları kitabı ile Fransız araştırmacı Charles Prosper Ollivier d'Angers söz etmiştir. 1838'de Carswell patolojik anatomi atlasında MS'te görülen değişiklikleri tarif eden bir MS olgusu sunmuştur. Carswell'inkine çok benzer şekilde kordda, beyin sapında ve serebellumda multipl gri lezyonları gösteren Jean Cruveilhier klinik olgu sunumları ile birlikte MS'in patolojisini kapsamlı bir şekilde tanımlayan ve patoloji atlasında yayınlayan ilk kişi olarak bilinmektedir. 1849 yılında klinik patoloji uzmanı olan Friedrich, klinik olarak MS tanısını ilk kez bir hastaya koymuştur. Frerichs, Valantiner, Turck, Rokitansky ve Rindfleisch takip eden yıllarda konuya önemli katkıda bulunmuş bilim insanlarıdır. Ancak MS ile anılan ilk isim Jean-Martin Charcot olmuştur. 1866 yılında Jean-Martin Charcot ve asistanı Edme Alfred Felix Vulpian, nistagmus, konuşma bozukluğu ve tremoru olan 34 genç hastanın otopsi serisinde spinal kordda, beyin sapında ve beyinde gri yama tarzı tutulumların olduğunu göstermişler ve Charcot bu lezyonları “ sclérose en plaque disseminée” (plak sklerozu) şeklinde tanımlamıştır (43). 1868 yılında Charcot MS'i bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleri ile tanımlayan ilk kişi olmuştur. Charcot, hastalığın klinik ve patolojik yönlerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu belirtmiş, hastalığın klinik spektrumunu ve histolojik görünümünü tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğunu vurgulamıştır. 1906 yılında Otto Marburg; optik disk solukluğu, abdominal

reflekslerin yokluğu, piramidal bulguların varlığından oluşan “alanda yayılım ilkesini” ortaya atmıştır.

1900’lü yılların başında hastalığın etyolojisinde spiroket, sifiliz gibi enfeksiyöz ajanların, vasküler mekanizmaların rolü araştırılmış ve tedaviye yönelik çalışmalar yapılmıştır. 1933’te Rivers, Sprint ve Berry, MS’in hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit’i (Experimental Autoimmun Encephalomyelitis, EAE) tanımlayarak MS’in immunopatogenezinin anlaşılmasında büyük katkı sağlamışlardır (44, 45, 46). 1946’da McAlpine, MS’in postenfeksiyöz immün aracılı bir reaksiyon olduğunu belirtmiştir. 1948’ de Evlin Kabat, SSS’deki inflamasyonunun belirteci ve günümüzde halen geçerli olan “MS, SSS’nin otoimmün bir hastalığıdır” hipotezinin en önemli göstergelerinden olan oligoklonal immünglobulinlerin (OKB) MS hastalarının BOS’larında arttığını göstermiştir. 1954 yılında Allison ve Millar, hastalığın tekrarlayan özelliği (“dissemination in time”) ile birlikte birkaç bölgeye ait nörolojik bulgularla (“dissemination in space”) ortaya çıkışına zayıf bir vurgu yapan; erken olgular, muhtemel (probable) olgular ve olası (probably) olgular şeklinde 3 başlıktan oluşan bir tanı şeması oluşturmuştur. 1965 yılında Brodman ve arkadaşları BOS bulgularını tanı şemasına katmıştır. MS tanı kriterleri ilk olarak 1965’te Schumacher tarafından oluşturulmuş ve burada sadece klinik kesin MS tanımlanmıştır. Daha sonra Helmunt Bauer, Schumacher tanı kriterlerini modifiye ederek BOS’ta OKB pozitifliğini laboratuvar destek kriterlere eklemiştir. Takiben bu kriterler Poser ve Mc Donald tarafından düzenlenmiştir. Günümüzde 2010 revize Mc Donald kriterleri kullanılmaktadır.

1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş olup 1980’li yıllarda da immünosupresif ajanlar MS hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İmmunomodülatuar ajanların kullanımı 1980’li yıllarda interferon betanın (IFN- $\beta$ ) MS hastalarında etkin olduğu gösterilmesi ile başlamıştır (47). Günümüzde MS hastalığının tedavisinde kullanılan birçok ajan mevcuttur.

1981’ de Young, MS tanısında MRG’nin etkin olduğunu, Grossman ise bazı plakların gadolinyum-DTPA ajanını tuttuğunu, bazılarının ise tutmadığını göstererek günümüzde MRG’nin MS tanısı, takibi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde efektif olarak kullanılmasını sağlamışlardır (48, 49).

### 2.4.3. Epidemiyoloji

17-65 yaş arasındaki popülasyonda MS'ten etkilenen birey sayısının yaklaşık 1.000.000 civarında olduğu ve 2013 Uluslararası MS Federasyonu'nun verileri göz önüne alınarak dünyadaki MS hastası sayısının 2.300.000 civarında olduğu düşünülmektedir (50). Hastalık coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte prevalansı yaklaşık olarak 33/100.000, insidansı ise 12/100.000'dir (51).

MS'te başlangıç yaşı hastaların 2/3'ünde 20-40 yaş arasında olup erkek/kadın oranı 2-3/1'dir. Kadınlarda başlangıç yaşı 5 yıl daha erkendir. On yaşından önce ve 50 yaşından sonra prevalans azalmakla birlikte 60 yaşından sonra tanı alan vakalar da mevcuttur. Erken başlangıçlı MS olguları tüm MS olgularının %5'i olup 16 yaşından önce başlangıç gösteren vakalar için kullanılmaktadır. Pediatrik MS için ortalama başlangıç yaşı 10-13 arasındadır (52).

Prevalans çalışmalarında, enlem MS prevalansını belirleyen bağımsız bir değişken olarak saptanmış ve prevalansın her iki yarım kürede 65°'ye kadar enlem derecesi ile paralel bir artış gösterdiği gözlenmiş olup 65° enlemden sonra ise oranlar düşmektedir. Hastalık ekvator kuşağında hemen hemen hiç görülmemektedir. MS için başlıca yüksek riskli bölgeler; Avrupa, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) kuzeyi, Yeni Zelanda, Güney Avustralya'dır. Bu bölgelerde prevalans 30/100.000'inin üzerinde olmakla birlikte en yüksek prevalans 250/100.000 ile Orkney adalarındadır (53). Orta riskli ülkeler 15-25/100.000 prevalansa sahip olan Avustralya, ABD'nin güneyi, Kuzey İskandinavya, Güneybatı Norveç, Ukrayna ve Güney Afrika'dır. Asya ve Afrika'nın geri kalan bölgeleri, Venezuela, Kolombiya, Meksika düşük riskli bölgeler olup prevalans 5/100.000'inin altındadır (54).

Edirne'de yapılan bir çalışmada MS prevalansı 34/100.000 saptanmakla birlikte hala ülkemizde hastalık prevalansı ve insidansına ilişkin ayrıntılı bir çalışma bulunmamaktadır (55).

Enlemden bağımsız olarak ırk ve etnik gruplar arasında MS prevalansı açısından farklılıklar mevcuttur. MS beyaz ırkta daha sık görülürken, siyah ırkta ve Asyalılarda daha az saptanmıştır. Yine ırkla ilişkili olarak, klinik prezentasyonda farklılıklar gösterilmiştir. Örneğin Japonlarda optik sinir ve spinal kord tutulumu daha fazla görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda 15 yaşından önce yüksek prevalansa sahip bölgeden düşük prevalansa sahip bölgeye göç edenlerde 15 yaşından sonra göç edenlere göre MS riskinin belirgin olarak düştüğü saptanmıştır. Bu durum MS etyolojisinde genetik etkenler sabit iken yaşamın erken döneminde bir takım çevresel etmenlerin veya enfeksiyöz ajanlarının da rol alabileceğini göstermiştir (54).

#### 2.4.4. Etiyoloji

MS'in etiolojisi birçok çalışmaya rağmen hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin ve viral enfeksiyonların etkisiyle meydana gelen SSS'nin otoimmün bir hastalığı olarak kabul edilmektedir (46, 55, 56).

Çalışmalarda MS'li olguların birinci derece akrabalarında MS gelişme riski %2-4 iken ikinci derece akrabalarında bu oran %1.5-2.5 arasındadır. Yine Monozigot ikizlerde konkordans %25-30 iken dizigot ikizlerde ise %3-5'dir. Yine MS'in kuzey Avrupalılarda aynı bölgedeki yerel topluluklara göre daha fazla görülmesi, yanısıra ailesel kümelenmenin olması MS'in genetik bir temelinde olduğunu göstergesidir.

Yabancı bir proteinin antijen olarak tanınabilmesi için antijen sunan hücreler tarafından peptitlerine ayrıldıktan sonra yüzeyinde insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen-HLA) moleküllerini içeren major doku uygunluk kompleksleri (Major histocompatibility complex-MHC) aracılığı ile T hücre yüzeyinde bulunan T hücre reseptörü (TCR) moleküllerine sunulması gerekmektedir. MHC Class II molekülleri 3 bölgeden oluşmakta olup bunlardan Class II bölgesi kromozom 6p21 tarafından kodlanan HLA DQ, DR, DP yapılarından oluşmaktadır. MHC Class II yüzeyindeki peptit yapısındaki antijen T lenfosit yüzeyinde bulunan  $\alpha\beta$  ve  $\gamma\delta$  yapısında TCR reseptörüne sunulmaktadır. Dolaşımda  $\alpha\beta$  T lenfositler daha fazla bulunmaktadır. Peptit yapısındaki antijenin sunulmasında görev alan bu yapılardan herhangi birini kodlayan genlerdeki mutasyonlar MS başta olmak üzere birçok otoimmün hastalığın oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Genetik çalışmalar MS ile ilişkili genlerin 6. kromozomun kısa kolunda bulunan HLA DR ve HLA DQ lokuslarına yakın bir konumda yerleştiklerini ve 6p21 kromozomundaki HLA-

DRB1\*1501 ile HLA-DQB1\*0602 haplotiplerinin MS için en güçlü yatkinlık oluşturan genler olduğunu göstermiştir. HLA-DRB1\*1501'den sonra kromozom 5p13 üzerinde yerleşen IL7A (interlökin 7A) ile IL2A lokuslarının da MS ile güçlü ilişkisi saptanmıştır. HLA-A\*0201 ise MS riskini azaltmaktadır. Türkiye'de en sık rastlanan MS ile ilişkili alleller HLA-DRB1\*1501, HLA-DQA1\*0102 ve HLA-DQB1\*0602' dir (57).

HLA yatkinlık genleri dışında ırk, infeksiyonlar, D vitamini, güneş ışınları, sigara ve diyet de MS etyolojisinde rol alan önemli etkenlerdir.

MS oluşumu ile ilgili hipotezlerden ilki genetik olarak yatkin bir bireyin prepubertal dönemde spesifik ya da nonspesifik bir ajanla karşılaşması sonucu immün yanıtın tetiklenmesi ve takiben yıllar sonra yeni bir infeksiyonun bu otoimmüniteyi aktive ederek SSS'de myelin proteinleri olan Myelin Basic Protein (MBP), Myelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG), Myelin-ilişkili Glikoprotein (MAG), Proteolipid Protein (PLP) başta olmak üzere birçok self antijeni hedef alan spesifik otoimmün demiyelinizan bir hastalığı ortaya çıkarmasıdır. Bir diğer hipotez ise persistan viral bir infeksiyonun ara ara aktive olarak SSS'de demiyelinizasyon atakları ile giden T hücre aracılı immün yanıtı neden olmasıdır. Etiyolojide bir çok viral ajan suçlanmasına rağmen (HHV6, EBV, CMV, VZV, HSV) MS'in bir tek Epstein-Barr virus (EBV) ile anlamlı bir ilişkisi saptanmıştır. Wagner ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada EBV maruziyeti ile ilişkili pozitif serolojisi olan ve sigara içen bireylerde doğulan bölge ve etnik kökenden bağımsız olarak MS gelişme riskinde artış saptanmıştır. Çocukluk, ergen, erişkin dönemde EBV infeksiyonu geçiren bireylerde MS gelişme riski 2-3 kat fazla iken bu durum EBV infeksiyonu geçirmeyenlerde ise çok düşük bulunmuştur. Yine yapılan bir çalışmada MS hastalarının serum ve BOS'unda Anti-EBNA, EBNA1, EBNA2 antikörlerinin sağlıklı gruba göre 4 kat yüksek saptanması EBV'nin MS ile yakından ilişkisini gözler önüne sermektedir. Anti-EBNA 1 antikörünün varlığı HLA-DRB1\*1501'den bağımsız olarak MS gelişimi için risk faktörü olmakla birlikte HLA-DRB1\*1501 pozitif kadın hastalarda Anti-EBNA 1 antikör varlığı MS gelişim riskini 9 kat artırmaktadır (57).

Makrofaj, monosit, dentritik hücre, T ve B hücrelerin yüzeyinde D3 vitaminin aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D3'e ait reseptörler bulunur. Güneş ışığına

maruziyetin yetersiz olması, D vitamini üretiminin azalmasına neden olur ki immün sistem regülasyonu için kritik dönem olan perinatal dönemdeki D vitamin azlığı ileri dönemlerde başta otoimmün hastalıklar olmak üzere immün sistem ile ilişkili birçok hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Yine özellikle yaşamın erken dönemlerinde saptanan D vitamin eksikliğinin birçok otoimmün hastalık ve infeksiyon ile ilişkisi bulunmuştur. Sonuç olarak, güneş ışığı ve diyet ile alınan Vitamin D3'ün (25 hidroksivitamin D) MS gelişimini ve ataklarını azalttığı gösterilmiştir (57).

#### 2.4.5. İmmunopatogenez

Adaptif immünitinin elemanlarından olan T hücreleri iki alt gruba ayrılır. Bunlardan ilki olan  $\alpha\beta$  T lenfositler; yardımcı (CD4+), sitotoksik (CD8+) ve düzenleyici (genellikle CD4+, CD25+/ Treg) T hücrelerden meydana gelir. Bir diğer grup ise  $\gamma\delta$  T lenfositlerdir. CD4+ T lenfositler MHC Class II molekülleri tarafından sunulan ekzojen antijenlere karşı yanıt oluştururken, CD8+ T lenfositler ise MHC Class I molekülleri tarafından sunulan endojen antijenler tarafından aktive olurlar. MHC kompleksi trimoleküler bir yapıda olup T hücre reseptörü, MHC molekülü ve sunulan antijeni içerir. MHC aracılı etkileşimde olaya katkıda bulunan kostimülatörler olup MS de plaklarda görülen başlıca kostimülatörler CD40 ve B7-2 iken bunlar ile karşılıklı reseptör düzeyinde etkileşim gösteren T hücre yüzeyindeki reseptörler ise CD40L ve B7-1'dir

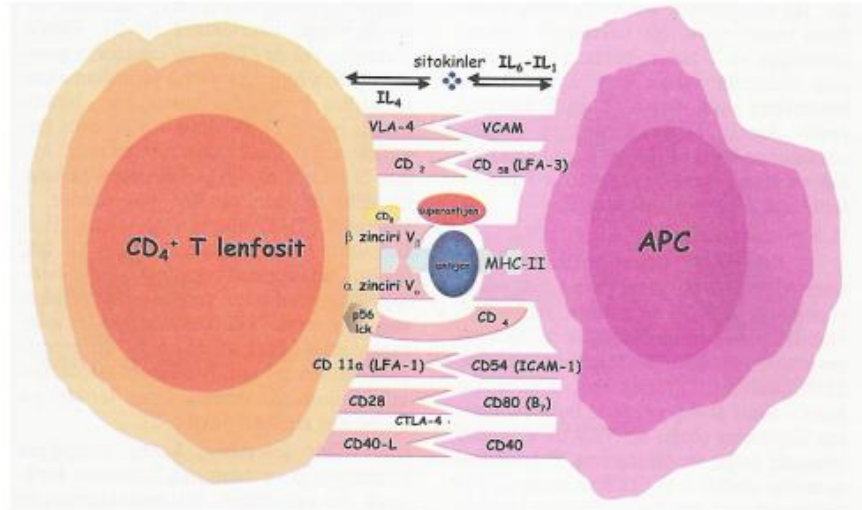
Naif CD4+ T hücreleri antijen sunan hücreler (APC) ile aktive olduktan sonra ortamda IL-12 varlığında T helper 1'e (TH1), IL-4 varlığında T helper 2'ye (TH2) ve IL-6 veya IL-21 ile TGF- $\beta$  varlığında T helper 17' ye (TH17) farklılaşırlar

TH1 hücreler proinflamatuvar etkiye sahip olan IL-1, IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  gibi sitokinlerin salınımına neden olurken, TH2 hücreleri ise, IL-3, IL-4, IL-5, IL 10, IL-13, IL-16 ve TGF- $\beta$  gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. Hücre dışı bakteri ve mantar infeksiyonlarına karşı koruyucu görevi olan TH17 lenfositler ise IL-17 A, IL-21, IL-22, IL-2, IL-6, IL-9, TNF- $\alpha$ , GM-CSF ve granzim üretirler.

Ortamda IFN- $\gamma$  varlığında TH1 yanıtı artarken TH2 yanıtı baskılanır ve denge proinflamatuvar tarafa doğru kayar, IL-4, IL-10 varlığında ise TH2 yanıtı artarken, TH1 yanıtı baskılanır ve denge antiinflamatuvar tarafa doğru kayar. Ortamda IFN- $\gamma$  (interferon-gama) ve IL-4'ün birlikte varlığında ise CD4+ T lenfositlerin diferansiasyonu ve klonal ekspansiyonu inhibe olur.

CD4+ T hücreler humoral ve hücrel immün yanıtın gelişiminden, CD8+ T hücreler enfekte hücrelerin ve tümörlerin öldürülmesinden, Treg hücreler ise diğer T hücre yanıtlarının düzenlenerek self toleransın sürdürülmesinden sorumludurlar.

MS; periferik lenf nodlarında MBP, MOG, MAG, PLP gibi bir SSS otoantijenine ait spesifik reseptör içeren naif CD4+ T lenfositlerinin, APC tarafından sunulan ve otoantijene moleküler olarak benzeyen virusa ait bir antijen, enfeksiyöz ajan veya çevresel uyarıcıların etkisi ile veya SSS antijenlerinin direne olduğu servikal lenf nodları vasıtasıyla direkt olarak myelinin kendisi ile maruziyeti sonucu aktive olup SSS'e girebilen TH1 hücrelerine dönüşerek yol açtığı otoimmün demiyelinizan bir hastalıktır. MS patofizyolojisinde TH1 hücrelerin yanı sıra TH17 başta olmak üzere diğer T lenfosit alt grupları da rol oynar (57).



**Şekil 2.10.** Multipl Skleroz İmmünopatogenezi

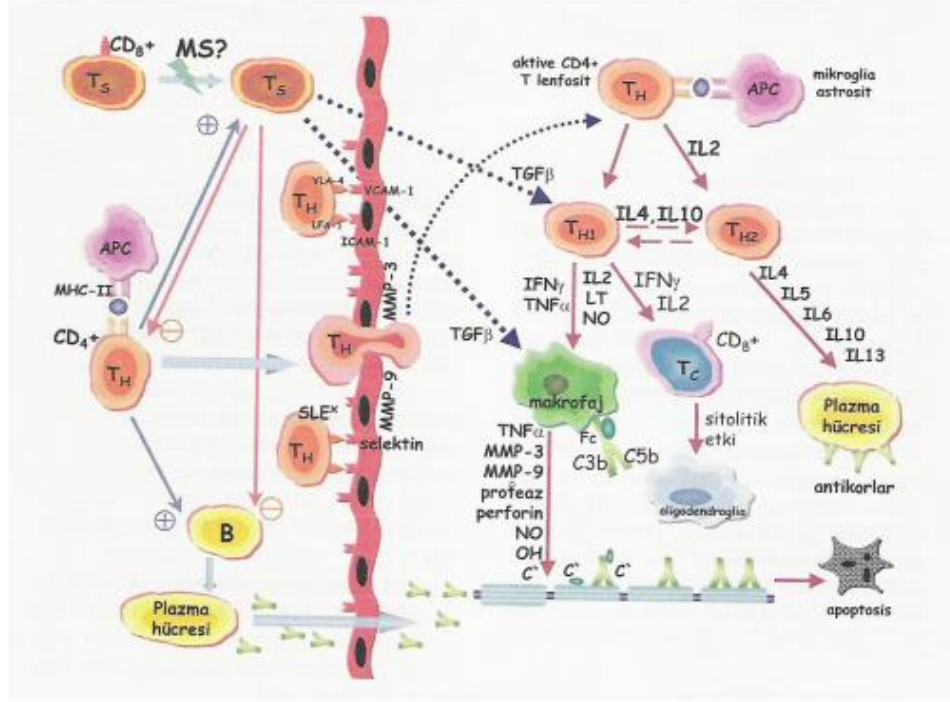


Aktive olan T hücreleri salgıladıkları mediatörlerin etkisi ile kan beyin bariyerinde (KBB) yer alan SSS endotel hücresinde ICAM-1, ICAM-2, VCAM, E-, L-,P-selektin,  $\alpha$ 4 integrin (VLA-4) gibi adhezyon moleküllerin belirmesine neden olur. Bu adhezyon molekülleri T hücrelerin yüzeyindeki integrinler ile etkileşir ve KBB’de yer alan endoteli geçen başta TH1 ve TH17 olmak üzere aktive T lenfositler, KBB komponenti olan ve endotel altında yer alan bazal membranı geçmek için matriks metalloproteinazları (MMP-3 ve MMP-9) salgırlar. Böylece KBB bozulur ve bu da periferden SSS’e aktive T lenfositlerin akışını kolaylaştırır. KBB harabiyeti yanı sıra MMP’lar proinflamatuvar sitokin artışı, ekstraselüler matriks proteinlerinin harabiyeti ve direkt miyelin hasarından da sorumludurlar. MS tedavisinde kullanılan beta interferonlar MMP-9’u inhibe ederek T lenfositlerin SSS’ye akışını ve sitokin salınımını azaltırlar.

SSS’e geçen aktive TH1 hücreleri SSS’de perivasküler alanda bulunan monosit, mikroglia, makrofaj, parankimal lenfositler, astrositler gibi APC’ler ile etkileşirler. TH1 hücreleri salgıladıkları proinflamatuvar mediatörler vasıtası ile makrofaj ve mikroglia aktivasyonundan (hücresele immünite), TH2 hücreleri B hücre aktivasyonu (humoral immünite), antikor üretimi ve antikor aracılı hücresele sitotoksiteden sorumludur. TH17’nin salgıladığı IL-9 yine TH17’den IL-17 salınımını artırmanın yanı sıra astrositlerden CCL20 kemokinin salgılanmasını da artırarak TH17’nin SSS’ne göçünü kolaylaştırır. IL-17 makrofaj ve mikroglia aktivasyonundan sorumludur. Yine aktive dentritik hücrelerden eksprese edilen IL-23 ve IL-1, TH17’den GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) salınımına bu da yüzeyinde GM-CSF reseptörü olan astrosit ve mikrogliaların inflamasyon alanına göçüne neden olur. TH17’den salınan sitokinler, nitrik oksit ve granzim KBB’ni bozarlar.

Spesifik miyelin antijenlerine reaktif CD8+ T lenfositler, MHC Class I eksprese eden oligodendrositler üzerinde sitotoksik etkiye sahip olmakla birlikte bu lenfositlerin MS patogenezindeki rolleri net değildir. Yapılan çalışmalarda erken dönem aktif plaklarda CD8+ T lenfosit miktarının aksonal hasar ile korele olduğu gösterilmiştir.

Aktive mikroglia ve makrofajlar ise hücresele sitotoksiteden sorumludurlar ve oligodendrosit hasarına yol açarlar.



Şekil 2.11. Multipl Skleroz İmmünopatogenezi

TH2'ler aracılığı ile periferik lenf nodlarında meydana gelen B hücre yanıtının ürünleri olan antikorlar SSS'de opsonin görevi görerek Fc reseptör aracılı fagositoz, sitotoksisite ve demiyelinizasyona neden olurlar. Aktif hümmoral immüntenin en büyük kanıtı intratekal immünglobulin sentezinin olması (IgG indeksi>0,7) ve BOS'ta oligoklonal immünglobulinlerin varlığıdır. Bu immünglobulinler periferik dolaşımında bulunmazlar.

MS hastalığının aktivasyon dönemlerinde IL6, TGF-β ile birlikte TH17 düzeyinde artışa neden olurken self toleransın sürdürülmesinde önemli fonksiyonları olan Treg düzeyinde azalmaya, sonuç olarak dengenin otoimmün hastalık yönüne kaymasına neden olur. Treg'ler özellikle hastalığın remisyon dönemlerinde artmış olarak saptanmaktadır. NK'ler, Treg'ler gibi MS'te regülatör rol oynarlar (57).

#### 2.4.6. Histopatoloji

MS aksonların göreceli olarak korunduğu belli bir bölgede inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon, reaktif astrogliazis ile giden bir hastalıktır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özürllülüğe yol açan akson hasarı hastalığın başlangıcındaki inflamatuvar demiyelinizasyon aşamasında dahi saptanmıştır. MS'in primer patolojik yansıması olan oligodendrosit yıkımına bağlı veya direkt olarak oluşan miyelin hasarı, internodal alandaki izolasyonu kaldırarak buradaki 4-aminopiridine duyarlı hızlı potasyum kanallarının açığa çıkmasına ve hiperpolarizasyona sekonder akson boyunca ilerleyen saltatory akımı kesintiye uğratan ileti bloklarına yol açar. Bir veya iki internodal yoldan oluşan kısa segmenter demiyelinizasyon, iletim için yüksek faktörünün olması nedeni ile kritik değildir ancak daha uzun segmenter demiyelinizasyon akımı kesintiye uğratar. Refraktör periyodu uzayan demiyelinize akson, ileti bloğuna katkıda bulunur. Bu da demiyelinizasyon alanının ortaya çıktığı bölge ile ilişkili olarak hastada değişik klinik bulgulara yol açar. Parsiyel demiyelinizasyon durumlarında ise egzersiz, metabolik değişiklikler veya vücut sıcaklığındaki 0.5 °C 'lik artış gibi fizyolojik değişiklikler nedeni ile güvenlik sınırının düşmesi sonucu kısa süreli (24 saati aşmayan) bulanık görme (Uhthoff fenomeni), ekstremitelerde pareteziler ve güç kayıpları gibi MS'in negatif semptomları meydana gelebilir. Yine spinal kordda yer alan bir plağın mekanik olarak uyarılması sonucu ortaya çıkan Lhermitte bulgusu (sırtta elektrik çarpar tarzda ağrı) da MS'in paroksizmal bulgularından olup demiyelinizasyonun bir göstergesidir. Erken dönemde iletinin düzelmesi plak çevresinde sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerinin neden olduğu ödemin çözülmesi, pH değişikliklerinin düzelmesi veya selüler agregatların azalmasına bağlı iken bu durum yapısaldan öte fonksiyonel bir ileti bloğunun göstergesidir.

Aktif inflamatuvar dönemde özellikle makrofajlardan ve mikroglialardan salınan proteolitik enzimler, sitokinler, nitrik oksit, serbest oksijen radikalleri hastalık progresyonunda primer role sahip olan aksonal hasara neden olurlar. Hastalığın inaktif döneminde ise lezyonlarda var olan aksonal transeksiyon normal görünümlü beyaz cevherde (NGBC), Wallerian dejenerasyon ile aksonal hasara ve

hastalığın progresyonuna neden olur. İrreversibl kötüleşme ile prezente olan aksonal hasar sadece lezyon sahasında olmayıp aynı zamanda normal görünümlü ak madde de saptanmıştır.

MS'e özgü olan plakların en sık görüldüğü yerler; periventriküler alanlar, optik sinir, dördüncü ventrikül tabanı, beyin sapı, serebellum, derin ak madde ve spinal korddur.

MS'te beynin makroskopik incelemesinde değişik derecelerde atrofi gözlenirken, aktif lezyonlar beyazımsı sarı veya pembe, kronik plaklar ise translüsen veya mavi-gri renkte görülmektedir.

Aktif plaklarda perivasküler alanda T lenfositler, monositler mevcut iken MHC Class II eksprese eden miyelin fagosite eden lipid yüklü makrofajlar lezyon alanında diffüz olarak saptanmaktadır. Miyelin kaybı, parankimal ödem, değişen oranlarda oligodendrosit kaybı, aksonal hasarlanma ve gliozisten sorumlu hipertrofik astrositler aktif plaklarda görülmekle birlikte yoğun gliozis aktif plaklarda görülmez (57).

Lucchinetti ve ark. aktif lezyonları 4 alt gruba ayırmışlardır (58).

Patern 1: Olguların %15'inde görülen bu paternde, sınırları keskin olan lezyonun merkezinde küçük ven veya venül mevcuttur. T hücrelerin ve makrofajların rol aldığı bu paternde oligodendrosit hasarı olmaksızın tüm miyelin proteinleri aktive makrofajların toksik ürünlerine bağlı olarak yıkılır. Makrofaj ilişkili bu demiyelinizasyonda immünglobulin veya kompleman depolanması olmayıp hızlı ve tama yakın bir remiyelinizasyon sağlanır. Remiyelinizasyonun göstergesi olan gölge (Shadow) plaklar bu paternde sıkça gözlenir. RRMS olgularının çoğu bu paterne sahiptir.

Patern 2: Olguların %58'inde görülür. Patern 1 den farklı olarak lezyon içinde plazma hücreleri ve buna bağlı immünglobulin birikimi ve kompleman aktivasyonu gözlenir. Miyelin üzerinde antikor ve kompleman birikimi olayın antikor/kompleman aracılı demiyelinizasyon olduğunun göstergesidir. Aksonal hasarlanma görece azdır. Astrositler üzerindeki aquaporin-4 kanallarına yönelik antikorların sebep olduğu antikor aracılı demiyelinizasyon olan Nöromiyelitis Optica bu paterne iyi bir örnek olmakla birlikte bazı RRMS'li olgularda görülen bu patern için spesifik bir antijen saptanamamıştır.

Patern 3: Lezyon sınırlarının silik, perivenöz olmayan bu tipte T lenfosit, makrofaj ve aktive mikrogliaların neden olduğu bir inflamasyon ve oligodendrosit apoptozisi mevcuttur. Olguların %26'sında görülmektedir. MAG periaksomal miyelinin en iç katmanında olup oluşan metabolik stress nedeniyle oligodendrositin? en distal parçalarını destekleyemez. Bu nedenle distal dying-back oligodentrogliopatiye sekonder MAG (myelin ilişkili glikoprotein) başta olmak üzere PLP ve MBP gibi spesifik miyelin proteinlerinin kaybı görülür. İmmünglobulin ve kompleman depolanması yoktur. Tromboze venüllerin eşlik ettiği bu paternde hipoksi ile indüklenen faktörün (HIF-1alfa) ekspresyonu artmıştır ve bu durum olayı agra ve eder. Hem aksomal hasar hem de demiyelinizasyon mevcuttur. Remiyelinizasyon inaktif plak merkezinde oligodendrositlerin yokluğu nedeniyle gözlenmez.

Patern 4: Makrofaj, aktive mikroglia ve T lenfositler inflamasyon alanında yoğun olarak bulunur. İmmünglobulin ve kompleman birikimi gözlenmez. Primer oligodendrosit dejenerasyonunun olduğu bu paternde hem aktif hem de inaktif alanda tama yakın oligodendrosit kaybı vardır. Bununla paralel olarak periplak ak maddede demiyelinizasyon mevcuttur. Remiyelinizasyon ağır oligodendrosit hasarına bağlı görülmez. PPMS olgularının çoğu bu paterne sahip olmakla birlikte tüm MS olgularının %1'inde bu patern saptanır.

Kronik plaklar yoğun miyelin, nöron kaybı ve gliozise bağlı hiposelüler yapıda olup translüsen veya mavi-gri renkte görülmektedir. Lezyonun en dışında makrofaj, mikroglia ve reaktif astrositlerin neden olduğu inflamasyon ve bu bölgede belirgin tüm lezyonda da olabilen remiyelinizasyonun görüldüğü tipe, kronik aktif plaklar denir. İnflamasyon ve total oligodendrosit kaybına bağlı remiyelinizasyonun olmadığı plaklar ise kronik inaktif plaklar olarak değerlendirilir. Kronik plaklarda gliozis belirgindir.

Lezyon dışındaki normal görünümlü ak maddede de inflamasyon ve gliozis saptanmıştır. Kortikal lezyonların yaygınlığı ile bu durum korelasyon göstermektedir. Bu durum PPMS olgularında daha belirgindir.

Her ne kadar MS ak madde tutulumu ile giden bir hastalık olarak bilinse de hastalığın erken dönemlerinde talamus, nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, hipokampus başta olmak üzere kortikal ve subkortikal gri maddede tutulum

saptanmıştır ve bu tutulum kognitif yıkım ve fiziksel özürllülük ile korelasyon göstermektedir (59).

Peterson ve arkadaşları gri madde lezyonlarını sırası ile lökokortikal, intrakortikal, subpial intrakortikal, tüm korteksi tutan lezyonlar olarak sınıflandırmıştır. Bu lezyonlar ak madde lezyonlarına benzer şekilde oligodendrosit kaybı, miyelin ve akson hasarını içermektedir. Bu lezyonlardaki hücre profili ak madde lezyonlarındakine benzemekte ancak inflamasyon ve gliosis ak madde lezyonlarına göre daha az, remiyelinizasyon ise daha fazla olmaktadır (60).

## **2.4.7. Klinik Alt Tipleri**

### **2.4.7.1. Radyolojik İzole Sendrom (RİS):**

Hastalık semptom ve bulgusu olmaksızın baş ağrısı gibi sebeplerle çekilen kranyal MRG'lerde mekanda yayılım özellikleri gösteren, korpus kallosum tutulumu olan veya olmayan, ovoid, iyi sınırlı, 3 mm'den büyük, T2 görüntülemeye hiperintens, homojen MS'i telkin eden beyaz cevher lezyonları olan hastalardaki durum RİS olarak adlandırılır. Yapılan bir çalışmada RİS tanısı alan olgulara 5 yıl sonra MS tanısı konma oranı %34 olarak saptanmakla birlikte bu olguların %9.6'sı da primer progresif MS (PPMS) tanısı almıştır (61). RİS'den klinik izole sendroma (KİS) dönüş için geçen süre ise ortalama 2,3 yıldır. RİS'li olgularda servikal spinal lezyonların varlığı, infratentoryal lezyonların varlığı, lezyon sayısının fazla olması, patolojik görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), genç yaş, bazı çalışmalarda erkek cinsiyet, oligoklonal bant pozitifliği ve/veya patolojik IgG indeksi (ilk MRG incelemesinde >9 T2 lezyon ile birlikte), ilk MRG'de gadolinium tutan (Gd +) lezyon varlığı MS'e dönüş riskini artırmaktadır (61). Özellikle bu parametreler arasından asemptomatik spinal kord lezyonlarının varlığı KİS veya progresif MS'e dönüşüm açısından yüksek sensitivite, spesifite ve pozitif prediktif değere sahiptir (62). Yapılan bir çalışmada MS'e dönüşen RİS olgularında BOS IL8 düzeyi daha yüksek bulunmuş olup IL8 düzeyi yüksek olan RİS olgularının MS'e dönüşüm süresi daha kısa olarak saptanmıştır (63). Sağlıklı bireylere kıyasla RİS'li olgularda talamik

volümde azalma ve kortikal incelme belirgin olarak saptanmıştır (64). RİS olgularının %40'ında kortikal lezyon mevcut olup özellikle oligoklonal bant pozitifliği ve servikal spinal lezyonu olanlarda ise bu oran daha fazla saptanmıştır (65). Yine kortikal lezyonlar özellikle frontotemporal bölgede fazla olarak bulunmuştur. RİS olgularında sağlıklı bireylere göre hafif-orta derecede dikkat eksikliği, yürütücü fonksiyonlarda bozulma ve kognitif testlerde bozulma saptanmakla birlikte özellikle kortikal volümü daha düşük olan olgularda belirgin kognitif bozukluk görülmüştür (65).

#### **2.4.7.2. Klinik İzole Sendrom (KİS):**

Zamanda ve/veya mekanda yayılım kriterlerini karşılamayan santral sinir sisteminin bir veya birden fazla bölgesinde inflamasyon ve demiyelinizasyon sonucu ortaya çıkan, 24 saatten uzun süreli nörolojik defisit ile karakterize tek bir atak öyküsü bulunan hastalar KİS olarak tanımlanmıştır. Bu ilk klinik atak monosemptomatik olabileceği gibi polisemptomatik de olabilir. Özellikle monofazik polisemptomatik olgular Akut Demiyelinizan Ensefalomyelit (ADEM) ile karışabilir. MS olgularının %85'i KİS ile başvurmakla birlikte bu olguların %50-80'inde kranial MRG patolojik olarak saptanmıştır. KİS olgularının en sık başvuru sebepleri arasında optik nörit, beyin sapı ve/veya serebellum tutulumu ve spinal kordun parsiyel etkilenmesi yer alır. MS için tipik izole optik nörit atağında unilateral vizüel kayıp, ağrı, rölatif afferent pupil defekti, hafif disk ödemi gibi bulgular saptanır iken görme kaybı 2 haftadan uzun sürmekle birlikte progresyon göstermez. Yine tipik izole beyin sapı ve serebellum tutulumunda internükleer oftalmopleji, altıncı kranial sinir paralizisi, trigeminal duysal tutulum, vertigo, işitme kaybı gibi bulgular görülebilir. İzole spinal kord sendromunda ise subakut seyirli parsiyel miyelit, Brown-squard sendromu, ekstremitelerde izole duysal belirtiler, Lhermitte belirtisi saptanabilir.

KİS olguları kendi içinde 5 alt tipe incelenebilir:

Tip 1: Klinik monofokal, en az 1 asemptomatik MRG lezyonu mevcut.

Tip 2: Klinik multifokal, en az 1 asemptomatik MRG lezyonu mevcut.

Tip 3: Klinik monofokal, MRG normal olabilir.

Tip 4: Klinik multifokal, MRG normal olabilir.

Tip 5: Demiyelinizan hastalık düşündürecek klinik yok, MRG düşündürebilir.

Özellikle Tip 1 ve 2'nin MS'e dönüşme riski yüksek olup MRG negatif olan veya mekanda yayılım kriterlerini karşılamayan bireylerde ileri dönemde MS gelişim riskini daha iyi değerlendirmek için BOS'da OKB'ye bakılabilir. KİS'li olguların BOS'larında %60-70 oranında OKB pozitifdir. Eğer BOS ve MRG negatif ise 5 yıl içinde MS gelişim riski %30 iken, bu parametrelerden birinin pozitif olması durumunda bu oran %50'ye ikisinin de pozitif olmasında ise %80'e çıkmaktadır (66). İzole optik nörit ile başvuran olguların MS'e dönüşme riski daha az olmakla birlikte servikal spinal yükü fazla olanlarda ise bu risk daha fazladır. KİS'li olgular üzerinde yapılan çalışmalarda bu olguların ikinci atağı geçirme süresinin ortalama 2 yıl olduğu saptanmıştır.

MS'in klinik seyri değişkendir. Hastaların birçoğu tamamen iyileşebilen veya sekel kalabilen atak ve iyileşme dönemleri ile giderken bazıları da ciddi nörolojik defisitler ile prezente ataksız progresyon gösterebilir. Bu bağlamda MS'i birkaç klinik tipe ayırmak mümkündür.

#### **2.4.7.3. İyi Huylu (Benign) MS:**

Relapsing Remitting MS'in bir alt grubu olarak değerlendirmekle birlikte hastaların %10-15'i bu klinik gidişe sahiptir. Genellikle hafif duysal, motor belirtiler veya optik nörit ile başlangıç gösterir. Bu hastaların 10-15 yıllık takiplerinde tamamen iyileşen veya minimal nörolojik defisit bırakabilen az sayıda atak olup ataklar arasındaki süre oldukça uzundur. Bu hastaların EDSS'si (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale) 10.yıl sonunda dahi 3 ve altındadır. Progresyonun görülmediği bu formda 10. yılın sonunda dahi hastalarda MS'e bağlı belirgin bir kısıtlılık olmayıp tam iş gücü mevcuttur. Nadiren bazı benign MS'li olgular ileriki dönemlerde RRMS'ye dönüşebilir (67).



#### **2.4.7.4. Relapsing Remitting MS (RRMS):**

MS'in en sık görülen klinik formu olup başlangıçta hastaların %80-85'inde rastlanır. Relaps ve remisyonlarla prezente ataklar başlangıçta özellikle ilk altı yılda tamamen veya hafif rezidü defisitler şeklinde iyileşme gösterir. Ataklar arasında progresyon gözlenmez. Ataklar sonrası oluşan rezidü nörolojik defisitlerin kümülatif birikimi sonucu özürlülük artabilir. Atak sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte yıllık atak oranı bazı çalışmalarda 0.1-0.85 arasında değişmektedir (68). Ataklar genellikle subakut seyirli başlangıç gösterirken iyileşme süresi birkaç haftadan birkaç aya kadar uzayabilir. Ataklar 24 saatten uzun olmalı ve iki atak arasında en az 1 ay olmalıdır (67, 69, 70). İnflamasyonun hakim olduğu bu dönemde MRG'de gadolinium tutan plakların görülmesi bunun en iyi göstergesidir. Bu dönemde az da olsa beyin atrofisi ve akson kaybı mevcuttur. RRMS olgularının %50'si 10 yıl içinde, %90'ı 25 yıl içinde sekonder progresif faza geçerler.

#### **2.4.7.5. Sekonder Progresif MS (SPMS):**

RRMS olgularının yarısından fazlası 25 yıllık takiplerde ara ara relapsların ve minör remisyonların eşlik ettiği veya etmediği ataksız progresyon ile prezente bu klinik forma dönüşürler. SPMS başlangıç yaşı 30-40 arasında olup kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Ataklardan bağımsız olarak özürlülükte artış olup EDSS'nin 6'ya çıkma süresi bu klinik formun başlangıcından itibaren ortalama 5-5,5 yıldır. İnflamasyonun geri planda olmasına bağlı MRG'de kontrastlanma az ancak plak yükü oldukça fazladır. Yıllık lezyon yükü artışı  $0.80 \text{ cm}^3/\text{y}$ 'den düşük olan RRMS olgularında ileri dönemde yine relapsing-remitting seyir gözlenirken  $2.89 \text{ cm}^3/\text{y}$ 'den büyük olanlarda ise SPMS'e geçiş gözlenmektedir (71, 72). Beyin volümü nörodejenerasyona sekonder oldukça azalır.

#### **2.4.7.6. Primer Progresif MS (PPMS):**

Olguların %10-15'inde görülen bu formda başlangıçtan itibaren atak olmaksızın klinikte 1 yıl içinde progresif bir kötüleşme mevcuttur. Progresyon hızı değişkenlik göstermekle birlikte ara sıra platolar ve geçici minör düzelmeler hastalığın seyri boyunca görülebilir. EDSS 6'ya ulaşma hızı ortalama 4,5 yıldır. Kırk yaş üzerinde başlamakla birlikte kadın ve erkekte eşit oranda görülür. Kliniğe hakim tablo olguların %83'ünde görülen progresif miyelopatiye bağlı spastik paraparezidir. Yine progresif serebellar bozukluk ve progresif kognitif bozukluk bu tabloda sık görülür. MRG'de fokal lezyonlar az görülür. Bu form diğer MS tiplerinde farklı bir patogeneze sahip olup bilinen mevcut tedavilere dirençlidir (73, 74).

#### **2.4.7.7. Relapsing Progresif MS (RPMS):**

MS olgularının %5'ini oluşturan bu tabloda başlangıçtan itibaren Primer Progresif MS'e (PPMS) benzer şekilde progresif fonksiyonel bir kötüleşme mevcuttur. Bu sebeple ilk atağa kadar PPMS'ten ayırt edilemez. PPMS'ten farklı olarak erken başlangıç gösterir ancak izole optik nörit, beyin sapı tutulumu ve uzun trakt tutulumu şeklindeki başlangıç semptomları ve progresyon hızı ise PPMS'ye benzerdir. Ataklar olguların %50'sinde ilk 10 yıl içinde başlangıç göstermekle birlikte ataklar sık aralıklarla meydana gelmez ve ataklar arasında progresyon mevcuttur (106). Ataklar tam iyileşme göstermez. EDSS 6'ya ulaşma süresi kısa olup ortalama 8-10 yıldır ve mortalitenin en yüksek olduğu klinik tiptir (67).

#### **2.4.8. Varyantları**

MS'in tipik gidişatına uymayan atipik varyantları tanımlanmıştır. Bunlar Devic Hastalığı, Balo Konsantrik Sklerozu, Marburg Multipl Sklerozu ve Schilder'

in Difüz Sklerozu'dur. Bunların MS'in varyantı mı yoksa farklı hastalıklar mı olduğuna dair tartışmalar mevcuttur (76, 77).

#### **2.4.8.1. Devic Hastalığı**

Devic Sendromu ya da nöromyelitis optika (NMO) olarak da bilinir. Adından da anlaşıldığı üzere optik sinire (optik nörit) ve spinal korda (transvers myelit) yönelik otoimmün mekanizmalarla gelişen inflamatuvar bir hastalıktır. Orta yaş kadınlarda daha siktir (76). Hastalığın bulguları, optik nörite bağlı görme kaybı ile spinal kord tutulumuna bağlı kas güçsüzlüğü, his kaybı ve barsak ile mesane kontrol kaybıdır (78). NMO' lu hastalarda tipik klinik bulgular, akut başlayan paraparezi ya da tetrapareziye eşlik eden mesane kontrol kaybıdır (79).

Devic hastalığında MS' deki gibi myeline karşı immün sistem saldırısı ve demiyelinizasyon süreci mevcuttur, ancak bu benzerliğe rağmen aslında patogeneizde farklı mekanizmalar işlemektedir. MS' de T lenfosit ağırlıklı inflamasyon gerçekleşirken Devic hastalığında NMO-Ig G adlı antikorlar major rolü oynar. Otoimmün saldırının asıl hedefi, kan beyin bariyerini saran astrositlerin hücre membranlarında yer alan ve suyun transportunda görevli 'aquaporin 4' isimli proteindir. Ancak demiyelinizasyon sürecinin nasıl gerçekleştiğine dair net veriler elde edilememiştir (78).

2006 yılında Mayo klinik tarafından NMO tanı kriterleri revize edilmiştir. Buna göre kesin kriterlere ek olarak destekleyici bulgulardan en az iki tanesi olmalıdır (80).

<b>Kesin Kriterler</b>
Optik Nörit
Akut Myelit

<b>Destekleyici Bulgular (En az 2 bulgu olmalıdır.)</b>
NMO-Ig G seropozitifliği ( AQP 4 varlığı saptanır.)
MS kriterlerini karşılamayan Kranial MRG bulguları
Spinal kordda 3 ya da daha fazla vertebrayı tutan T2 hiperintens lezyon varlığı

**Tablo 2.1.** Devic Hastalığı Tanı Kriterleri

#### **2.4.8.2. Balo Konsantrik Sklerozu**

Balo konsantrik sklerozu MS' e benzemekle birlikte, demiyelinize alanlar konsantrik lameller yapı oluşturur. Klinik gidişatı Marburg Varyantı ile benzemesine rağmen hastaların yaşaması, hatta remisyon dönemlerinin görülmesi ve asemptomatik vakaların da varlığının saptanması bu düşüncüyü değiştirmiştir (81, 82). Genel klinik gidişat primer progresif tiptedir ancak relaps remitting tipte olguların varlığı bildirilmiştir (83). Hastalık Asyalılarda ve erkeklerde sık izlenmektedir.

#### **2.4.8.3. Marburg Multipl Sklerozu**

Fulminan MS olarak da bilinir. Hastalık adını Otto Marburg' dan almıştır. Multifokal nörolojik defisitler ve bilinç değişiklikleri eşlik eder. Yapılan tedaviye yanıt son derece azdır ve hastalık genellikle ölümlü sonuçlanır (84). Hastalık bazen büyük bir soliter lezyon olarak karşımıza çıkabilir ve bu durumda neoplazik süreçler veya abse ile radyolojik ayrımını yapmak güçleşir (85).

#### **2.4.8.4. Schilder'in Difüz Sklerozu**

Paul Ferdinand Schilder tarafından 1912' de tanımlanan, difüz myelinoklastik skleroz olarak da bilinen nadir bir hastalıktır. Daha çok 5-15 yaş arası çocukları etkiler. Hastalarda psödötümöral demiyelinizan lezyonlar mevcut olup tanısı oldukça zordur (86). Tanıda Poser tanı kriterleri kullanılır (87).

#### **2.4.9. Klinik Bulgular**

MS hastalığı oldukça değişken bir klinikle karşımıza çıkar. Bulgular hipoesteziden kas güçsüzlüğüne, denge sorunlarından vizüel problemlere, dizartriden disfajiye, mesane ve barsak sorunlarından bitkinlik hissine, kognitif bozukluklardan depresyona kadar çok geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Hastalığın belirti ve bulgularının derecesi ile özürüllüğün ölçümü için genişletilmiş özürüllük durum skalası (Expanded Disability Status Scale, EDSS) kullanılır (88). Hastalığın başlangıcında genellikle geçici, kendini sınırlayan ataklar mevcuttur. İlk bulgular genellikle kas güçsüzlüğü ve parestezi (%80), optik nörite sekonder görme kaybı (%20), sfinkter bozuklukları (%50-75) ve mental durum değişiklikleridir (%30) (89).

##### **2.4.9.1. Hareket Kısıtlılığı**

Kortikospinal traktus tutulumu sık olup alt ekstremitte daha çok etkilenir. Spastik paraparezi en sık karşılaşılan durumdur (89). Hastalığın başlangıcından ortalama 10 yıl sonra hastaların %30' unda; 30 yıl sonra ise %80' inde EDSS 6' ya ulaşırken koltuk değneği gibi yardımcı aparat kullanımı sıklaşır. MS' in progresif formu söz konusu olduğunda ise tablo daha karamsar olup EDSS' in 6' ya ulaşması ortalama 5 yıldır. Güçsüzlük, zayıflık, hipertensiyon gibi klinik bulgular tek başına ya da kombine olabilir (90).

### **2.4.9.2. Mesane Sorunları**

Mesane disfonksiyonu, hastaların % 5' inde başlangıç semptomu olarak karşımıza çıkmakla beraber genel olarak hastalığın ilerleyen dönemlerinde %70-80 olguda görülür (91,92). Hijyen problemleri ve sosyal yaşama olumsuz etkisi nedeniyle yaşam kalitesini düşürür. Genel olarak karşımıza sık idrara çıkma, yetişememe, kaçırma, tam boşaltamama hissi ve idrar yapmakta zorluk çekme olarak çıkar. İdrar retansiyonu sonucunda üriner enfeksiyon riski de artmaktadır.

### **2.4.9.3. Duyusal Semptomlar**

MS' de oldukça sık karşılaşılan bulgulardır. Uyuşma, iğnelenme, karıncalanma, kaşıntı gibi geniş bir yelpazede karşımıza çıkar. En sık karşılaşılan sensoryal semptomlar vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybı ile ekstremitelerde ağrı ve dokunma duyusu kaybıdır (89).

### **2.4.9.4. Optik Nörit**

MS hastalarının yaklaşık %50' sinde optik nörit atağı gerçekleşir, ayrıca %20 olguda optik nörit MS başlangıç semptomu olarak karşımıza çıkar (93). Yani beyin MRG tetkikinde beyaz cevher lezyonları ve optik nörit varlığı MS tanısını güçlendirir. Olgularda tek gözde ani gelişen ağrılı vizyon kaybı görülür. Vizyon kaybı görme alanının bir bölümünü ya da tamamını kapsayabilir. Ağrı göz çevresinde ve frontal bölgede lokalize olup göz hareketleriyle artar. Işık çakmaları izlenebilir. Vizyon kaybı genellikle 10 günde pik yapar ve yaklaşık 10 haftaya kadar düzelir. Özellikle kırmızı renk başta olmak üzere renkli görme de etkilenir. Optik nörit atağı geçiren olgularda yapılan 5 yıllık takipte MRG' de lezyonlar olsa da olmasa da MS gelişme riski yaklaşık %30 civarındadır. Normal MRG bulgularına rağmen MS gelişme riski %15 iken bu oran MRG' de 3 ya da daha fazla lezyonu

olan hastalarda %50' yi aşar. Öte yandan optik nöritli hastaların %45' inde MRG' de demiyelinizan plaklar olmasına rağmen MS gelişimi görülmeyebilir (94, 95, 96).

#### **2.4.9.5. İnternükleer Oftalmopleji**

Burada bir gözün nükleus abducens ile diğer gözün okülomotor nükleusunu birbirine bağlayan ve iki gözün koordineli çalışmasını sağlayan, beyin sapı yerleşimli medial longitudinal fasikulusun tutulumu mevcuttur. Dolayısıyla medial rektus kaslarının koordineli çalışması bozulur ve konjugat lateral bakış bozukluğu oluşur. Lateral bakışta, etkilenen gözün addüksiyonu yetersiz olurken sağlam gözün abdüksiyon yapması sonucunda diplopi meydana gelir. Hiperabdüksiyon yapılırsa sağlam gözde kompensatuar nistagmus görülebilir. İnternükleer oftalmopleji ve horizontal nistagmus MS için karakteristik olmakla beraber patognomik değildirler (89, 97, 98).

#### **2.4.9.6. Kognitif Disfonksiyon**

Kognitif disfonksiyon MS hastalarının % 30-70' inde rastlanmaktadır. Hastalığın tüm subtiplerinde ve her safhada görülebilmekle beraber SPMS' de diğer subtiplere oranla daha ağır yıkım görülür. En sık karşılaşılan bozukluklar; hafıza, dikkat, bilgi işleme hızı, vizüel-spasyal ve yürütücü işlevlerdir. Demans ise oldukça nadir görülür. Kognitif defisitler, fiziksel özürülükten bağımsız olup nörolojik disfonksiyon olmaksızın da gelişebilir (99, 100).

Farklı MS formlarında farklı kognitif disfonksiyonların karşılaştırıldığı birtakım çalışmalar mevcuttur. Örneğin sözel öğrenmenin, PPMS ve SPMS' de RRMS' ye göre daha zor olduğu; vizüel-spasyal işlevlerin ise SPMS ve RRMS' de PPMS' ye göre daha bozuk olduğu gösterilmiştir (101). Kognitif disfonksiyonu olan MS hastaları, kognitif sorunu olmayan MS hastalarına oranla iş bulmada, tedaviden yarar görmede ve sosyal aktivitelere katılmada daha başarısızdır. Ayrıca erkeklerde kognitif yıkımın daha fazla olduğu gösterilmiştir (102). Doku atrofisinin ölçümü

kognitif disfonksiyon ile korelasyon gösterir. Kognitif bozulma sadece doku hasarına bağlı olarak gelişmez, doku tamiri ve adaptif fonksiyonel reorganizasyonun da bu sürece etkili olduğu bilinmektedir.

Nörofizyolojik testler kognitif disfonksiyonun derecesini saptamak için kullanılan önemli bir parametredir. Dolayısıyla fiziksel özörlölüğu belirleyen EDSS ile kognitif disfonksiyon arasındaki ilişki zayıftır (103).

#### **2.4.9.7. Duygudurum Bozuklukları**

Duygudurum bozuklukları hem sakatlığa neden olan bir hastalığın yaratmış olduğu psikolojik travmaya hem de merkezi sinir sistemindeki spesifik yerlerin tutulumuna bağlı olarak karşımıza çıkar. Depresyon, en sık karşılaşılan nöropsikiyatrik durum olup MS hastalarının yaklaşık %40' ında görülür. Karşımıza anksiyete, umutsuzluk, kızgınlık gibi diğer bozukluklar da çıkabilir. Ayrıca MS' e bağlı ölümlerin %15 kadarının intihar olduğu bildirilmiştir (59).

#### **2.4.9.8. Yorgunluk**

Yorgunluk MS' in yaşam kalitesini düşüren en önemli sebeplerinden biri olup depresyonla oldukça yakından ilişkilidir (104).

#### **2.4.9.9. Seksüel Disfonksiyon**

Eretil disfonksiyon oldukça sık olup MS hastası erkeklerde %75-90 oranında karşılaşılr (89).



#### **2.4.9.10. Spastisite**

Spastisite ekstremitelerde sertlik ve hareket kısıtlılığını tanımlar. Fizik tedavi ve pasif germe egzersizleri ile spastisite azaltılabilir, kontraktür gelişimi önlenabilir (105).

#### **2.4.9.11. Serebellar Bulgular**

Hastalığın seyri boyunca %50-60 hastada serebellar bulgular görülebilir. Serebellar tremor, ataksi, nistagmus ve dizartri sık karşılaşılan serebellar bulgulardır. Serebellar ataksinin erken dönemde ortaya çıkması kötü prognozün göstergesidir. Bununla birlikte, serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmezler (91).

#### **2.4.9.12. Ağrı**

Sık karşılaşılan bir semptom olup hastaların yaklaşık %80' inde izlenir. Baş ağrısı (%40), sırt ağrısı (%17) spazmlar (%10), dizestezi (%19) en sık karşılaşılan ağrı sendromlarıdır (106). Lhermitte bulgusu; MS hastalarının yaklaşık %30-40' ında karşılaşılan, başın öne fleksiyonu ile boyundan aşağıya doğru yayılan elektriklenme hissi, ağrı ve iğnelenme olarak tanımlanan bir bulgudur. Bu bulgu servikal kord ya da kaudal medullanın dorsal kolon lezyonlarında ortaya çıkar. Dolayısıyla MS haricinde; spinal kord basısı, radyasyon myeliti ve subakut kombine dejenerasyon gibi durumlarda da Lhermitte bulgusu saptanabilir (107). Trigeminal nevralji; MS hastalarının %2' sinde görülen; göz, burun, dudak, alın, çene ve skalpta ağrı ataklarına neden olan bir durumdur (108). Dizestezi; periferik ve sensoryal yolakların hasarı sonucunda, yanma, karıncalanma gibi anormal duyuların hissedilmesidir.

#### 2.4.10. Tanı

MS tanısı primer olarak klinik bulgulara dayanmak ile birlikte özellikle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) olmak üzere bazı paraklinik testler tanının konulmasında yardımcı olur. Diğer paraklinik testler içinde görsel uyarılmış potansiyellerde (VEP) optik sinirin demiyelinizan hasarı ile uyumlu P100 latansının uzaması ile BOS'da oligoklonal bant varlığı ve IgG indeksinin (IgG indeksi=(BOS IgG/Serum IgG) / (BOS albumin/serum albumin)) 0,7' nin üzerinde olması MS lehine değerlendirilir.

MS tanısı için klinik bulguların zaman ve mekan içinde yayılımının olması gerekmektedir. Mekan içinde yayılım multifokal tutulumu gösterir iken zaman içinde yayılım ise atakları ve progresyonu gösterir.

MS için ilk tanı kriterleri 1965 yılında Schumacher tarafından oluşturulmuş olup temeli klinik bulgulara dayanmaktadır (109). 1983 yılında Poser ve arkadaşları BOS, VEP ve MRG'den oluşan paraklinik kanıtları da tanı kriterlerine ekleyerek zaman ve mekanda yayılımı daha objektif olarak göstermişlerdir (110).

McDonald ve arkadaşları 2001 yılında MS için yeni tanı kriterleri oluşturmuş ve bu tanı kriterleri 2005 ve 2010'da revize edilmiştir. MRG'nin MS için en sensitif paraklinik test olarak kabul edilmesi sonrası 2010 yılında revize edilen tanı kriterleri klinik ve MRG bulgularına dayandırılmıştır (111).

Klinik Prezantasyon	Ek Bulgular
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. 2 ya da daha fazla atak,</li> <li>b. 2 ya da daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu</li> </ul>	Gerekmemektedir.
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. 2 ya da daha fazla atak,</li> <li>b. 1 lezyonun objektif klinik bulgusu</li> </ul>	<p>Alansal yayılımın;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Birden fazla T2 hiperintens lezyonun, tipik MS tutulum bölgeleri olan periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord bölgelerinden en az 2 tanesinde görülmesi.</li> <li>b. SSS' nin başka bir bölgesini tutan yeni bir atak beklenmesi.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. 1 atak</li> <li>b. 2 ya da daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu</li> </ul>	<p>Zamansal yayılımın;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Herhangi bir anda kontrast tutan ve tutmayan asemptomatik lezyonların beraber bulunması</li> <li>b. Kontrol MRG' de; baz alınan referansa göre ortaya çıkış zamanına aldırmaksızın, yeni gelişen T2 hiperintens lezyon ve/veya kontrastlanan lezyonun varlığı veya ikinci atak için beklenmesi.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. 1 atak</li> <li>b. 1 lezyonun objektif klinik bulgusu (klinik izole sendrom)</li> </ul>	<p>Zamansal ve alansal yayılımın;</p> <p>Alansal yayılım için;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Birden fazla T2 hiperintens lezyonun, tipik MS tutulum bölgeleri olan periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord bölgelerinden en az 2 tanesinde görülmesi.</li> <li>b. SSS' nin başka bir bölgesini tutan yeni bir atak beklenmesi.</li> </ul> <p>Zamansal yayılım için;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Herhangi bir anda kontrast tutan ve tutmayan asemptomatik lezyonların beraber bulunması</li> <li>b. Kontrol MRG' de; baz alınan referansa göre ortaya çıkış zamanına aldırmaksızın, yeni gelişen T2 hiperintens lezyon ve/veya kontrastlanan lezyonun varlığı veya ikinci atak için beklenmesi</li> </ul>
MS' i destekleyen sinsi nörolojik progresyon (PPMS)	<p>Retrospektif ya da prospektif olarak hastalığın 1 yıl içinde progresyonunun gösterilmesi ve buna ek olarak aşağıdaki üç kriterden ikisi;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Beyindeki alansal yayılıma kanıt olarak, MS karakteristik bölgelerde (periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial) 1 ya da daha fazla T2 hiperintens lezyonun gösterilmesi</li> <li>b. Spinal korddaki alansal yayılıma kanıt olarak 2 ya da daha fazla T2 hiperintens lezyonun gösterilmesi</li> <li>c. Pozitif BOS bulguları (oligoklonal band varlığı ve/veya artmış IgG indeksi)</li> </ul>

**Tablo 2.2** McDonald kriterleri

Belirtilen kriterlerin olması ve kliniği açıklayacak daha iyi bir tanının olmaması “Kesin MS” tanısını; klinik şüphenin olması ve kriterlerin tamamen karşılanmaması ise “Muhtemel MS” tanısını koydurur. Hastanın değerlendirilmesi ve MS dışındaki tanıların ön plana çıkmasıyla “MS değil” tanısı konulur. Atak;

geçmişte ya da hekime başvurduğu anda olan, ateş ve enfeksiyon bulgusu olmaksızın en az 24 saat süren, tipik, akut inflamatuvar SSS demiyelinizasyonunu tanımlar. Burada atağı hasta tarifleyebilir ya da bulgular hekim tarafından objektif olarak saptanabilir. Atağın eş zamanlı nörolojik muayene ile saptanması önemlidir, ancak bazı eski ataklar MS için karakteristik semptomlarla gelirken, bazılarında hiçbir nörolojik bulgu saptanmaz ama geçirilmiş demiyelinizan olaya ait makul bulgular sağlayabilir. Paroksizmal semptomlar 24 saatten az sürmezse, MS ile uyumlu değerlendirilebilir. Kesin olarak MS tanısı konulmadan önce, en az 1 atağın; nörolojik muayene bulguları, görsel şikayetleri bulunan hastada VEP cevabı ve hastanın kliniği ile uyumlu SSS bölgelerinde MRG' de demiyelinize alanların varlığı ile desteklenmesi gereklidir (111).

#### **2.4.11. EDSS (Expanded Disability Status Scale)**

EDSS, multiple sklerozda özürülülüğü saptamakta kullanılan bir yöntemdir. Burada sekiz fonksiyonel sistem değerlendirilir ve nörologlara fonksiyonel sistem skoru hesaplama şansı verir. 1983'te Kurtzke tarafından tanımlanmıştır (88).

Kurtzke' nin tanımına göre fonksiyonel sistemler:

- a. Piramidal (istemli hareketler)
- b. Serebellar (denge)
- c. Beyin sapı (göz hareketleri, duyu, yüz hareketleri, yutma)
- d. Sensoryal
- e. Mesane ve barsak
- f. Vizüel
- g. Serebral (bellek, konsantrasyon, mizaç)
- h. Diğer (yorgunluk gibi)

EDSS' de her sistemdeki bozukluğun derecesine göre 0' dan 5-6' ya kadar skorlama yapılır ve skorlar toplanarak EDSS skoru oluşturulur. EDSS 0 normal nörolojik muayeneyi, 1- 4.5 yardımsız yürüyebilmeyi, 5-9.5 yürümede yardım alma gerekliliğini anlatır.

0.0	Normal nörolojik bulgular
1.0	Özürlülük yoktur, 1 işlevsel sistemde minimal anormal bulgu
1.5	Özürlülük yoktur, 7 işlevsel sistemden 2 tanesinde minimal anormal bulgu
2.0	7 işlevsel sistemden birinde minimal özürlülük
2.5	2 işlevsel sistemde minimal özürlülük
3.0	Bir işlevsel sistemde orta derecede özürlülük ya da üç yada dört işlevsel sistemde özürlülük, tamamen yardımsız yürüyebiliyor
3.5	Tamamen yardımsız yürüyebiliyor fakat bir işlevsel sistemde orta derecede özürlülük ve bir ya da iki işlevsel sistemde hafif özürlülük var; veya iki işlevsel sistemde orta derecede özürlülük; ya da beş işlevsel sistemde hafif derecede özürlülük mevcut
4.0	Tamamen yardımsız yürüyebiliyor; bir işlevsel sistemde şiddetli özürlülük olmasına rağmen, kendine yeterli ve günde 12 saat yatak dışında geçiriyor, yardımsız ya da dinlenmeden 500 metre yürüyebiliyor
4.5	Tamamen yardımsız yürüyebiliyor ; günün büyük bir bölümünde ayakta; tüm gün çalışabiliyor; tüm aktiviteler açısından bazı sınırlamaları olabilir ya da minimal yardım gerekebilir; yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebiliyor
5.0	Tam gün çalışmasını da içererek tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürlülük; yardımsız ya da dinlenmeden 200 metre yürüyebilir
5.5	Yardımsız ya da dinlenmeden 100 metre yürüyebilir; tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürlülük
6.0	Dinlenmeli ya da dinlenmeden aralıklı ya da tek taraflı sürekli yardım ile 100 metre yürüyebilir
6.5	Dinlenmeden 20 metre yürümek için sürekli ve iki taraflı yardım gerekir
7.0	Yardımla bile yaklaşık 5 metre yürüyemez; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; standart tekerlekli sandalyeyi kendi yürütebilir; günde 12 saate yakın tekerlekli sandalyededir
7.5	Birkaç adım atamaz; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; ulaşım için yardıma gereksinim duyabilir; tekerlekli sandalyeyi götürebilir fakat standart bir tekerlekli sandalyede tam gün kalamaz; motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir
8.0	Temel olarak yatağa, bir sandalyeye ya da tekerlekli sandalyeye bağlıdır fakat günün çoğunu yatağın dışında geçirebilir ; kişisel bakım işlevlerinin birçoğunu yapabilir; kollarını etkin kullanabilir
8.5	Temel olarak günün büyük bir bölümünde yatağa bağlıdır; kişisel bakım işlevlerinin bazılarını yapabilir; kollarını bir miktar etkin kullanabilir
9.0	Çaresiz ve yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir
9.5	Tamamen çaresiz ve yatağa bağımlı; etkin biçimde iletişim kuramaz ya da yemek yiyemez/yutamaz
10.0	Solunum paralizisi, bilinmeyen nedenli koma ya da tekrarlayan epileptik nöbetler sonucu MS nedenli ölüm

**Tablo 2.3.** EDSS’de skorların klinik anlamı

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

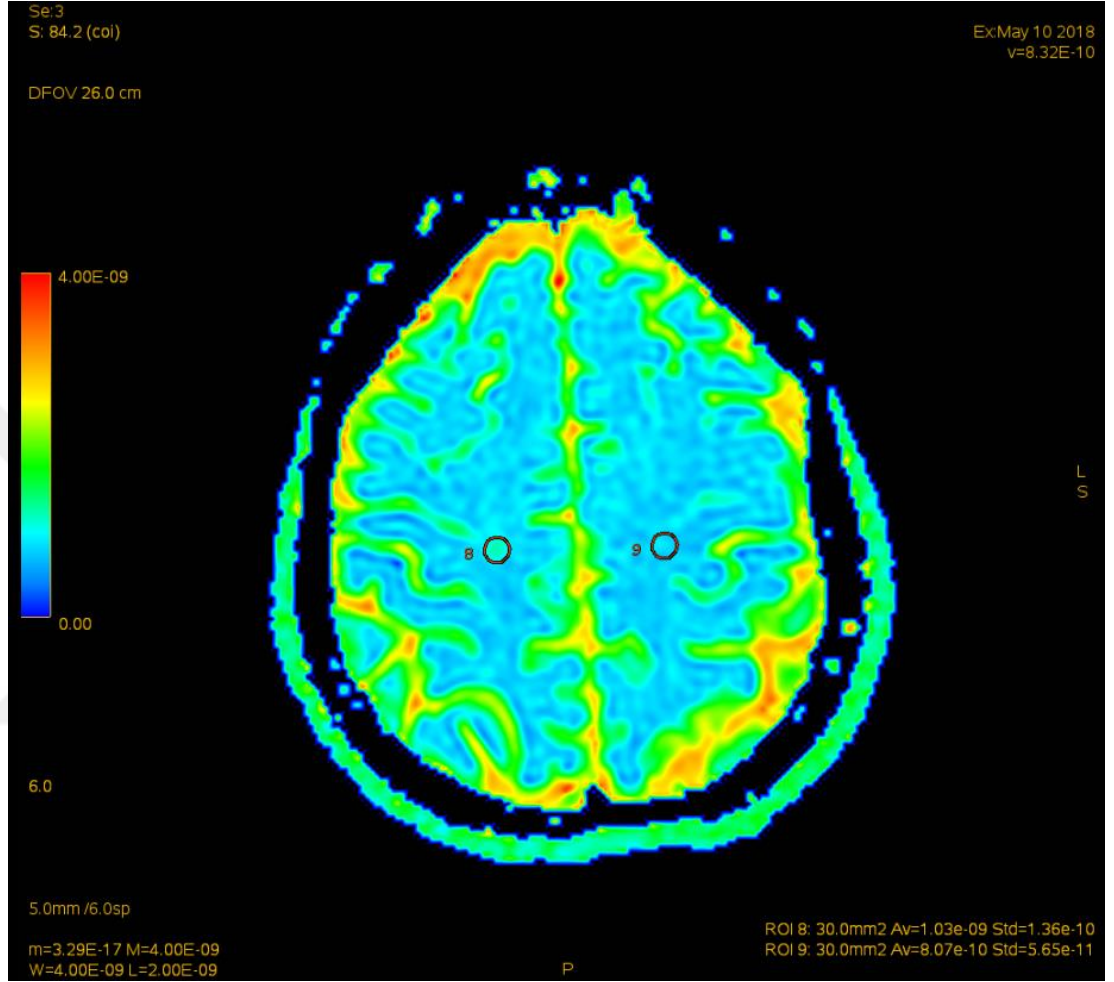
Çalışmamız Ufuk Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası 2). Çalışmamıza 2017 ile 2018 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji bölümünde, kesin MS tanısı konmuş 15 hasta ile 15 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunda MRG çalışması, rutin yıllık takip görüntüleme çalışmalarının bir parçası olarak veya klinik relapsta gerçekleştirildi. Hastaların özürülük derecesinin ölçülmesi için EDSS skor verileri kaydedildi. Çalışmamızın hastaları hastanemiz Nöroloji kliniğinde tedavi edilmekteydi.

MRG çalışmaları 1.5 Tesla sisteminde (GE Signa HD, GE Healthcare, ABD) gerçekleştirildi. Beyin MRG protokolü aksiyel ve sagittal T1 Ağırlıklı (A) SE sekansları, aksiyel T2A FSE ve FLAIR sekansları ile DTG'den oluşmaktaydı.

Difüzyon Tensör Görüntüleme, TR/TE= 8000/99, FOV= 26cm, matriks= 128x128 parametreleri ile single-shot spin-echo (SE) ekoplanar görüntüleme (EPI) sekansı kullanılarak yapıldı. Kesit kalınlığı 3.5 mm ve aralığı 1 mm olup ortalama 30 görüntü oluşturuldu. Difüzyon duyarlı gradient kodlama, difüzyon ağırlıklı faktör b değeri  $1000\text{s/mm}^2$  ile 32 yönde uygulandı. Toplam görüntü oluşma süresi ortalama 3 dakika idi. Tüm hastalar ve kontroller tamamen koopereydi, sonuç olarak hiçbir hareket artefaktı meydana gelmedi.

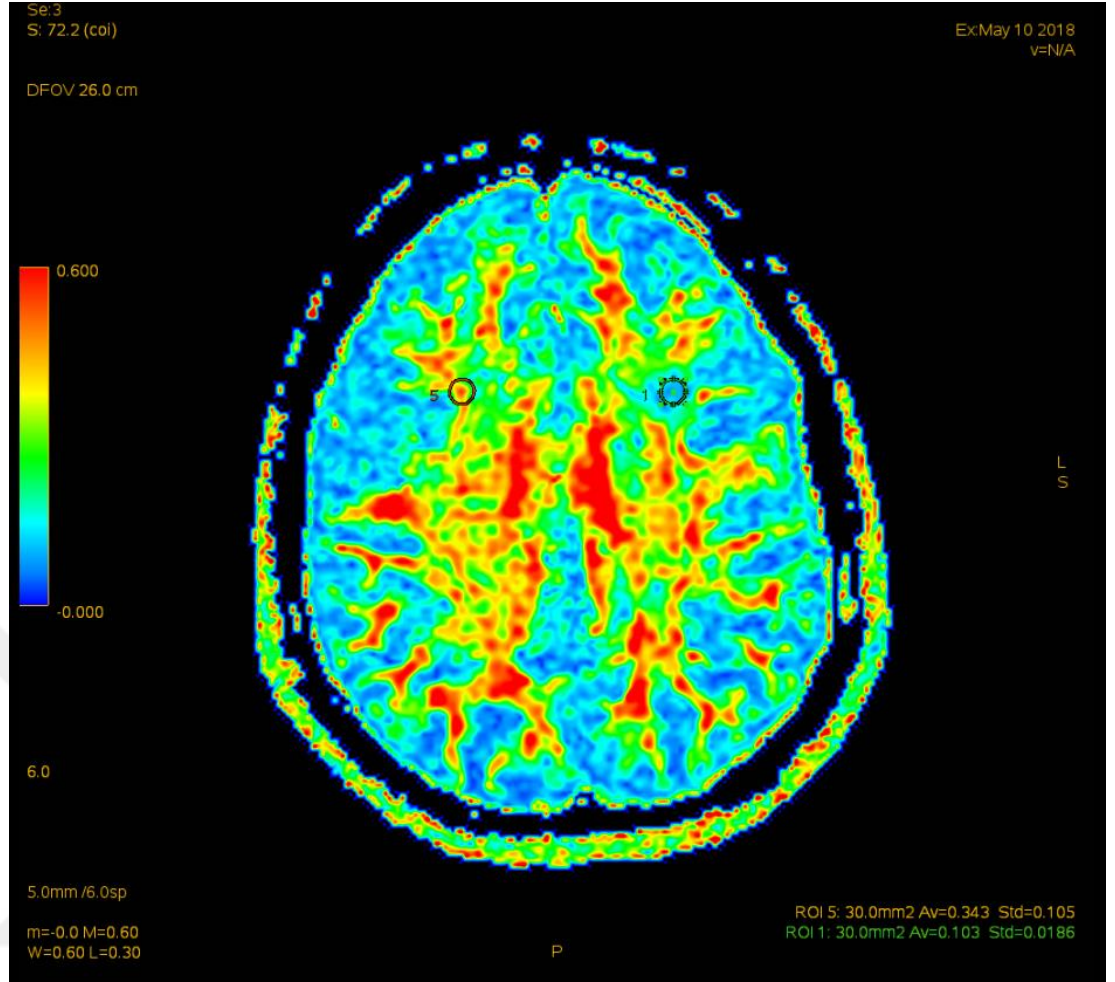
Tüm görüntüler McDonald kriterlerine göre değerlendirildi. Kantitatif analizler, GE ADW (Advanced Workstation, Sun Systems) 4.6 iş istasyonundan yararlanılarak 2 boyutlu aksiyel FA ve ADC haritalarında plaklardan, incelenecek belirli alanlar üzerinden ve kontralateral hemisferdeki simetriklerinden, varsa plağın boyutlarına bakmaksızın, manuel olarak çizilen 25-30 mm<sup>2</sup>'lik yuvarlak ROI'ler ile yapıldı. Beşten fazla lezyonu bulunan MS'li hastalarda en fazla beş lezyon ölçümü kaydedildi. Kontralateral hemisferdeki simetriklerinde anomalisi bulunanlar plaklar çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 32 MS plağından ölçüm yapıldı. Plakların ve kontralateral hemisferdeki simetriklerinin ölçümlerinin yanısıra plakların yaklaşık 1 cm komşuluğundaki normal görünümlü beyaz cevher (NGBC) alanından da FA ve ADC ölçümleri yapıldı. Hem kontrol hem hasta grubunun normal görünümlü korpus kallosumun genu ve spleniumundan, sentrum semiovalenin ve periventriküler derin beyaz cevherin NGBC'sinden sağ ve sol simetrik şekilde ROI yerleştirilerek

FA ve ADC değerleri ölçüldü. ADC değerleri  $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  birimi esas alınarak kaydedildi.



Şekil 3.1. Her iki sentrum semiovaleden simetrik olarak ADC ölçümü





Şekil 3.2. Sol frontal beyaz cevherdeki plaktan ve simetriğinden FA ölçümü

Verilerin analizinde SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizler için ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde analizleri yapıldı. Gruplar arası fark analizi için Mann Whitney U testi, simetri karşılaştırması için ise paired sample t testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle ilişkisini belirlemek amacıyla Spearman korelasyon analizinden yararlandı. Genu sağ-sol, Splenium sağ-sol, Sentrum semiovale sağ-sol FA ve ADC ölçüm değerlerinin hasta ve sağlam bireyleri belirlemede ROC (Alıcı İşlem Karakteristiği Eğrisi) analizinden yararlandı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Özellikleri

Çalışmamızda yer alan toplamda 30 hasta ve kontrolün yaş ortalaması  $33,20 \pm 11,10$  idi. Hasta grubunda 10 kadın (%67), 5 erkek (%33) bulunuyordu. Yaş minimum 20, maksimum 63 olup, yaş ortalaması  $38 \pm 10,73$  idi. Kontrol grubunda 9 kadın (%60) ve 6 erkek (%40) bulunuyordu. Kontrol grubunda yaş minimum 19, maksimum 47 olup, yaş ortalaması  $28,40 \pm 9,53$  idi.

Kontrol grubunun EDSS ortalaması 0 iken; hasta grubunda minimum 0, maksimum 5 olup, ortalama  $0,93 \pm 1,58$  idi. MS'in alt tipi ile ilgili olarak 12 hasta RRMS (%80), 2 hasta SPMS (%13), 1 hasta RPMS (%7) idi.

### 4.2. Sonuç Ölçütleri

#### 4.2.1. Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki FA Ölçüm Verileri İle İlişkili Farklar

Hasta ve kontrol grubu arasında simetrik olarak korpus kallosumda genu sağ ve sol yarıda fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.1). Analiz sonucuna göre hasta ve kontrol grubu arasında Genu sağ ve sol ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, hasta olanların ölçümlerinin, kontrol grubundan daha düşük olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ).

	Ortalama ± SD	Z	p
Genu sağ kontrol	0,806±0,061	-2,157	0,031*
Genu sağ hasta	0,762±0,055		
Genu sol kontrol	0,795±0,054	-2,634	0,008*
Genu sol hasta	0,738±0,055		

\*p<0,05

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol grubu arasında Genu sağ ve sol FA ölçüm farkı

Hasta ve kontrol grubu arasında simetrik olarak korpus kallosumda splenium sağ ve sol yarıda fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.2). Analiz sonucuna göre hasta ve kontrol grubu arasında sağ splenium ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, hasta olanların ölçümlerinin, kontrol grubundan daha düşük olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p \leq 0,001$ ). Sol spleniumda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ( $p > 0,05$ ).

	Ortalama ± SD	Z	p
Splenium sağ kontrol	0,817±0,025	-3,298	0,001*
Splenium sağ hasta	0,756±0,056		
Splenium sol kontrol	0,818±0,044	-1,410	0,161
Splenium sol hasta	0,781±0,069		

\*p≤0,001

**Tablo 4.2.** Hasta ve kontrol grubu arasında Splenium sağ ve sol FA ölçüm farkı

Hasta ve kontrol grubu arasında simetrik olarak sentrum semiovale (SS) sağ ve sol yarıda fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.3). Analiz sonucuna göre hasta ve kontrol grubu arasında Sentrum semiovale sağ ve sol ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, hasta olanların ölçümlerinin, kontrol grubundan daha düşük olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ).

	Ortalama ± SD	Z	p
SS sağ kontrol	0,634±0,035	-2,157	0,029*
SS sağ hasta	0,590±0,065		
SS sol kontrol	0,619±0,046	-2,241	0,023*
SS sol hasta	0,565±0,067		

\*p<0,05

**Tablo 4.3.** Hasta ve kontrol grubu arasında Sentrum semiovale sağ ve sol FA ölçüm farkı

Hasta ve kontrol grubu arasında simetrik olarak periventriküler beyaz cevher (PVBC) sağ ve sol yarıda fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.4). Analiz sonucuna göre hasta ve kontrol grubu arasında PVBC sağ ve sol ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir (p>0,05).

	Ortalama ± SD	Z	p
PVBC sağ kontrol	0,671±0,048	-1,535	0,126*
PVBC sağ hasta	0,694±0,046		
PVBC sol kontrol	0,661±0,042	-1,183	0,250*
PVBC sol hasta	0,677±0,066		

\*p>0,05

**Tablo 4.4.** Hasta ve kontrol grubu arasında PVBC sağ ve sol FA ölçüm farkı

#### 4.2.2. FA Ölçümleri Verilerine Göre Plakların, Plak Komşuluğundaki NGBC Alanlarının ve Plakların Kontralateral Hemisferdeki Simetriklerinin Karşılaştırması

Hasta grubunda yer alan bireylerin plaklarının, plak komşuluğundaki NGBC alanlarının (Perilezyonerler) ve plakların kontralateral hemisferde simetriklerinin

(Simetrikler) FA ölçümleri arasında fark olup olmadığı paired sample t testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.5). Analiz sonucuna göre Plaklar, Perilezyonerlerden yaklaşık %41 ve Simetriklerden yaklaşık %50.7 daha düşük ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,001$ ). Perilezyonerler de Simetrik ölçümlerinden yaklaşık %20.2 daha düşük olup, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,001$ ).

	Ortalama $\pm$ SD	t	p
Plaklar	0,233 $\pm$ 0,079	-7,906	0,001*
Perilezyonerler	0,395 $\pm$ 0,101		
Plaklar	0,244 $\pm$ 0,070	-15,093	0,001*
Simetrikler	0,495 $\pm$ 0,083		
Perilezyonerler	0,395 $\pm$ 0,104	-4,960	0,001*
Simetrikler	0,495 $\pm$ 0,083		

\* $p<0,001$

**Tablo 4.5.** Hasta grubunda yer alan bireylerin plaklarının, plak komşuluğundaki NGBC alanlarının ve plakların simetriklerinin FA ölçümleri farkı

#### **4.2.3. ADC Ölçümleri Verilerine Göre Plakların, Plak Komşuluğundaki NGBC Alanlarının ve Plakların Kontralateral Hemisferdeki Simetriklerinin Karşılaştırması**

Hasta grubunda yer alan bireylerin plaklarının, plak komşuluğundaki NGBC alanlarının (Perilezyonerler) ve plakların kontralateral hemisferde simetriklerinin (Simetrikler) ADC ölçümleri arasında fark olup olmadığı paired sample t testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.6). Analiz sonucuna göre Plaklar, Perilezyonerlerden ve simetriklerden istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık gösterdiği, istatistiksel olarak daha büyük olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Perilezyonerler ile Simetriklerin ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

	Ortalama ± SD*	t	p
Plaklar	1,125±0,354	5,097	0,001**
Perilezyonerler	0,805±0,058		
Plaklar	1,125±0,354	5,766	0,001**
Simetrikler	0,785±0,062		
Perilezyonerler	0,805±0,058	1,705	0,098***
Simetrikler	0,785±0,062		

\*x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s ;\*\*p<0,001; \*\*\*p>0,05

**Tablo 4.6.** Hasta grubunda yer alan bireylerin plaklarının, plak komşuluğundaki NGBC alanlarının ve plakların simetriklerinin ADC ölçümleri farkı

#### 4.2.4. Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki ADC Ölçümlerine İlişkin Farklar

Hasta ve kontrol grubu arasında simetrik olarak genu sağ ve sol yarıda ADC ölçümleri arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.7). Analiz sonucuna göre hasta ve kontrol grubu arasında genu sol yarı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, hasta olanların ölçümlerinin, kontrol grubundan daha yüksek olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p<0,001). Genu sağ yarıda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir (p>0,05).

	Ortalama ± SD*	Z	p
Genu sağ kontrol	0,844±0,051	-1,016	0,325
Genu sağ hasta	0,878±0,097		
Genu sol kontrol	0,822±0,060	-3,588	0,001**
Genu sol hasta	0,926±0,056		

\*x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s ;\*\*p<0,001

**Tablo 4.7.** Hasta ve kontrol grubu arasında sağ ve sol genu ADC ölçüm farkı

Hasta ve kontrol grubu arasında simetrik olarak splenium sağ ve sol yarıda ADC ölçümleri arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.8). Analiz sonucuna göre hasta ve kontrol grubu arasında splenium sağ ve sol ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

	Ortalama $\pm$ SD*	Z	p
Splenium sağ kontrol	0,761 $\pm$ 0,053	-0,996	0,325*
Splenium sağ hasta	0,792 $\pm$ 0,063		
Splenium sol kontrol	0,753 $\pm$ 0,047	-1,328	0,187*
Splenium sol hasta	0,777 $\pm$ 0,059		

\* $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s ;\*\* $p>0,05$

**Tablo 4.8.** Hasta ve kontrol grubu arasında splenium sağ ve sol ADC ölçüm farkı

Hasta ve kontrol grubu arasında simetrik olarak sentrum semiovale (SS) sağ ve sol yarıda ADC ölçümleri arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.9). Analiz sonucuna göre hasta ve kontrol grubu arasında sağ ve sol sentrum semiovale ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

	Ortalama $\pm$ SD*	Z	p
SS sağ kontrol	0,780 $\pm$ 0,044	-0,436	0,683**
SS sağ hasta	0,788 $\pm$ 0,050		
SS sol kontrol	0,761 $\pm$ 0,035	-0,768	0,461**
SS sol hasta	0,775 $\pm$ 0,038		

\* $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s ;\*\* $p>0,05$

**Tablo 4.9.** Hasta ve kontrol grubu arasında sentrum semiovale sağ ve sol ADC ölçüm farkı

Hasta ve kontrol grubu arasında simetrik olarak periventriküler beyaz cevher sağ ve sol yarıda ADC ölçümleri arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi

ile analiz edilmiştir (Tablo 4.10). Analiz sonucuna göre hasta ve kontrol grubu arasında Periventriküler beyaz cevher sağ ve sol ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

	Ortalama $\pm$ SD*	Z	p
PV sağ kontrol	0,767 $\pm$ 0,045	-0,187	0,870**
PV sağ hasta	0,763 $\pm$ 0,048		
PV sol kontrol	0,742 $\pm$ 0,024	-0,104	0,935**
PV sol hasta	0,742 $\pm$ 0,039		

\* $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s ; \*\* $p>0,05$

**Tablo 4.10.** Hasta ve kontrol grubu arasında periventriküler beyaz cevher sağ ve sol ADC ölçüm farkı

#### 4.2.5. Hasta ve Kontrol Grubu FA Ölçümlerinde Simetrikliğe İlişkin Farklar

Kontrol grubunda yer alan bireylerin korpus kallosumun genu ve spleniumu ile sentrum semiovale (SS) ve periventriküler beyaz cevherden (PVBC) sağ ve sol simetrik FA ölçümleri arasında fark olup olmadığı paired sample t testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.11). Analiz sonucuna göre yapılan ölçümler arasında istatistiksel fark olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ).

	Ortalama $\pm$ SD	t	p
Genu sağ (n:15)	0,806 $\pm$ 0,061	1,207	0,248
Genu sol (n:15)	0,795 $\pm$ 0,045		
Splenium sağ (n:15)	0,817 $\pm$ 0,024	0,021	0,983
Splenium sol (n:15)	0,817 $\pm$ 0,044		
SS sağ (n:15)	0,634 $\pm$ 0,035	0,845	0,412
SS sol (n:15)	0,619 $\pm$ 0,046		
PVBC sağ (n:15)	0,671 $\pm$ 0,048	0,728	0,479
PVBC sol (n:15)	0,661 $\pm$ 0,042		

**Tablo 4.11.** Kontrol grubunda FA ölçümlerinde simetri farkı

Hasta grubunda yer alan bireylerin korpus kallosumun genu ve spleniumu ile sentrum semiovale (SS) ve periventriküler beyaz cevherden (PVBC) sağ ve sol simetrik FA ölçümleri arasında fark olup olmadığı paired sample t testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.12). Analiz sonucuna göre Genu sağ ve sol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu sağ genu ölçümünün, soldan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Benzer olarak sağ splenium ölçüm sonucu, soldan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p \leq 0,05$ ). Sentrum semiovale sağ ve solu arası ile periventriküler beyaz cevherin sağ ve solu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir ( $p > 0,05$ ).

	Ortalama $\pm$ SD	t	p
Genu sağ (n:15)	0,762 $\pm$ 0,055	2,321	0,036*
Genu sol (n:15)	0,738 $\pm$ 0,055		
Splenium sağ (n:15)	0,759 $\pm$ 0,056	-2,201	0,050*
Splenium sol (n:15)	0,718 $\pm$ 0,069		
SS sağ (n:15)	0,591 $\pm$ 0,066	1,464	0,165
SS sol (n:15)	0,565 $\pm$ 0,068		
PVBC sağ (n:15)	0,694 $\pm$ 0,046	1,038	0,317
PVBC sol (n:15)	0,677 $\pm$ 0,066		

\* $p \leq 0,05$

**Tablo 4.12.** Hasta grubunda FA ölçümlerinde simetri farkı

#### 4.2.6. Hasta ve Kontrol Grubu ADC Ölçümlerinde Simetriklığe İlişkin Farklar

Kontrol grubunda yer alan bireylerin korpus kallosumun genu ve spleniumu ile sentrum semiovale ve periventriküler beyaz cevherden sağ ve sol simetrik ADC ölçümleri arasında fark olup olmadığı paired sample t testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.13). Analiz sonucuna göre yapılan ölçümler arasında istatistiksel fark olmadığı belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ).



	Ortalama ± SD*	t	p
Genu sağ (n:15)	0,845±0,050	1,677	0,116
Genu sol (n:15)	0,822±0,060		
Splenium sağ (n:15)	0,761±0,053	0,623	0,543
Splenium sol (n:15)	0,753±0,047		
SS sağ (n:15)	0,780±0,045	1,689	0,113
SS sol (n:15)	0,761±0,036		
PVBC sağ (n:15)	0,763±0,048	2,062	0,058
PVBC sol (n:15)	0,743±0,039		

\*x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s

**Tablo 4.13.** Kontrol grubunda ADC ölçümlerinde simetri farkı

Hasta grubunda yer alan bireylerin korpus kallosumun genu ve spleniumu ile sentrum semiovale (SS) ve periventriküler beyaz cevherden (PVBC) sağ ve sol simetrik ADC ölçümleri arasında fark olup olmadığı paired sample t testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.14). Analiz sonucuna göre genu sağ ve solu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu sağ genu ölçümünün, soldan istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük olduğu belirlenmiştir ( $p \leq 0,05$ ). Benzer olarak sağ PVBC'den ölçüm sonuçları, sol ölçüm sonuçlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük olduğu ( $p < 0,05$ ), diğer ölçümlerde istatistiksel olarak fark bulunmadığı belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ).

	Ortalama ± SD*	t	p
Genu sağ (n:15)	0,868±0,097	-2,131	0,050**
Genu sol (n:15)	0,926±0,056		
Splenium sağ (n:15)	0,792±0,063	0,987	0,341
Splenium sol (n:15)	0,777±0,059		
SS sağ (n:15)	0,788±0,050	1,197	0,251
SS sol (n:15)	0,775±0,039		
PVBC sağ (n:15)	0,767±0,045	2,204	0,045**
PVBC sol (n:15)	0,742±0,024		

\*x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s ; \*\*p≤0,05

**Tablo 4.14.** Hasta grubunda ADC ölçümlerinde simetri farkı

#### 4.2.7. FA Ölçümlerinde Klinik Alt Tiplere Göre Simetri Farkları

RRMS klinik alt tipte yer alan bireylerin korpus kallosumun genu ve spleniumu ile sentrum semiovale ve periventriküler beyaz cevherden sağ ve sol simetrik FA ölçümleri arasında fark olup olmadığı paired sample t testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.15). Analiz sonucuna göre yapılan ölçümler arasında istatistiksel fark olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ).

	Ortalama $\pm$ SD	t	p
Genu sağ (n:12)	0,771 $\pm$ 0,058	2,029	0,067
Genu sol (n:12)	0,744 $\pm$ 0,057		
Splenium sağ (n:12)	0,750 $\pm$ 0,059	-2,089	0,061
Splenium sol (n:12)	0,779 $\pm$ 0,059		
SS sağ (n:12)	0,590 $\pm$ 0,068	1,253	0,236
SS sol (n:12)	0,564 $\pm$ 0,073		
PVBC sağ (n:12)	0,688 $\pm$ 0,041	0,437	0,671
PVBC sol (n:12)	0,680 $\pm$ 0,069		

$p>0,05$

**Tablo 4.15.** RRMS'li hasta grubunda FA ölçümlerinde simetri farkı

SPMS klinik alt tipte yer alan bireylerin korpus kallosumun genu ve spleniumu ile sentrum semiovale ve periventriküler beyaz cevherden sağ ve sol simetrik FA ölçümleri arasında fark olup olmadığı paired sample t testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.16). Analiz sonucuna göre yapılan ölçümler arasında istatistiksel fark olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ).

	Ortalama ± SD	t	p*
Genu sağ (n:2)	0,716±0,001	2,185	0,273
Genu sol (n:2)	0,687±0,019		
Splenium sağ (n:2)	0,768±0,065	-0,075	0,953
Splenium sol (n:2)	0,773±0,159		
SS sağ (n:2)	0,629±0,033	0,741	0,594
SS sol (n:2)	0,597±0,026		
PVBC sağ (n:2)	0,752±0,035	0,909	0,530
PVBC sol (n:2)	0,692±0,057		

\*p>0,05

**Tablo 4.16.** SPMS'li hasta grubunda FA ölçümlerinde simetri farkı

#### 4.2.8. ADC Ölçümlerinde Klinik Alt Tiplere Göre Simetri Farkları

RRMS klinik alt tipte yer alan bireylerin korpus kallosumun genu ve spleniumu ile sentrum semiovale ve periventriküler beyaz cevherden sağ ve sol simetrik ADC ölçümleri arasında fark olup olmadığı paired sample t testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.15). Analiz sonucuna göre yapılan ölçümler arasında istatistiksel fark olmadığı belirlenmiştir (p>0,05).

	Ortalama ± SD*	t	p**
Genu sağ (n:12)	0,882±0,106	-1,606	0,137
Genu sol (n:12)	0,928±0,057		
Splenium sağ (n:12)	0,800±0,062	0,641	0,535
Splenium sol (n:12)	0,789±0,053		
SS sağ (n:12)	0,792±0,054	1,168	0,267
SS sol (n:12)	0,777±0,036		
PVBC sağ (n:12)	0,766±0,044	1,928	0,080
PVBC sol (n:12)	0,745±0,042		

\*x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s ;\*\*p>0,05

**Tablo 4.17.** RRMS'li hasta grubunda ADC ölçümlerinde simetri farkı

SPMS klinik alt tipte yer alan bireylerin korpus kallosumun genu ve spleniumu ile sentrum semiovale (SS) ve periventriküler beyaz cevherden (PVBC) sağ ve sol simetrik ADC ölçümleri arasında fark olup olmadığı paired sample t testi ile analiz edilmiştir (Tablo 4.16). Analiz sonucuna göre yapılan ölçümler arasında istatistiksel fark olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ).

	Ortalama $\pm$ SD*	t	p**
Genu sağ (n:2)	0,851 $\pm$ 0,081	-8,067	0,079
Genu sol (n:2)	0,911 $\pm$ 0,091		
Splenium sağ (n:2)	0,724 $\pm$ 0,031	0,486	0,712
Splenium sol (n:2)	0,697 $\pm$ 0,045		
SS sağ (n:2)	0,752 $\pm$ 0,049	0,939	0,520
SS sol (n:2)	0,737 $\pm$ 0,018		
PVBC sağ (n:2)	0,711 $\pm$ 0,023	-3,000	0,205
PVBC sol (n:2)	0,721 $\pm$ 0,028		

\* $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s ; \*\* $p>0,05$

**Tablo 4.18.** SPMS'li hasta grubunda ADC ölçümlerinde simetri farkı

#### 4.2.9. Ölçümlerin Demografik Özelliklerle İlişkisi

##### 4.2.9.1. Yaş ile FA ve ADC Ölçümleri Arasında İlişki

Çalışmamıza dahil edilen tüm bireylerin korpus kallosumun genu ve spleniumu ile sentrum semiovale ve periventriküler beyaz cevherden sağ ve sol simetrik FA ölçümlerinin yaş ile ilişkili olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile test edilmiştir. Elde edilen sonuca göre genu sağ ile yaş arasında negatif yönde zayıf ilişki ( $r:-0,365$ ;  $p<0,05$ ), benzer olarak sağ sentrum semiovale ile negatif yönde zayıf ilişkili ( $r:-0,374$ ;  $p<0,05$ ) olduğu belirlenmiştir. Buna göre yaş arttıkça sağ genu ve sağ sentrum semiovale ile ilgili ölçümler istatistiksel olarak azalmaktadır ( $p<0,05$ ). Diğer ölçümlerde istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir.

Sadece kontrol grubunda FA ölçümleri için aynı analizi tekrar ettiğimizde ele alınan değişkenlerle istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Sadece hasta grubunu ele alarak FA ölçümleri için yapılan analizde ise, sağ genu ( $r:-0,484$ ;  $p<0,05$ ), sol genu ( $r:-0,509$ ;  $p<0,05$ ) ve sol periventriküler beyaz cevherde ( $r:-0,558$ ;  $p<0,05$ ) istatistiksel olarak negatif yönde, orta derecede anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Hasta grupta yaş arttıkça tanımlanan yerlerde azalma olduğu ve bu azalmanın hasta grubunda istatistiksel olarak orta derecede yaşla ilişkili olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızda yer alan tüm bireylerin korpus kallosumun genu ve spleniumu ile sentrum semiovale ve periventriküler beyaz cevherden sağ ve sol simetrik ADC ölçümlerinin yaş ile ilişkili olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile test edilmiştir. Elde edilen sonuca göre ele alınan değişkenlerle yaşın istatistiksel anlamlı bir ilişkisi belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Sadece kontrol grubunda ADC ölçümleri için aynı analizi tekrar ettiğimizde ele alınan değişkenlerle istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Sadece hasta grubunda ADC ölçümleri için aynı analizi tekrar ettiğimizde ele alınan değişkenlerle yine istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

#### **4.2.9.2. Cinsiyet ile FA ve ADC Ölçümleri Arasında İlişki**

Çalışmamızda yer alan tüm bireylerin korpus kallosumun genu ve spleniumu ile sentrum semiovale ve periventriküler beyaz cevherden sağ ve sol simetrik FA ölçümlerinin cinsiyet ile ilişkili olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile test edilmiştir. Cinsiyet değişkeninin sağ periventriküler beyaz cevher ile zayıf derecede ( $r:-0,396$ ;  $p\leq 0,03$ ) ilişkili olduğu erkeklerde artarken, kadınlarda azaldığı anlaşılmaktadır. Diğer değişkenlerde istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Sadece kontrol grubunda FA ölçümleri için aynı analizi tekrar ettiğimizde cinsiyet değişkeninin sağ periventriküler beyaz cevher ile orta derecede ( $r:-0,661$ ;  $p\leq 0,07$ ) ilişkili olduğu erkeklerde birlikte artarken, kadınlarda ters yönde azaldığı

anlaşılmaktadır. Diğer değişkenlerde istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Sadece hasta grubunda FA ölçümleri için aynı analizi tekrar ettiğimizde ele alınan değişkenlerle istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda yer alan tüm bireylerin korpus kallosumun genu ve spleniumu ile sentrum semiovale ve periventriküler beyaz cevherden sağ ve sol simetrik ADC ölçümlerinin cinsiyet ile ilişkili olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile test edilmiştir. Elde edilen verilere göre ele alınan değişkenlerle istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Sadece kontrol grubunda ADC ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) ölçümleri için aynı analizi tekrar ettiğimizde cinsiyet değişkeninin sol sentrum semiovalede ( $r:0,535$ ;  $p\leq 0,04$ ) pozitif yönde ve orta derecede ilişkili olduğu, erkeklerde birlikte azalırken, kadınlarda birlikte arttığı belirlenmiştir. Ele alınan değişkenlerle istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Sadece hasta grubunda ADC ölçümleri için aynı analizi tekrar ettiğimizde ele alınan değişkenlerle istatistiksel anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

#### **4.2.10. FA değerlerinde kesme noktası**

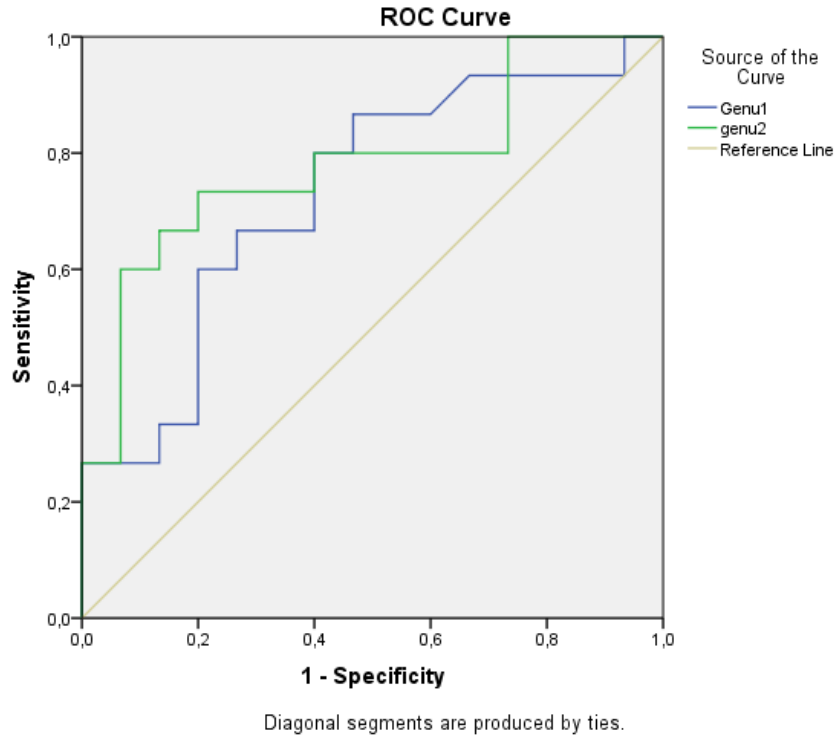
Sağlam bireyleri tahmin etmede korpus kallosumun genusunun sağ ve sol ölçümlerinin FA sınır değerini belirlemek amacıyla ROC (Alıcı İşlem Karakteristiği Eğrisi) analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuca göre sağlam bireyleri tahmin etmede genusunun sağ (AUC: 0,731; %95 GA: 0,55-0,91) ve solu (AUC: 0,782; %95 GA: 0,61-0,95) ölçümlerinin etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Tablo 4.17'de eğri altında kalan alanın genusunun sağ için 0,73 ve solu için 0,78 değerlerinin tanısal anlamlılık boyutunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Sağ genu için eğri altındaki alanın 0,55 ile 0,91 arasında olduğu, sol genu için eğri altında kalan alanın 0,61 ile 0,95 olduğu görülmektedir. Sınır değerini belirlemek için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, en yüksek sensitivite - spesifisite değer kombinasyonuna sağ genu için 0,7935 değerinde, sol

genu için 0,7690 değerinde ulaştığı görülmüştür. Bu nedenle kesme noktası sağ genu için 0,7935; sol genu için 0,7690 olarak belirlenmiştir.

	AUC	Standart Error	p	%95 ConfidentInterval (Güvenlik Aralığı)	
				LowerBound	UpperBound
Genu sağ	0,731	0,093	0,031	0,548	0,914
Genu sol	0,782	0,087	0,008	0,611	0,953

**Tablo 4.19.** ROC Analizine göre genunun sağ ve solu FA ölçümlerinin sağlam bireyleri tahmin etmede eğri altında kalan alanı (Area Under theCurve (AUC))

Grafikte (Şekil 4.1) sağ genu (1) ve sol genu (2) eğrisinin, referans diagonal çizgisinden biraz uzağında olduğu görülmektedir. Buna göre genunun sağ ve solu ölçüm değerlerinin sağlam bireyleri belirlemede önemli bir tanısal değere sahip olduğu ve bu durumun öngörülebileceği belirlenmiştir.



**Şekil 4.1.** ROC analizine göre FA ölçümlerinde Genu 1 (sağ) ve Genu 2 (sol) eğrisinin, referans diagonal çizgisinden uzaklığı

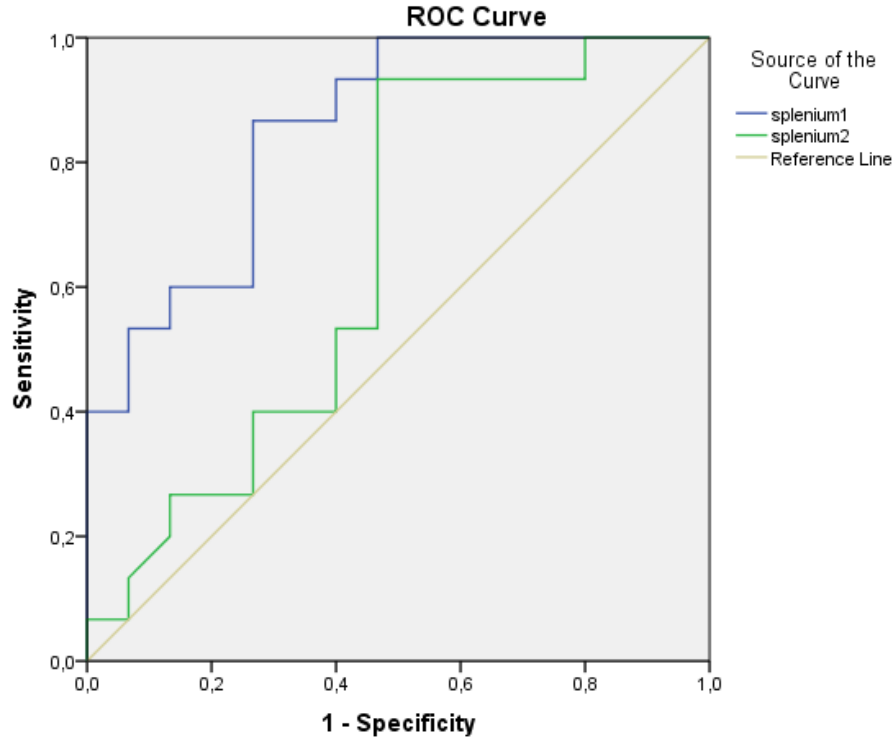
Sağlam bireyleri tahmin etmede korpus kallosumun spleniumunun sağ ve sol ölçümlerinin FA sınır değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuca göre sağlam bireyleri tahmin etmede sağ splenium (AUC: 0,853; %95 GA: 0,72-0,99) ölçümünün etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Tablodan eğri altında kalan alanın sağ splenium için 0,85 değerinin tanısal anlamlılık boyutunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ( $p \leq 0,001$ ). Sağ splenium için eğri altındaki alanın 0,72 ile 0,99 arasında olduğu saptanmıştır. Sınır değer belirlenmesi için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, en yüksek sensitivite - spesifisite değer kombinasyonuna sağ splenium için 0,8045 değerinde ulaşıldığı görülmüştür. Bu nedenle kesme noktası sağ splenium için 0,8045 olarak belirlenmiştir. Ancak sol splenium (AUC: 0,651; %95 GA: 0,45-0,86) için istatistiksel anlamlılık söz konusu değildir ( $p > 0,05$ ).

	AUC	Standart Error	p	%95 ConfidentInterval (Güvenlik Aralığı)	
				LowerBound	UpperBound
Splenium sağ	0,853	0,068	0,001	0,720	0,987
Splenium sol	0,651	0,105	0,158	0,446	0,856

**Tablo 4.20.** ROC Analizine göre spleniumun sağ ve solu FA ölçümlerinin sağlam bireyleri tahmin etmede eğri altında kalan alanı (Area Under the Curve (AUC))

Grafikte (Şekil 4.2) Splenium (1) sağ ve Splenium (2) sol eğrisinin, referans diagonal çizgisinin biraz uzağında olduğu görülmektedir. Buna göre sağ splenium ölçüm değerlerinin sağlam bireyleri belirlemede önemli bir tanısal değere sahip olduğu ve bu durumun öngörülebileceği belirlenmiştir. Aynı durum sol splenium için söz konusu değildir.





Diagonal segments are produced by ties.

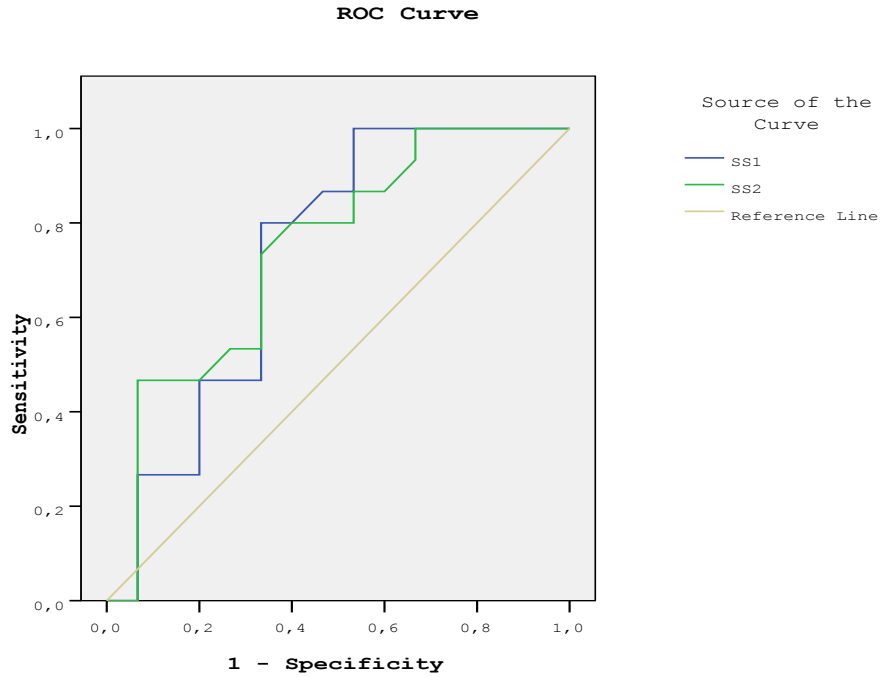
**Şekil 4.2.** ROC analizine göre FA ölçümlerinde Splenium1 (sağ) ve splenium2 (sol) eğrisinin, referans diagonal çizgisinden uzaklığı

Sağlam bireyleri tahmin etmede sentrum semiovalenin (SS) sağ ve sol FA ölçümlerinin sınır değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuca göre sağlam bireyleri tahmin etmede sağ sentrum semiovale (AUC: 0,731; %95 GA: 0,54-0,92) ve sol sentrum semiovale (AUC: 0,740; %95 GA: 0,56-0,92) ölçümlerin etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Tablo 4.19'da eğri altında kalan alanın sağ sentrum semiovale için 0,73 ve sol sentrum semiovale için 0,74 değerlerinin tanısal anlamlılık boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bir değer olduğu saptanmıştır. Sağ sentrum semiovale için eğri altındaki alanın 0,54 ile 0,92 arasında olduğu, sol sentrum semiovale için eğri altında kalan alanın 0,56 ile 0,92 olduğu görülmektedir. Sınır değerini belirlemek için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, en yüksek sensitivite - spesifisite değer kombinasyonuna sağ sentrum semiovale için 0,610 değerinde, sol sentrum semiovale

için 0,5885 değerinde ulaştığı görülmüştür. Bu nedenle kesme noktası sağ sentrum semiovale için 0,610; sol sentrum semiovale için 0,5885 olarak belirlenmiştir.

	AUC	Standart Error	p	%95 ConfidentInterval (Güvenlik Aralığı)	
				LowerBound	UpperBound
SS sağ	0,731	0,096	0,031	0,543	0,919
SS sol	0,740	0,092	0,025	0,559	0,921

**Tablo 4.21.** ROC Analizine göre sağ ve sol sentrum semiovale (SS) FA ölçümlerinin sağlam bireyleri tahmin etmede eğri altında kalan alanı (Area Under theCurve (AUC))



**Şekil 4.3.** ROC analizine göre FA ölçümlerinde sağ sentrum semiovale (SS1) ve sol sentrum semiovale (SS2) eğrisinin, referans diagonal çizgisinden uzaklığı

Grafikte (Şekil 4.3) sağ sentrum semiovale (SS1) ve sol sentrum semiovale (SS2) eğrisinin, referans diagonal çizgisinin biraz uzağında olduğu görülmektedir. Buna göre sağ ve sol sentrum semiovale ölçüm değerlerinin sağlam bireyleri

belirlemede önemli bir tanısal değere sahip olduğu ve bu durumun öngörülebileceği belirlenmiştir.

#### 4.2.11. ADC değerlerinde kesme noktası

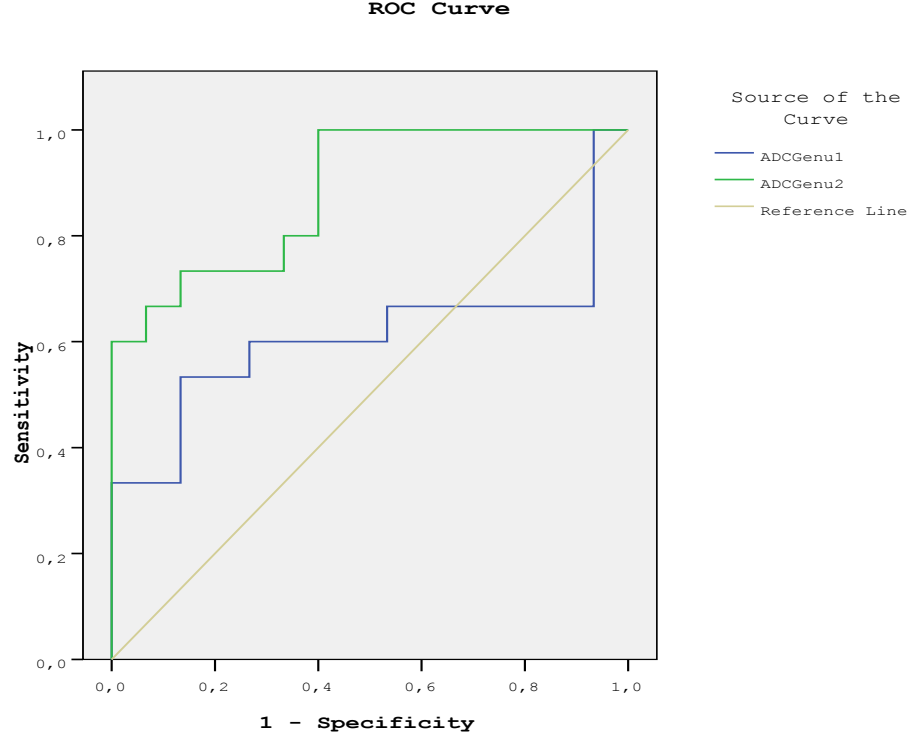
Hasta bireyleri tahmin etmede açısından korpus kallosumun genusunun sağ ve sol ADC ( $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) ölçümlerinin sınır değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuca göre hasta bireyleri tahmin etmede sol genu (AUC: 0,884; %95 GA: 0,768-0,999  $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) ölçümünün etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Tablodan eğri altında kalan alanın sol genu için  $0,88 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s değeri tanısal anlamlılık boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bir değer olduğu görülmektedir ( $p \leq 0,001$ ). Yine sol genu için eğri altındaki alanın  $0,77$  ile  $0,99 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s arasında olduğu saptanmıştır. Sınır değerini belirlemek için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, en yüksek sensitivite - spesifisite değer kombinasyonuna sol genu için  $0,8635 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s değerinde ulaşıldığı görülmüştür. Bu nedenle kesme noktası sol genu için  $0,8635 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s olarak belirlenmiştir. Ancak ADC ölçümlerinde sağ genu (AUC: 0,609; %95 GA: 0,39-0,83  $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) için istatistiksel anlamlılık söz konusu değildir ( $p > 0,05$ ).

Splenium, SS ve PVBC anatomik lokasyonlarında yapılan diğer yapılan ölçümlerde de istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

	AUC*	Standart Error	p	%95 Confident Interval (Güvenlik Aralığı)	
				LowerBound*	UpperBound*
Genu sağ	0,609	0,113	0,310	0,388	0,830
Genu sol	0,651	0,059	0,0001	0,768	0,999

\* $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s

**Tablo 4.22.** ROC Analizine göre genunun sağ ve solu ADC ölçümlerinin hasta bireyleri tahmin etmede eğri altında kalan alanı (Area Under the Curve (AUC))



**Şekil 4.4.** ROC analizine göre ADC ölçümlerinde sağ genu (ADCGenu1) ve sol genu (ADCGenu2) eğrisinin, referans diagonal çizgisinden uzaklığı

Grafikte (Şekil 4.4) sol genu (ADCGenu2) eğrisinin, referans diagonal çizgisinin oldukça uzağında olduğu görülmektedir. Buna göre sol genu ölçüm değerinin hasta bireyleri belirlemede önemli bir tanısal değere sahip olduğu ve bu durumu öngörebileceği belirlenmiştir. Aynı durum sağ genu için söz konusu değildir.

#### 4.2.12. Hasta grupta EDSS skorları ile NGBC alanlarının FA ve ADC ölçümlerinin karşılaştırılması

Hasta gruptan elde edilen EDSS skorları ile genu, splenium, sentrum semiovale ve periventriküler NGBC alanlarının FA ölçüm sonuçları arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre EDSS skoru ile sadece sol genu arasında ( $r: -0,57; p < 0,05$ ) negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. EDSS skoru ortalaması

0,93±1,58 iken; sol genu ortalaması 0,738±0,05 olduğu belirlenmiştir. Diğer bir deyişle, EDSS skoru arttıkça sol genu FA değerinde azalma olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Diğer NGBC alanlarının FA ölçüm sonuçlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hasta gruptan elde edilen EDSS skorları ile korpus kallosum, sentrum semiovale ve periventriküler NGBC alanlarının ADC ölçüm sonuçları arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile analiz edilmiştir. ADC ölçümleri ile ilişkili tüm sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma, MS hastalarının NGBC'sini tahmin etmede DTG'nin tanısal değerini değerlendirmek, NGBC alanlarındaki mikroyapısal değişiklikleri Difüzyon Tensör MRG ile kantitatif olarak tespit etmek ve Difüzyon Tensör MRG bulgularının MS hastalarının klinik bulguları ve hastalık aktivitesi ile korelasyonunu araştırmak amacıyla yapılmıştır.

MS en sık demiyelinizan hastalık olup genç erişkinlerde en sık görülen nörolojik hastalıktır. Dünya genelinde yaklaşık 2.5 milyon insanı etkilemektedir. Kuzey yarım kürede prevalansı %0.1'dir (112). Klinik seyir, hastaların neredeyse tamamen normal bir yaşam sürdüğü benign hastalıktan, hayatı kısaltan ciddi ve yıkıcı bir hastalığa kadar değişebilmektedir. MRG, MS hastalığının tanısında, takibinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde çok önemli bir yere sahiptir. Doku hasarı, lezyon aktivitesi ve hastalık yükünü göstermede diğer tüm görüntüleme modalitelerine üstün olduğu için MRG, multipl skleroz tanısı ve takibinde en önemli paraklinik araç haline gelmiştir. DTG, konvansiyonel MRG'de görülemeyen gizli mikroyapısal değişiklikleri saptayabilme şansını artırmaktadır (5).

MSS'te demiyelinizasyon, aksonal kayıp, remiyelinasyon ve inflamasyon, MS patolojisinin temel bileşenleridir (113). MS'te kalıcı demiyelinizasyonun aksonal fizyolojik stresten korunmasız aksonlar oluşturarak aksonal dejenerasyona yol açtığı düşünülmektedir (114). Kronik demiyelinizasyon aksonal iletimin enerji ihtiyacını artırır, sonuçta aksoplazmik ATP üretimini tehlikeye sokar ve iyonik dengesizliğe ve  $Ca^{2+}$  aracılı aksonal dejenerasyona yol açar (115).

MS'li hastalarda T2 A (Ağırlıklı) kesitlerde görünür MS plaklarında daha belirgin olmak üzere NGBC'nin de anormal mikroyapısal değişikliklere sahip olabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir (116-122). Bu mikroyapısal değişikliklerinin saptanması, hastalığın seyrinde büyük rol oynamaktadır. NGBC anormalliklerinin Gri Cevher (GC) lezyonlarına yakın olması aksonal dejenerasyona bağlanabilir. Bununla paralel olarak Dziedzic ve arkadaşlarının yaptığı 33 adet erken dönem aktive plağın ve plak çevresindeki beyaz cevherin incelendiği çalışma, Wallerian dejenerasyonunun erken MS'te plak çevresindeki beyaz cevherde aksonal patolojinin önemli bir bileşeni olduğunu bildirmiştir. Bu durumun erken MS'te

gözlenen radyolojik değişikliklere katkıda bulunabileceği ve büyük olasılıkla sakatlığın gelişiminde de büyük bir rol oynadığı düşünülmüştür (116).

Moll ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer radyopatolojik bir çalışmada hasarın yalnızca Wallerian dejenerasyonuna bağlı değil aksonal hasarın eşlik etmediği mikroglial aktivasyon nedeniyle de meydana gelebileceği savunulmuştur (117). Aynı çalışmada DTG'de nonlezyonel bölgelerde düşük FA değerleri ile mikroglial aktivasyonun ve mikronodüllerin varlığı arasında korelasyon gözlenmiştir. Filippi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir patoloji çalışması da aksonal patoloji veya myelin kaybı olmamasına rağmen NGBC'nin aktive mikroglialya sahip olduğunu ortaya koymaktadır (118).

Ceccarelli'ye göre, NGBC'deki miyelin ve akson kaybı; yapısal bariyer kaybına yol açarak ortalama difüzyon hızında artışa ve su moleküler hareketinin fizyolojik organizasyonunu değiştirerek azalmış FA'ya yol açmaktadır (123). Gerçekten de yapılan birçok çalışmada, MS hastalarında NGBC'de artmış OD ve azalmış FA'dan oluşan yaygın DTG anormallikleri tespit edilmiştir (120-128). Andrade ve arkadaşları kontrol grubunun NGBC'si ile karşılaştırdıklarında MS hastalarının plakların ve plak çevresindeki NGBC'nin FA değerlerinde fark olduğunu bildirmişlerdir (129). Biz de çalışmamızda bu çalışmalar ile uyumlu olarak plak düzeyinde daha belirgin olmak üzere NGBC alanlarında da artmış OD ve azalmış FA değerlerinden oluşan DTG anormallikleri tespit ettik. Buna ek olarak karşı hemisferdeki simetrikleri ile karşılaştırarak plak çevresindeki NGBC alanlarında FA değerlerinde anlamlı azalma gözlemledik. Bu da bize plak çevresindeki NGBC alanlarında mikroglial bir aktivasyonun olabileceğini düşündürdü.

NGBC'deki anormallikler hemen hemen tüm MS fenotiplerinde saptanabilmekle birlikte hasarın derecesi patolojinin şiddetine göre değişmektedir. Vishwas ve arkadaşlarının yaptığı 27 KİS ve 20 RRMS'li çocuk hastanın katıldığı bir çalışmada değişikliğe uğramış NGBC erken yaşlarda bile klinik semptomların başlangıcından itibaren DTG ile saptanabilmekle birlikte hastalık kötüleştiğinde DTG ile saptanabilir hasarların giderek daha belirgin hale geldiği vurgulanmıştır (130). Rocca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6 MS hastası prospektif olarak haftalık periyotlarla 12 hafta boyunca görüntüleme yoluyla incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre MS'li hastaların DTG özellikleri ve klinik şiddeti birbiriyle ilişkili

bulunmuştur (120). Biz de çalışmamızda EDSS skoru arttıkça korpus kallosumun genusunda FA değerinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma kaydettik. Diğer beyaz cevher alanlarında hem FA hem ADC ölçümlerimizde EDSS skoru ile korelasyon gözlemedik. Ayrıca yayınlanan çalışmalar ile uyumlu olarak yaş arttıkça MS'li hasta grupta korpus kallosumun genusunda FA değerlerinde daha düşük değerler ölçüldüğünü saptadık.

SPMS hastalarının KİS, RRMS ve benign MS ile karşılaştırıldığında daha belirgin beyaz cevher difüzyon anormallikleri sergilediği bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (131-133). Scanderbeg ve arkadaşlarının 10 RRMS ve 10 SPMS'li hasta grupta yaptığı çalışmada periventriküler demiyelinizan plaklarda ADC ölçümleri yapmışlar ve SPMS'li hastalarda (ort.  $1.445 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s), RRMS'li hastalara (ort.  $0.951 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) göre daha yüksek değerler bildirmişlerdir. SPMS'deki difüzivitede diğer fenotipe göre daha fazla artışın muhtemelen aksonal kayıp ve inflamatuvar olaylarla doku yıkımı süreçlerinin bir kombinasyonu ile karakterize, hastalığın daha ileri bir aşamasını temsil edebileceklerini savunmuşlardır (133). Bu hastalarda aksonal dejenerasyonun yüksek derecesi, Preziosa ve arkadaşlarının yaptığı MS'in farklı klinik fenotiplerini de içeren 172 katılımcının bulunduğu bir DTG çalışmasında sadece lezyonlarda değil, aynı zamanda NGBC'de de özellikle motor bozulma ile ilişkili olan yolaklarda FA değerlerindeki yaygın azalmayla doğrulanmaktadır (131). Biz çalışmamızda RRMS ve SPMS klinik alt tipleri arasında belirgin FA veya ADC değer farkı gözlemedik. Ancak hasta sayımızın azlığı ve klinik alt tiplerin çalışmamızda inhomojen dağılımı nedeniyle de böyle bir sonuçla karşılaşmış olabileceğimizi düşündük.

Rueda ve arkadaşları MS'li hastalarda normal görünümlü korpus kallosumun tüm bölgelerinde FA'da belirgin bir azalma saptamış, bu da konvansiyonel MRG'de normal görünümüne rağmen korpus kallosumda yaygın bir anormallik olduğunu düşündürmüştür (134). Sigal ve arkadaşları da korpus kallosuma odaklanarak, ADC'deki ve spesifik olarak transvers difüzivitede değişikliklerin RRMS'te mikroyapısal hasarı temsil ettiği ve klinik hastalık aktivitesi ve progresyonu ile pozitif ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (135). Biz de bu çalışmalar ile uyumlu olarak hasta grupta yaptığımız korpus kallosum FA ölçümlerinde anlamlı düşüş saptadık.



Gratsias ve arkadaşlarının yaptığı 84 MS hastası üzerindeki bir çalışmada hasta grubun NGBC'sinin ADC değerleri, kontrol grubunun beyaz cevher ADC değerleriyle karşılaştırıldığında artmış ve MS lezyonlarının ADC değerleri ile karşılaştırıldığında azalmış olarak bulunmuştur (136). Aynı çalışmada hastaların EDSS skorları ile FA ve ADC ölçümleri de karşılaştırılmış ancak istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır. Yurtsever ve arkadaşlarının yaptığı 63 aktif plaklı olguyu kapsayan bir diğer çalışmada, plaklarda ciddi ADC artışı gözlenirken aktif plakların değil de oksipital horn komşuluğundaki NGBC'in ADC ölçümleri ile EDSS skorlaması arasında ilişki gözlenmiştir (137). Aynı çalışmada, ek olarak MS hastalarında NGBC'nin ADC değerlerinin normal popülasyonun değerlerinden daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ADC ölçümlerimizde hasta grubunda yalnız korpus kallosumun genusunda anlamlı artış söz konusuydu. Diğer beyaz cevher alanlarında kontrol grubu ile karşılaştığımızda anlamlı fark saptamadık. Ayrıca ADC değerlerinde plak düzeyinde ciddi bir artış varsa da MS plağı etrafındaki beyaz cevherde plağın karşı hemisferdeki simetriğine oranla anlamlı fark bulmadık. EDSS skorları ile ADC değerleri arasında korelasyon belirlemedik.

Klistorner ve arkadaşlarının yaptığı yeni bir çalışmada MS hastalarının lezyonel OD ölçümlerinde erkeklerde kadınlara göre daha belirgin bir artış olduğu saptanmıştır. Bu cinsiyet eşitsizliğinin açıklamasının hormonların nöroprotektif ve de/remiyelinizasyon süreçlerinde etkili olabileceği ve sonuç olarak erkekler ve kadınlar arasındaki farkı yansıtabileceği savunulmuştur (138). Biz çalışmamızda yaptığımız OD ölçümlerinde plaklar düzeyinde kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark gözlemedik.

Yaptığımız çalışmada kontralateral hemisferik NGBC'nin FA ve ADC ölçümlerinde simetri farklarını da analiz ettik. Çalışmamızda FA ölçümlerinde kontrol grubumuzda simetri farkı yokken, hasta grupta korpus kallosumda anlamlı asimetriye rastladık. ADC ölçümlerinde yine kontrol grubumuzda simetri farkı yokken hasta grupta korpus kallosumun genusunda ve periventriküler NGBC'sinde anlamlı asimetri bulduk. MS'li hastalarda simetri farkını kantifiye eden bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda ayrıca hasta ve sağlam bireyleri istatistiksel ROC analizi ile değerlendirdik. Bu analiz ile FA ölçümlerinde sağlam bireyleri, ADC ölçümlerinde hasta bireyleri tahmin etmeye çalıştık. Yine literatürde bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda korpus kallosumda yaklaşık 0.8, sentrum semiovalede yaklaşık 0.6 FA değerinin cut-off değer olarak belirlenebileceğini ancak bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu da düşünmekteyiz. Ayrıca ADC ölçümlerimizde korpus kallosumun genusunun yalnızca sol yarısı için tahmini kesme değeri belirleyebildik.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak hasta sayımız oldukça düşüktür. Çalışmamızın popülasyona genellenebilmesi için daha büyük hasta gruplarına gereksinim vardır. İkinci olarak MS klinik alt tiplerinden bazıları çalışmamıza dahil değildir. Hastalarımızdan sadece bir tanesi RPMS, iki tanesi SPMS olup diğerlerinin tamamı RRMS'ten oluşmaktaydı. Gelecekte farklı MS klinik alt tiplerinden yeterli sayıda içerecek çalışmaların yürütülmesi ve bu klinik alt tipler arasında DTG bulguları açısından fark olup olmadığının araştırılması fayda sağlayacaktır. Üçüncü sınırlama, hastalarımızdaki MS lezyonlarının MRG'de boyutlarına bakmaksızın standart oluşturmaya çalışarak elle çizilen ROİ ile ölçülmüş olmasıydı.

## 6. SONUÇ

Santral sinir sisteminin en sık kronik, inflamatuvar demiyelinizan hastalığı olan MS'in tanısı ve izleminde MRG çok önemli bir yere sahiptir. MS hastalarında konvansiyonel MRG sekansları ile tespit edilemeyen özellikle beyaz cevher patolojileri DTG ile hem niteliksel hem niceliksel olarak tespit edilebilir.

Sonuçlarımız, DTG verilerinin kantitatif analizi ile MS hastalarının NGBC'sinde anomalileri ortaya koymuştur. DTG ile NGBC'de FA ve ADC ölçümleri yoluyla mikroyapısal hasarın kantitatif değerlendirilmesi beyaz maddenin bütünlüğünün değerlendirilmesini sağlayacağından, DTG MS hastalarında beyaz cevher hasarının erken saptanmasında ve MS hastalarının ileriye dönük çalışmalarında klinik sonucun ve tedaviye yanıtın öngördürücü bir göstergesi olarak kullanılabilir. MS şüphesi olan hastalarda rutin MRG protokollerine DTG için kısa süreli sekans eklenerek, daha yüksek popülasyonlu çalışmalarla desteklenen beyaz cevher cut-off DTG kantitatif değerleri ile MS hastalığının tanısı desteklenebilir veya dışlanabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*. Berlin: Springer Verlag, 2005.
2. Compston A, Coles A. *Multiple sclerosis*. Lancet, 2008; 372(9648): 1502-1517.
3. Wattjes MP, Harzheim M, Kuhl CK, Gieseke J, Schmidt S, Klotz L, Klockgether T, Schild HH, Lutterbey GG. Does high-field MR imaging have an influence on the classification of patients with clinically isolated syndromes according to current diagnostic mr imaging criteria for multiple sclerosis? *American Journal of Neuroradiology*. 2006; 27(8): 1794-1798.
4. Rovaris M, Gass A, Bammer R, Hickman SJ, Ciccarelli O, Miller DH, Filippi M. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; 65: 1526–1532.
5. Rocca MA, Cercignani M, Iannucci G, Comi G, Filippi M. Weekly diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in MS. *Neurology*. 2000; 55: 882–884.
6. Oyar Orhan, Gülsoy Ufuk K. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. 2003: 281-371.
7. Tuncel Ercan. *Klinik Radyoloji*. Güneş&Nobel 1994: 51-71.
8. Taylor WD, Hsu E, Krishnan KRR, Macfall JR. Diffusion Tensor Imaging: Background, Potential and Utility in Psychiatric Research. *Biol Psychiatry*. 2004; 55: 201-207.
9. Jones DK, Griffin LD, Alexander DC, Catani M, Horsfield MA, Howard R, et al. Spatial Normalization and Averaging of Diffusion Tensor MRI Data Sets. *Neuroimage*. 2002; 17: 592-617.

10. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion Tensor Imaging (DTI)-Based White Matter Mapping in Brain Research: A Review. *J Mol Neurosci.* 2008; 34: 51-61.
11. Dong Q, Welsh RC, Chenevert TL, Carlos RC, Maly-Sundgren P, Gomez-Hassan DM, et al. Clinical Applications of Diffusion Tensor Imaging. *J Magn Reson Imag.* 2004; 19: 6-18.
12. Yamada K, Kizu O, Mori S, Ito H, Nakamura H, Yuen S, et al. Brain Fiber Tracking with Clinically Feasible Diffusion-Tensor MR Imaging: Initial Experience. *Radiology.* 2003; 227: 295-301.
13. Erden İlhan. Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları. *Türk Manyetik Rezonans Derneği.* 2008: 248-254.
14. Le bihan D, van Zijl P. From the Diffusion Coefficient to the Diffusion Tensor. *NMR Biomed.* 2002; 15: 431-434.
15. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25: 356-369.
16. Figueiredo EHMSG, Borgonovi AFNG, Doring TM. Basic Concepts of MR Imaging, Diffusion MR Imaging, and Diffusion Tensor Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2011; 19: 1-22.
17. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic Diffusion in Human White Matter: Demonstration with MR Techniques in vivo. *Radiology.* 1990; 177: 401-405.

18. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, Tsuruda J, Norman D. Diffusion-Weighted MR Imaging of Anisotropic Water Diffusion in Cat Central Nervous System. *Radiology* 1990; 176: 439–445.
19. Guilfyle DN, Helpert JA, Lim KO. Diffusion Tensor Imaging in Fixed Brain Tissue at 7.0 T. *NMR Biomed.* 2003; 16: 77-81.
20. Sun SW, Neil JJ, Song SK. Relative Indices of Water Diffusion Anisotropy are Equivalent in Live and Formalin-fixed Mouse Brains. *Magn Reson Med.* 2003; 50: 743-748.
21. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, DiChiro G. Diffusion Tensor MR Imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637–648.
22. Crank J. The Mathematics of Diffusion. *Oxford University Press.* Oxford, 1975: 1-10.
23. Basser P, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the Effective Self Diffusion Tensor From NMR spin echo. *J Magn Reson B.* 1994; 103: 247-254.
24. Basser P, Pierpaoli C. A Simplified Method to Measure the Diffusion Tensor From Seven MR images. *Magn Reson Med.* 1998; 39: 928-934.
25. Mattiello J, Basser P, Le Bihan D. Analytical Expressions for the b Matrix in NMR Diffusion Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson A.* 1994; 108: 131-141.

26. Uluğ AM, Van Zijl PCM. Orientation-independent Diffusion Imaging without Tensor Diagonalization: Anisotropy Definitions Based on Physical Attributes of the Diffusion Ellipsoid. *J Magn Reson Imaging*. 1999; 9: 804–813.
27. Kingsley PB. Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics. *Concepts in Magnetic Resonance*. 2006; 28A(2): 123–154.
28. Wang J, Chao T, Wai Y, Hsu Y. Novel Diffusion Anisotropy Indices: An Evaluation, *J Magn Reson Imaging*. 2006; 24: 211–217.
29. Hasan KM, Alexander AL, Narayana PA. Does Fractional Anisotropy Have Better Noise Immunity Characteristics Than Relative Anisotropy in Diffusion Tensor MRI: An Analytical Approach. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2004; 51: 413-417.
30. Sundgren PC, Dong Q, Gomez-Hassan D, et al. Diffusion Tensor Imaging of the Brain: Review of Clinical Application. *Neuroradiology*. 2004; 46: 339-350.
31. Le Bihan D. Molecular Diffusion Nuclear Magnetic Resonance Imaging. *Magn Reson Q*. 1991; 7: 1-30.
32. Westin, C.F., Maier, S.E., Mamata, H., Nabavi, A., Jolesz, F.A., Kikinis, R. Processing and Visualization for Diffusion Tensor MRI. *Medical Image Analysis*. 2002; 6: 93–108.
33. Highley JR, Walker MA, Esiri MM, Crow TJ, Harrison PJ. Asymmetry of the Uncinate Fasciculus: A Post-mortem Study of Normal Subjects and Patients with Schizophrenia. *Cerebral Cortex*. 2002;12:1218-1224.

34. Pipe JG, Farthing VG, Forbes KP. Multishot Diffusion-Weighted FSE Using PROPELLER MRI. *Magn Reson Med.* 2002; 47: 42-52.
35. Bastin ME, Armitage PA, Marshall I. A Theoretical Study of the Effect of Experimental Noise on the Measurement of Anisotropy in Diffusion Imaging. *Magn Reson Imaging.* 1998; 16: 773-785.
36. Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS Jr, Pandya DN. Segmentation of Subcomponents within the Superior Longitudinal Fascicle in Humans: A Quantitative, In Vivo, DT-MRI Study. *Cerebral Cortex.* 2005; 15: 854-869.
37. Mehlem E, Mori S, Mukundan G, Kraut M, Pomper MG, van Zijl PC. Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography Department of Radiology and Radiological Sciences. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 178(1): 3-16.
38. Mori, S, van Zijl, P.C.M. Fiber tracking: Principles and Strategies – A Technical Review. *NMR in Biomedicine.* 2002; 15: 468–480.
39. Watts R, et al, Fiber Tracking Using Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Human Brain Development. *MRDD Research Reviews* 2003; 9: 168-177.
40. Park HJ, Kubicki M, Shenton ME. Spatial Normalization of Diffusion Tensor MRI Using Multiple Channels. *Neuroimage* 2003; 20: 1995-2009.
41. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, Zijl PCM, Mori S. Fiber Tract-based Atlas of Human White Matter Anatomy. *Radiology* 2004; 230: 77–87.



42. Altıntaş A. Multipl Sklerozun immunopatogenezi ve patolojisi. Türkiye Klinikleri *J Neurol-Special Topics*. 2009; 2(2): 1-8.
43. Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *J R Soc Med*. 2005; 98(6): 289.
44. Öge E, Baykam B (editor). *Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Noröloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2011: 603-630.
45. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 68(3): 22-31.
46. Aeron EM, Fred DL, Patricia KC. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. First ed. London: Taylor & Francis Group. 2003: 103-129.
47. Revel M. Interferon- $\beta$  in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2003; 100: 49-62.
48. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in Multiple Sclerosis. *Lancet* 1981: 1063-1066.
49. Grossman RI, Gonzalez-Scarano F, Atlas SW, Galetta S, Silberberg DH. Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MR imaging. *Radiology* 1986: 161; 721-725.
50. Kantarcı O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: New insights. *Curr Opin Neurol*. 2006; 19: 248-254.
51. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol*. 1998; 18(3): 301-307.

52. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008; 372: 1502-1517.
53. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neuro Virol*. 2000; 6: 10-14.
54. Kurtzke JF, Dean G, Botha DPJ. A method of estimating age at immigration of white immigrants to South Africa with an example of its importance. *S Afr Med J*. 1970; 44: 663-669.
55. Çelik Y, Birgili O, Kiyat A. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. *Mult Scler*. 2003; 9(1): 47-48.
56. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice 5th Edition*. 2008: 1583-1613.
57. McDonald IW, Noseworthy JH. *Multiple Sclerosis*. Martin R, Lucchinetti CF, Brück W (eds). *Immunology, Pathology and Pathogenesis* (First ed). Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2003: 33-113.
58. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000; 47: 707-717.
59. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1991; 41(8): 1193.

60. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2001; 50: 389–400.
61. Okuda D, Siva A. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014; 9(3).
62. Okuda D, Mowry EM, Cree BA, Crabtree EC, Goodin DS, Waubant E, Pelletier D. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011; 76(8): 686-692.
63. Rossi S, Motta C, Studer V, Macchiarulo G, Germani G, Finardi A, Furlan R, Martino G, Centonze D. Subclinical central inflammation is risk for RIS and CIS conversion to MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015; 21(11): 1443–1452.
64. Azevedo CJ, Overton E, Khadka S, Buckley J, Liu S, Sampat M, Kantarci O, Lebrun Frenay C, Siva A, Okuda DT, Pelletier D. Early CNS Neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015; 2(3): 102.
65. Lebrun C, Blanc F, Biasset D, Zephir H. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2010; 16(8): 919-925.
66. Karabudak R. Multipl Skleroz: Klinik özellikler ve seyir. *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*. 2013; 17: 223-228.
67. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Epidemiology and genetics. Multiple Sclerosis in Clinical Practice, 2nd Ed. *Martin Dunitz*. London, 2003: 31-33.

68. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RS, Herndon R, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* 1996; 39: 285-394.
69. Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. 2006: 183-272.
70. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study on progressive relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: A reevaluation. *Brain.* 1999; 122: 1941-1950.
71. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008; 131: 808-817.
72. Dalton CM, Bodini B, Samson RS, Battaglini M, Fisniku LK, Thompson AJ, Ciccarelli O, Miller DH, Chard DT. Brain lesion location and clinical status 20 years after a diagnosis of clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012; 18: 322-328.
73. McDonald I. The symptoms and signs of multiple sclerosis. Compston A (Ed). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 2006: 287-346.

74. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. *Martin Dunitz* 2003; 1-14: 31-53.
75. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2006; 110: 35-56.
76. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2005; 65(9): 1479-1482.
77. Simon JH, Kleinschmidt-DeMasters BK. Variants of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008; 18(4): 703-716.
78. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica. *International MS Journal.* 2006; 13(2): 42.
79. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Archives of Neurology,* 2006; 63(7): 964.
80. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006; 66(10): 1485-1489.
81. Karaarslan E, Altintas A, Senol U, Yeni N, Dincer A, Bayindir C, Karaagac N, Siva A. Balo's concentric sclerosis: clinical and radiologic features of five cases. *American Journal of Neuroradiology.* 2001; 22(7): 1362-1367.

82. Wang C, Zhang KN, Wu XM, Gang Huang, Xie XF, Qu XH, Xiong YQ. Balo's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis-like lesions in Chinese. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14(3): 418-424.
83. Moore GR, Berry K, Oger JJ, Prout AJ, Graeb DA, Nugent RA. Baló's concentric sclerosis: surviving normal myelin in a patient with a relapsing-remitting clinical course. *Mult Scler*. 2001; 7: 375–382.
84. Wood DD, Bilbao JM, O'Connors P, Moscarello MA. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. *Annals of neurology*. 1996; 40(1): 18-24.
85. Walid MS, Sanoufa M. The diagnosis of Marburg Disease is course-dependent. *GMS German Medical Science*. 2010: 8.
86. Afifi AK, Bell WE, Menezes AH, Moore SA. Myelinoclastic diffuse sclerosis (Schilder's disease): report of a case and review of the literature. *Journal of Child Neurology*. 1994; 9(4): 398.
87. Poser CM, Goutières F, Carpentier MA, Aicardi J. Schilder's myelinoclastic diffuse sclerosis. *Pediatrics*. 1986; 77(1): 107.
88. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 1983; 33(11): 1444-1444.
89. Compston A, Lassmann H, McDonald IR, Miller DH, Noseworthy J, Smith KJ, Wekerle H. *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 4th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2006: 191-221.

90. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain*. 1989; 112(1): 133.
91. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da Sıkça Karşılaşılan Semptomlar ve Semptomatik Tedavi Prensipleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology*. 2004; 2(3): 237.
92. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 1999; 246(11): 1027-1032.
93. Chu ER, Chen CS. Optic neuritis more than a loss of vision. *Australian Family Physician*. 2009; 38(10): 789-793.
94. Beck RW, Trobe JD. What we have learned from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology*, 1995; 102(10): 1504.
95. Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology*. 1997; 49(5): 1404-1413.
96. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol*. 2008; 65(6): 727-732.
97. Starck M. Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 1996; 244(1): 9-16.
98. Clanet MG, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. *Current Opinion in Neurology*. 2000; 13(3): 263.

99. Lynch SG, Parmanter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005; 11(4): 469-476.
100. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*. 2001; 58(10): 1602.
101. Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, Sirabian G, Canal N. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 1995; 132(2): 222-227.
102. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2007; 14(10): 919-927.
103. Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Review*. 1998; 8(2): 43-77.
104. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: Diagnosis, impact and management. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(3): 219-227.
105. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Multiple Sclerosis: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians (UK). 2004.
106. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1991; 84(3): 197-200.



107. Gutrecht JA, Zamani AA, Salgado ED. Anatomic-radiologic basis of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1993; 50(8): 849.
108. Brisman R. Trigeminal neuralgia and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1987; 44(4): 379.
109. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965; 122: 552-568.
110. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*. 1983; 13(3): 227-231.
111. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011; 69(2): 292-302.
112. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002; 104: 182–191.
113. Sati P, Cross A, Luo J, Hildebolt CF, Yablonskiy DA. In vivo quantitative evaluation of brain tissue damage in multiple sclerosis using gradient echo plural contrast imaging technique. *Neuroimage*. 2010; 51: 1089–1097.

114. Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol.* 2005; 252(5): 3-9.
115. Correale J, Gaitan MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain J Neurol.* 2017; 140(3): 527-546.
116. Dzedzic T, Metz I, Dallenga T, König FB, Müller S, Stadelmann C, Brück W Wallerian degeneration: a major component of early axonal pathology in multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2010; 5: 976–985.
117. Moll NM, Rietsch AM, Thomas S, Ransohoff AJ, Lee JC, Fox R, Chang A, Ransohoff RM, Fisher E. Multiple sclerosis NAWM: pathology-imaging correlations. *Ann Neurol.* 2011; 70: 764–773.
118. Filippi M, Rocca M, Barkhof F, Brück W, Chen JT, Comi G, DeLuca G, De Stefano N, Erickson BJ, Evangelou N, Fazekas F, Geurts JJ, Lucchinetti C, Miller DH, Pelletier D, Popescu BF, Lassmann H. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 349–360.
119. Kim DS, Garwood M. High-field magnetic resonance techniques for brain research. *Curr Opin Neurobiol.* 2003; 13: 612–619.
120. Rocca MA, Cercignani M, Iannucci G, Comi G, Filippi M. Weekly diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in MS. *Neurology.* 2000; 55: 882–884.

121. Filippi M. Magnetic resonance imaging findings predicting subsequent disease course in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurological Sciences*. 2001; 22(2): 49–51.
122. Filippi M, Iannucci G, Cercignani M, Rocca MA, Pratesi A, Comi G. A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging. *Archives of Neurology*. 2000; 57(7): 1017–1021.
123. Ceccarelli A, Rocca M, Falini A, Tortorella P, Pagani E, Rodegher M, Comi G, Scotti G, Filippi M. Normal-appearing white and grey matter damage in MS, a volumetric and diffusion tensor MRI study at 3.0 Tesla. *J Neurol*. 2007; 254: 513–518.
124. Droogan AG, Clark CA, Werring DJ, Barker GJ, McDonald WI, Miller DH. Comparison of multiple sclerosis clinical subgroups using navigated spin echo diffusion-weighted imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. 1999; 17(5): 653–661.
125. Cercignani M, Iannucci G, Rocca MA, Comi G, Horsfield MA, Filippi M. Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI. *Neurology*. 2000; 54(5): 1139–1144.
126. Bammer R, Augustin M, Strasser-Fuchs S, Seifert T, Kapeller P, Stollberger R, Ebner F, Hartung HP, Fazekas F. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2000; 44: 583–591.

127. Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Parker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology*. 2001; 56(7): 926–933.
128. Guo AC, Jewells VL, Provenzale JM. Analysis of normal-appearing white Matter in multiple sclerosis: comparison of diffusion tensor MR imaging and magnetization transfer imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2001; 22(10): 1893–1900.
129. Andrade RE, Gasparetto EL, Cruz LC Jr, Ferreira FB, Domingues RC, Marchiori E, Domingues RC. Evaluation of white matter in patients with multiple sclerosis through diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65: 561–564.
130. Vishwas MS, Healy BC, Pienaar R, Gorman MP, Grant PE, Chitnis T. Diffusion tensor analysis of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. *American Journal of Neuroradiology*. 2013; 34(2): 417–423.
131. Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Stosic-Opincal T, Kacar K, Absinta M, Caputo D, Drulovic J, Comi G, Filippi M. Intrinsic damage to the major white matter tracts in patients with different clinical phenotypes of multiple sclerosis: a voxelwise diffusion-tensor MR study. *Radiology*. 2011; 260(2): 541–550.
132. Braley TJ, Lee YH, Mohan S, Segal BM, Berini S, Srinivasan A. Differences in diffusion tensor imaging-derived metrics in the corpus callosum of patients with multiple sclerosis without and with gadolinium-enhancing cerebral lesions. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2012; 36(4): 410–415.

133. Scanderbeg AC, Tomaiuolo F, Sabatini U, Nocentini U, Grasso MG, Caltagirone C. Demyelinating plaques in relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis: assessment with diffusion MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2000; 21(5): 862–868.
134. Rueda F, Hygino L, Domingues R, Vasconcelos CC, Papais-Alvarenga RM, Gasparetto EL. Diffusion tensor MR imaging evaluation of the corpus callosum of patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(3A): 449–453.
135. Sigal T, Shmuel M, Mark D, Gil H, Anat A. Diffusion tensor imaging of corpus callosum integrity in multiple sclerosis: correlation with disease variables. *J Neuroimaging*. 2012; 22: 33–37.
136. Gratsias G, Kapsalaki E, Kogia S, Dardiotis E, Tsimourtou V, Lavdas E, Kousi E, Pelekanou A, Hadjigeorgiou GM, Fezoulidis I. A quantitative evaluation of damage in normal appearing white matter in patients with multiple sclerosis using diffusion tensor MR imaging at 3 T. *Acta Neurol Belg*. 2015; 115: 111–116.
137. Yurtsever I, Hakyemez B, Taskapilioglu O, Erdogan C, Turan OF, Parlak M. The contribution of diffusion-weighted MR imaging in multiple sclerosis during acute attack. *Eur J Radiol*. 2008; 65: 421–426.
138. Klistorner A, Wang C, Yiannikas C, Parratt J, Dwyer M, Barton J, Graham SL, You Y, Liu S, Barnett MH. Evidence of Progressive Tissue loss in the Core of Chronic MS Lesions: A longitudinal DTI Study. *NeuroImage: Clinical*. 2018; 17: 1028-1035.