



TC

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE MULTİPL
SKLEROZ İÇİN KUŞKULU T2 HİPERİNTENSİTELERİN
TRACT BASED SPATIAL STATISTICS VE VOKSEL TABANLI
MORFOMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ELİF BİHTER ÖZTÜRK YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. YEŞİM BECKMANN

İZMİR

TEMMUZ - 2016

TC
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE MULTİPL
SKLEROZ İÇİN KUŞKULU T2 HİPERİNTENSİTELERİN
TRACT BASED SPATIAL STATISTICS VE VOKSEL TABANLI
MORFOMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ELİF BİHTER ÖZTÜRK YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. YEŞİM BECKMANN

İZMİR

TEMMUZ –2016

I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı Soyadı	: Dr.Elif Bihter ÖZTÜRK YILMAZ	Tarih	03 / 08 / 2016
Anabilim / Bilim Dalı	: Nöroloji		
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.Yeşim BECKMANN		

II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı:	"Manyetik Rezonans Görüntülemeye Multipl Skleroz İçin Kuşku T2 Hiperintensitelerin Tract Based Spatial Statistics ve Voksel Tabanlı Morfometri ile Değerlendirilmesi"
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
1- Sayfa Sayısı	: 87
2- Tablo Sayısı	: 9
3- Şekil Sayısı	: 2
4- İstatistik Sayısı	: 6
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 161 - yeterli
6- Yazı Tertibi	: uygun
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: yeterli
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: yeterli
9- Orijinal Olup Olmadığı	: orijinal

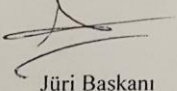
III-KARAR

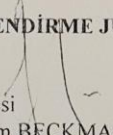
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne
<input type="checkbox"/> Reddine
Düzeltilmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine
Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

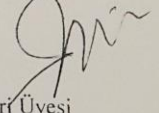
IV-AÇIKLAMALAR

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

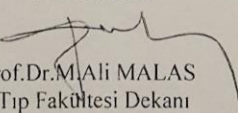
TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ


Jüri Başkanı
Prof.Dr.Tülay KURT İNCESU
İzmir Katip Çelebi Üniv.
Atatürk Eğit.Araş.Hast.
Nöroloji ABD Öğrt.Üyesi.Eğt.Sorm.


Jüri Üyesi
Doç.Dr.Yeşim BECKMANN
İzmir Katip Çelebi Üniv
Atatürk Eğit.Araş.Hast
Nöroloji Kln.Eğt.Gör.


Jüri Üyesi
Prof.Dr.Serkan ÖZAKBAŞ
İzmir Dokuz Eylül Üniv.
Nöroloji ABD.Öğrt.Üyesi

ONAY
... / ... / 2016


Prof.Dr.M.Ali MALAS
Tıp Fakültesi Dekanı



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi aldığım süre boyunca hekimliği, bilgi birikimi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, her daim araştırma ve çalışma isteğimi canlı tutan, ihtiyacım olan her anda yardımını hiç esirgemeyen, tezimin tüm aşamalarında büyük emeği geçen, tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Yeşim Beckmann'a,

Eğitim sürecim boyunca beni her alanda yetiştiren, bilgi birikimleri, hekimlik tecrübeleri ve hasta yaklaşımı konusunda bana örnek olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu, Doç. Dr. Mehmet Çelebisoy, Uzm. Dr. Behiye Gönenç Özer ve Prof. Dr. Galip Akhan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum bilgi, birikim ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim hocalarım Doç. Dr. Nevin Gürgör Kanat, Doç. Dr. Yaprak Seçil, Yard. Doç. Dr. Hatica Sabiha Türe, Dr. Ayşegül Noyan Karatepe, Dr. Şehnaz Arıcı, Dr. Şule Peker'e,

Kendisiyle tanışmaktan onur duyduğum, hekimliği, kişiliği, duruşu ve bilgisiyle bana en güzel örneklerden biri olan, tezimin tüm aşamalarında büyük emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. M.Fazıl Gelal'e,

Tez hazırlama sürecinde kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum, desteği, sabrı ve güler yüzü ile tezimin her aşamasında büyük emeği olan hocam Dr. Nabi Zorlu'ya,

Tez yazım aşamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Serkan Özakbaş'a,

Asistanlığımın ilk gününden bu yana iyi kötü her anımda yanımda olan, zorlukları beraber aştığımız, kardeşim, dostum, arkadaşım, eş kıdemlim Dr. Sevgin Gündoğan'a,

Kliniğe başladığım ilk günden itibaren çalışma arkadaşlarımdan daha çok dostlarımla ve İzmir'deki ailem olarak yanımda yer alan, yaşamımın unutulmaz bir döneminde izleri olan başta çok sevdiğim kıdemlilerim Dr. Aysel Çoban, Dr. Tuğçe Mengi olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Yaşadığımız tüm zorluklara rağmen bana sevgiyi ve sevginin gücünü öğreten, varlığı ile hayatıma anlam katan, ne zaman düşecek olsam elimden tutup kaldıran, ailemin eksikliğini bir an bile hissettirmeyen hayat arkadaşım, dostum, ailem, eşim Güneş Yılmaz'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Elif Bihter Öztürk Yılmaz

İzmir-2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multipl Skleroz	3
2.1.1. Multipl Skleroz Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etyoloji.....	5
2.1.3.1. Genetik	5
2.1.3.2. Enfeksiyonlar.....	6
2.1.3.3. Coğrafi Bölge, Güneş Işımları ve Ultraviyole.....	6
2.1.3.4. Vitamin D	7
2.1.3.5. Sigara.....	7
2.1.3.6. Diyet, Hormonlar ve Diğer Faktörler	8
2.1.4. İmmünopatogenez.....	8
2.1.4.1. Kan Beyin Bariyeri.....	9
2.1.4.2. İmmün Hücreler ve Multipl Skleroz'daki Rollerini	12
2.1.5. Patoloji.....	15
2.1.6. Klinik Özellikler.....	18
2.1.6.1. Duyusal Semptomlar	18
2.1.6.2. Motor Semptomlar	19
2.1.6.3. Görsel Belirti ve Bulgular	20
2.1.6.4. Diğer Kranial Sinirlerin Etkilenmesi.....	21
2.1.6.5. Serebellar Semptomlar	22

2.1.6.6. Kognitif ve Psikiyatrik Semptomlar	22
2.1.6.7. Uyku Bozuklukları ve Yorgunluk	22
2.1.6.8. Mesane, Bağırsak ve Cinsel Bozukluklar.....	23
2.1.6.9. Diğer Semptomlar	24
2.1.7. Klinik Seyir	25
2.1.7.1. Klinik İzole Sendrom	25
2.1.7.2. Radyolojik İzole Sendrom.....	27
2.1.7.3. Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS).....	27
2.1.7.4. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)	28
2.1.7.5. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS)	28
2.1.7.6. Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RPMS).....	28
2.1.8. Tanı	28
2.1.8.1. Tanı Kriterleri.....	29
2.1.8.2. BOS bulguları.....	36
2.1.8.3. Uyarılmış Potansiyeller	37
2.1.8.3.1. Görsel Uyarılmış Potansiyel (GUP)	38
2.1.8.3.2. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (BSİUP)	38
2.1.8.3.3. Somatosensorial Uyarılmış Potansiyeller (SUP).....	38
2.1.8.3.4. Motor Uyarılmış Potansiyeller (MUP)	38
2.1.8.4. MRG Bulguları.....	39
2.1.9. Ayırıcı Tanı	41
2.1.10. Tedavi.....	43
2.1.10.1. Atak Tedavisi	43
2.1.10.2. Koruyucu Tedavi.....	43
2.1.10.2.1. İmmünmodülatör Tedaviler	44
2.1.10.2.2. İmmünsüpresif Tedaviler	45
2.1.10.3. Semptomatik Tedaviler	46
2.1.10.4. Yeni Tedavi Seçenekleri.....	47

2.2. Tract Based Spatial Statistics ile Difüzyon Tensör Görüntüleme Analizi	48
2.3. Voksel Bazlı Morfometri	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. Çalışma Örneklemi	51
3.1.1. Beyin Görüntüleme	53
3.1.1.1. Voksel Bazlı Morfometri	53
3.1.1.1.1. Görüntülerin Elde Edilmesi	53
3.1.1.1.2. Görüntülerin İşlenmesi	53
3.1.1.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme	54
3.1.1.2.1. Görüntülerin Elde Edilmesi	54
3.1.1.2.2. Görüntülerin İşlenmesi	54
3.2. İstatistiksel İşlemler	56
4. BULGULAR	57
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	57
4.2. DTG Görüntülerinin Analizi	58
4.3. Yapısal görüntülerin karşılaştırılması	60
5. TARTIŞMA	61
6. ÖZET	72
7. ABSTRACT	723
9. KAYNAKLAR	74
10. EK-1	87

KISALTMALAR

AD: Aksiyal Difüzyon

ADC: Görünen Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient)

ADEM: Akut Dissemine Ensefalomyelit

Anti- JCV: Anti-John Cunningham Virüs

BG-12: Dimetil Fumarat

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BSİUP: Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller

Cho: Kolin

Cr: Kreatin

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

DTG-FT: Difüzyon Tensör Görüntüleme- Fiber Traktografi

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

EAE: Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis)

EBV: Epstein-Bar virüs

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

FA: Fraksiyonel Anizotropi

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

FMRIB: Oxford Centre for Functional MRI of the Brain

FSL: FMRIB's Software Library

FTY720: Fingolimod

GA: Glatiramer Asetat

Gd-DTPA: Gadolinyum-dietilen Triamin Pentaasetik Asit

GUP: Görsel Uyarılmış Potansiyel

GWAS: Genom Boyu Bağlantı Çalışmaları (Genome Wide Association Study)

HHV-6: Human Herpes virüs 6

H-MRS: Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi (¹H: proton)

HSV1-TK: Herpes Simpleks Virüs tip-1 Timidin Kinaz

IFN: İnterferon

IFOB: İnterferon Frontal-oksipital Fasikül

Ig: İmmünoglobulin

IL-2: İnterlökin-2

IMSGC: Uluslararası Multipl Skleroz Genetik Konsorsiyumu (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium)

INO: İnternükleer Oftalmopleji

İMT: İmmunomodulator İlaç

KBB: Kan Beyin Bariyeri

KİS: Klinik İzole Sendrom

MAG: Myelin İlişkili Glikoprotein (Myelin associated glycoprotein)

MBP: Myelin Bazal Protein (Myelin Basic Protein)

MD: ortalama difüzyon (Mean Diffusivity)

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)

MMP: Matriks Metalloproteinazlar

MNI: Montreal Neurological Institute

MOG: Myelin Oligodentrosit Glikoprotein

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi

MS: Multipl Skleroz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MTG: Manyetizasyon Transfer Görüntüleme

MUP: Motor Uyarılmış Potansiyeller

NAA: N-asetil Apartat

NGAM: Normal Görünen Ak Madde

OFK: Orbitofrontal Korteks

OKB: Oligoklonal Bant

PAN: Poliarteritis Nodosa

PLP: Proteolipid Protein

PML: Progresif Multifokal Lökoensefalopati

PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz

PRMS: Progresif Relapsing Multipl Skleroz

RD: Radyal Difüzivite

REM: Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movement)

RIS: Radyolojik İzole Sendrom

RNA: Ribo Nükleik Asit

ROI: İlgi Alanı Analizi (Region of Interest)

RRMS: Relapsing-remitting Multipl Skleroz

S1P: Sfingozin-1-fosfat

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SNPs: Tek-nükleotid Polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphisms)

SPM: Statistical Parametric Mapping

SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

SSRI: Selektif Serotonin Gerilim Reseptörü

SUP: Somatosensorial Uyarılmış Potansiyeller

TBSS: Tract Based Spatial Statistics

TEMSSO: Study of Teriflunomide in Reducing the Frequency of Relapses and Accumulation of Disability in Patients With Multiple Sclerosis

TH: T helper

TNF: Tümör Nekroz Faktör

T-reg: T regülatuvar

UP: Uyarılmış Potansiyeller

VBM: Voksel Bazlı Morfometri

VCAM: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü (Vascular Cell Adhesion Molecule)

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)

VLA: Çok Geç Aktivatör (Very Late Activator)

ŞEKİLLER

Şekil-1: Ortalama FA İskeleti..... 55

Şekil-2: MS benzeri T2 hiperintens lezyonu olan grupta, oksipital fuziform girus bölgesinde (forceps majör ve inferior fronto-okspital fasikül) kırmızı ile belirtilen AD düşüklüğünü gösteren bölgeler..... 60



TABLULAR

Tablo-1: Schumacher Kriterleri	30
Tablo-2: Poser Tanı Kriterleri	30
Tablo-3: McDonald Kriterleri 2001 ve 2005	32
Tablo-4: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001,2005)	33
Tablo-5: Progresif seyir için tanı kriterleri (McDonald 2001 ve 2005)	34
Tablo-6: 2010 revize edilmiş McDonald tanı kriterleri	35
Tablo-7: Patolojik olarak sınıflandırılmış ayırıcı tanı listesi.....	42
Tablo-8: Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	58
Tablo-9: TBSS analiziyle MS benzeri T2 hiperintens lezyonu olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı aksiyel diffüzyon hızı düşüklüğü gösteren bölge, yolaklar ve ortalama değerleri.....	59

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl skleroz (MS) tanısında başlıca Mc Donald kriterleri kullanılmaktadır. Tanıda kullanılan parametreler atak varlığı ve sayısı, klinik lezyonların varlığı ve sayısı ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gösterilen lezyonların varlığıdır. MRG' de MS lezyonları, bu hastalığa oldukça spesifik dağılım ve morfoloji gösteren T2 yüksek sinyalli plaklar şeklinde izlenirler. Ancak T2 yüksek sinyalli beyaz cevher lezyonu görülme insidansı toplumda çok yüksektir. Herhangi bir nedenle beyin MRG incelemesi yapılan kişilerin yaklaşık yarısında vasküler kökenli beyaz cevher hiperintensiteleri görülür. Bu lezyonlar yaş ilerledikçe ve kişilerde ateroskleroz, yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus, amiloid anjiopati, atriyal fibrilasyon gibi vasküler risk faktörlerinin varlığında daha fazla görülürler. Ancak nöroloji pratiğinde vaskülopati ya da MS'a bağlı beyaz cevher hiperintensitelerini birbirinden ayırt etmek zor olabilir.

Son yıllarda MRG gibi görüntüleme yöntemlerine ulaşılabilirlik artmış olup MRG, gerek hekimlerin tercihi, gerekse hastaların baskısıyla fazlaca kullanılmaktadır. Bunun sonucu olarak birçok hastada beyaz cevherde T2 hiperintensitelere rastlanmaktadır. Bir grup hastada ise, MS için tipik klinik ya da radyolojik bulgular olmasa da bazı T2 hiperintens lezyonların yerleşim ve şekli MS için kuşku uyandırmaktadır. Bu lezyonlar hem hekimleri hem de hastaları MS açısından takip ve tedavi konusunda sıkıntıya sokmaktadır.

MS' de T2 hiperintens lezyonların sayısı ve volümü ile hastanın klinik durumu arasında iyi bir korelasyon yoktur. Bunun nedeninin, MS hastalarında normal görünen gri ve beyaz cevherde de mikroskopik anormalliklerin varlığı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Tract Based Spatial Statistics (TBSS), difüzyon tensor verilerini voksel tabanlı olarak değerlendirerek beyaz cevher demetlerinin bütünlüğünü ortaya koyan bir yöntemdir. Voksel Bazlı Morfometri (VBM), 3 boyutlu MR datalarını kullanarak voksel düzeyinde gri ve beyaz cevher hacimlerini ortaya koyar. MS' in erken fazlarını temsil edebilecek klinik izole sendrom hastalarında TBSS ve VBM kullanılarak, konvansiyonel MRG ile fark edilmeyen diffüz beyaz cevher hasarı olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda çeşitli nedenlerle çekilen MRG' de radyolojik olarak MS açısından kuşku uyandıran T2 hiperintens lezyonlara sahip olan, ancak klinik ve radyolojik olarak 2010 revize edilmiş Mc Donald kriterlerine göre MS tanısı almayan 18-40 yaş aralığındaki olgular ve sağlıklı bireyleri, TBSS ve VBM yöntemlerini kullanarak voksel bazlı olarak karşılaştırmayı planladık. Bu iki grupta, TBSS ile beyaz cevher demetlerinin bütünlüğünü ve subvoksel düzeyindeki organizasyonunu, VBM ile gri ve beyaz cevher hacmini ve olası hasarları belirlemeyi amaçladık. Elde edeceğimiz sonuçlar, hasta grubumuzun, beyaz ve gri cevher mikrostrüktürünü değerlendirmemize yardımcı olacak; ayrıca hem MS fizyopatolojisini anlamada, hem de bu olguların takip ve tedavisi konusunda bize yol gösterici olacaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

2.1.1. Multipl Skleroz Tanımı ve Tarihçesi

Multipl skleroz santral sinir sisteminin, patolojik olarak beyin ve spinal kordda mononükleer hücre infiltrasyonu, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis sonucu oluşan plaklarla karakterize ve klinik olarak çeşitli nörolojik belirti ve bulguların zamanda ve mekanda yayılımı ile giden kronik immün-aracılı inflamatuvar bir hastalıktır (1).

Tarihte ilk tanımlama, 16 yaşında bacağına felç olan, baş ağrıları ve görme duyusunda zayıflama tariflenen Schiedamlı St Lidvinia' ya (1380-1433) aittir. MS' in bundan sonra ilk tanımı 19. yüzyılda Sir Augustus d'Este' nin tuttuğu günlükteki anlatımındadır. Kısa bir süre sonra Robert Carswell (1793-1857) hastalığın ilk patolojik tanımını yapmıştır. Carswell, anatomi atlasında lezyonların patolojisini tanımlamasına rağmen, hastalık ile ilgili herhangi bir klinik özellik belirtmemiştir. Jean Cruveilhier klinik olgu sunumları ile birlikte MS' in tüm patolojik tanımını atlasında tanımlamıştır. 1849 yılında Freidrich Theodore von Frerichs, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini betimlemiş ve yaşayan olguda ilk klinik tanıyı koymuştur (1,2)

Charcot, 1868' de topladığı 33 vaka üzerinden, bu hastalık tablosunu klinik ve nöropatolojik olarak ayrıntılı şekilde tarif etmiştir. Charcot' nun tablodan bahsederken kullandığı Fransızca isim "la sclerose generalisee" dir. Charcot'tan etkilenenler arasında İngilizceye çevrilerek "disseminated cerebrospinal sclerosis" olarak, İngiltere' de, Avustralya' da, Amerika' da "diffuse sclerosis", "insular sclerosis" olarak, Almanya' da, İtalya' da sinir sisteminin yaygın sklerozu anlamına gelen isimlerle tablo tarif edilmekteydi. Tablo için dünyanın her yerinde kullanılan "multipl skleroz" isminin kaynağı, Douglas McAlpine, Nigel Compston, ve Charles Lumsden tarafından 1955'te yayınlanan "Multiple Sclerosis" isimli kitaptır (3).

MS için ilk sınıflama, 1931 yılında Sydney Allison tarafından yapılmıştır. Bu sınıflama sadece klinik deneyim sonucu oluşan bir isimlendirme olup, 1954 yılında Allison ve Millar tarafından daha ayrıntılı tanı kriterleri belirlenmiştir (3). 1965 yılında Broman ve arkadaşları tarafından beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları tanı kriterlerine eklenmiştir(4). 1960' larda araştırmacılar arasında ortak bir terminoloji kullanılması önerilmiş, Amerikan ulusal sağlık enstitüsü bir panel düzenlemiş ve 1965 yılında panele başkanlık yapan George Schumacher' in adıyla yayınlanan "Schumacher kriterleri" oluşturulmuştur (5). Bu yıllardan sonra çeşitli araştırmacılar tarafından hastalığa dair çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. 1972' de McAlpine ve arkadaşları, 1976' da Rose ve arkadaşları, muhtemel ve olası MS kavramlarını ortaya koymuştur (3). 1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından oluşturulan yeni kriterler, 2000 yılına kadar altın standart kabul edilmiştir (6) Ancak oluşturulan bütün bu kriterlerdeki eksiklik görüntüleme bulgularının olmamasıdır. Bu nedenle 1981 yılında Ian Young ve ark. tarafından MRG ile ilgili ilk çalışma yayınlanmıştır. 2001 yılında ise Ian McDonald başkanlığında uluslararası bir komite tarafından yeni MS tanı kriterleri oluşturulmuştur (7). 2005 ve 2010 yıllarında bu kriterler iki kez revize edilmiştir (1) .

2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

MS genellikle ortalama 30 yaş olmak üzere 20-50 yaş aralığındaki genç insanları etkilerse de, hastalık çocukluk çağında veya 60 yaş üstünde de görülebilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda genellikle kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla görülmektedir (8).

Dünyada yaklaşık olarak 2.5 milyon insanın MS hastası olduğu bilinmektedir. Genel bir kural olarak MS' nin prevalans oranları enlem derecesi ile paralel artış göstermektedir . Düşük riskli bölgelerde (örnek olarak Afrika ve Asya'nın doğusu) prevalans 5/100000' den az iken yüksek riskli bölgelerde (örnek olarak Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Güney Avustralya) 100/100000'dan fazla olabilmektedir. Göç çalışmaları, özellikle puberteden önce göç eden göçmenlerin orada bulunan yerli halka yakın bir prevalansa sahip olduklarını göstermektedir (9) . Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile nispeten seyrek görüldüğü Asya

arasındaki bir bölgede konumlanmaktadır. Sıklığı 1/2500 olduğu tahmin edilmektedir (10).

2.1.3. Etyoloji

MS etyolojisi halen net olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar genetik yatkınlık zemininde, çevresel etkenlerin tetiklediği otoimmün yanıtta sekonder ortaya çıktığını işaret etmektedir. MS, genetiğe bakan yönü ile kompleks genetik hastalıklar grubunda yer almaktadır ve multifaktöriyel etki (gen-çevre etkileşimi) ile ortaya çıkmaktadır (11,12).

2.1.3.1. Genetik

Birçok geniş kapsamlı immunolojik, epidemiyolojik ve genetik çalışma göstermiştir ki MS' deki doku hasarı, genetik olarak yatkın bireylerde henüz tam olarak tanımlanmamış nedensel bir ajanla karşılaştıktan sonra bir ya da birden çok miyelin antijenine karşı gelişen anormal immun yanıtta kaynaklanmaktadır. Genel topluma kıyasla MS hastalarının kardeşlerinde göreceli risk artışı ve dizigotik ikizlere kıyasla monozigotik ikizlerde konkordans artışı, MS' nin genetik boyutuna işaret eder (13). MS için genetik bir yatkınlığı düşündüren kanıtlar arasında; MS' nin Kuzey Avrupalılarda aynı coğrafi enlemdeki toplumlardan daha sık görülmesi, MS' nin ailelerde kümelenmesi, hastaların evlat edinilen kardeşlerinde hastalığın sık görülmemesi ve tek yumurta ikizlerinde yüksek konkordans oranı görülmesi sayılabilir. MS hastalarının tek yumurta ikizlerinde hastalığa yakalanma riski % 25-30 iken çift yumurta ikizlerinde % 3-5, birinci derece akrabalarında ise % 2-4'tür (14).

MS' de genetik incelemeler 1970' li yıllarda majör histokompatibilite kompleksi [major histocompatibility complex (MHC)] üzerindeki ana genetik lokusun (HLA-DRB1*1501 alleli) bulunmasıyla başlamıştır (15). MS' de genetiğin rolü sadece MHC ile sınırlı kalmamıştır, genom boyu bağlantı çalışmalarının [genome wide association study (GWAS)] gelişimi, MS ile ilgili çok sayıda lokus ve gen tanımlanmasını sağlamıştır. 2011 yılında Uluslararası Multipl Skleroz Genetik Konsorsiyumu [International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC)] ve

Wellcome Trust Case Control Konsorsiyumu tarafından yayınlanan iki çalışmada, MHC dış yüzeyinde bulunan altmışa yakın sayıda tek-nükleotid polimorfizminin [single nucleotide polymorphisms (SNPs)] MS riskinde artışa yol açtığını göstermiştir (16,17). Günümüzde kromozom 6p21 üzerindeki, HLA-DRB1*15:01–DQA1*01:02–HLA-DQB1*06:02 haplotipinin MS için en güçlü yatkınlık lokusu olduğu bilinmektedir (18). HLA-DRB1*15 allelinin varlığı MS riskini yaklaşık üç buçuk kat artırdığı, HLA-DRB1*03 MS riskinde daha küçük bir artışa yol açtığı, HLA-DRB1*14 allelinin ise MS riskini azalttığı gösterilmiştir (19).

2.1.3.2. Enfeksiyonlar

MS, uzun yıllar bazı enfeksiyöz ajanların tetiklediği bir hastalık olarak düşünülmüştür, fakat hastalardan şimdiye kadar herhangi bir spesifik virüs izole edilememiştir (20). MS ile en fazla ilişkilendirilen mikro organizmalar Epstein-Bar virüs (EBV) ve Human Herpes virüs 6 (HHV-6) olarak belirtilmiştir. Bu birliktelik virüslerin self antijenlerinin miyeline benzerliğinden kaynaklanmaktadır. Miyeline karşı olan immün toleransın bozulması otoimmün reaksiyonları başlatmakta ve patolojik sürece zemin hazırlamaktadır (21). Epidemiyolojik çalışmalar, kızamık, kabakulak, suçiçeği gibi çocukluk dönemi viral enfeksiyonlarını erişkin dönemde geçirenlerde MS ortaya çıkma olasılığının, bu enfeksiyonlarla çocukluk döneminde karşılaşanlardan daha fazla olduğunu göstermektedir (20).

Enfeksiyöz ajanların MS başlangıcı ve relapslardaki payını objektif olarak saptayabilmek pek kolay değildir. Çünkü bu konu ile ilgili araştırmaların çoğu retrospektif bilgilere dayanmaktadır. Çalışmalar herhangi bir enfektif hastalıktan sonra MS başlama oranını % 10 olarak göstermektedir (22).

2.1.3.3. Coğrafi Bölge, Güneş Işınları ve Ultraviyole

MS' nin coğrafi dağılımı ile ilgili en güçlü ilişki güneş ışığına maruz kalma süresi ve yoğunluğu ile ilgili olmuştur (23). Belirli yaş dönemlerinde güneşte harcanan zaman, açık veya kapalı ortamda çalışma ve ultraviyole ışınlarına maruz kalma MS insidansını etkileyebileceği bildirilmiştir (24). Ayrıca kışın güneş

ışınlarının az olması, D vitamini düzeyleri ile biyolojik saati de olumsuz yönde etkilemekte ve immün sistem üzerindeki indirekt etkide bunlar da pay sahibi olabilmektedir (25).

2.1.3.4. Vitamin D

DeneySEL ve epidemiyolojik çalışmalar D vitaminin güneş ışınlarının mediyatörü olduğunu göstermiştir (26). Ultraviyole ışınları derideki 7-dehidroksikolesterölü pre-vitamin D3' e çevirir ve spontan olarak vitamin D3' e dönüşür. Kanda 25(OH)D3 olarak dolaşır ve aktif formu olan 1,25(OH)D3' e dönüşür (24). D vitamininin etki mekanizması tam olarak bilinmese de çalışmalar MS' nin tedavisi ve önlenmesinde etkin olduğunu göstermiştir. Vitamin D' nin muhtemel etki mekanizmaları arasında makrofaj aktivasyonu, inflamatuvar sitokin inhibisyonu, anti-inflamatuvar sitokin üretiminde artış, periferik kanda interlökin-2 (IL-2) mesajcı Ribonükleik Asit (mRNA) düzeyinde azalma ve immünolojik self-toleransta artma olduğu düşünülmektedir (27).

Norveç'te yapılan bir çalışmada, D vitamini bakımından zengin olan yağlı deniz ürünleri ve balık karaciğeri tüketiminin MS' ye karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (26). Yapılan bir prospektif kohort çalışmasında D vitamini içeren vitamin takviyelerinin alınmasının MS gelişiminde % 40 oranında azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir (28). Relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS) hastalarında yapılan bir çalışmada her 10 nmol/Lt' lik artışın relaps riskinde %14' lük bir düşüğe neden olduğu belirtilmiştir. Kanada' da Banwell ve arkadaşlarının yaptığı başka bir retrospektif çalışmada ise 302 akut demiyelinizan sendrom tanısı alan çocuğun üç yıllık takibinde D vitamini düşük olan çocuklarda MS' in ortaya çıkma riskinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (29).

2.1.3.5. Sigara

MS için önemli risk faktörlerinden biri de sigaradır. Sigaranın RRMS formundan sekonder progresif MS formuna dönüşümü hızlandırdığını destekleyen çalışmalar vardır. Ayrıca sigaranın solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını

arttırarak MS etyopatogenezinde rol alan enfeksiyöz ajan maruziyetini ve otoimmün mekanizmaların tetiklenme eşiğini düşürdüğü tespit edilmiştir (30,31).

2.1.3.6. Diyet, Hormonlar ve Diğer Faktörler

MS prevalansının yüksek olduğu bölgelerde özellikle çocukluk döneminde hayvansal yağ, et, tütülenmiş ve nitrat içeren et ürünlerinin tüketilmesinin de ileride MS gelişimi açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir (32,33). Bitkisel yağ ve balık yağlarının koruyucu özelliklerinin olup olmadığı konusunda çelişkili görüşler vardır. Bununla birlikte özellikle balık yağında bol olarak bulunan Omega-6 yağ asitinin relaps ciddiyetini azalttığı, diyetle Omega-3 yağ asitinin eklenmesinin bu olumlu etkiyi daha da artırdığı gösterilmiştir (33).

Östrojenlerin yüksek seviyeleri, MS' de dominans gösteren proinflamatuvar tip 1 immün yanıtın noninflamatuvar olan tip 2 immün yanıtı geçişi sağlamaktadır (34,35). Bu etki östrojen seviyelerinin yükseldiği gebelik döneminde atakların azalmasını açıklamaktadır. Etki puerperal dönemde ise azalmaktadır (36). Östrojenlerin bu yararları geçici olarak değerlendirilmektedir, çünkü oral kontraseptif kullanımı, gebelik veya ilk doğum yaşı uzun dönem riskler arasında sayılmaktadır (37). İngiliz kadınlar arasında yapılan bir kohort çalışmasında oral kontraseptiflerin artmış risk ile ilgili olduğu belirtilmiştir (38).

MS etyolojisinde yer alan diğer faktörler organik çözücüler, diş dolgularında kullanılan amalgamlar, fiziksel travma, psikolojik stres, antioksidanlar, yüksek eğitim düzeyi, tetanoz toksoidi, ürik asit, antibiyotik ve antihistaminikler olarak bildirilmektedir (24).

2.1.4. İmmünopatogenez

Son yıllarda yürütülen deneysel ve klinik çalışmalar MS patogenezinin bilinenden çok daha karmaşık olduğunu ortaya koymaktadır. Klinikteki varyasyon, merkezi sinir sistemi (MSS) içinde lezyon sahalarının mekan-zamansal yayılımı ile orantılıdır (39). Bu lezyonlar MS' nin ayırt edici özellikleridir ve kan beyin bariyerinde (KBB) inflamasyona, demiyelinizasyona ve nöroaksonal dejenerasyona

yol açan, immün hücre infiltrasyonuna katkıda bulunarak nöronal sinyal düzenlenmesinin bozulmasına neden olur (40). T hücreleri lezyon oluşumunun erken döneminde ortaya çıkarlar ve hastalığın, MSS oto-antijenlerine karşı atipik yanıtlar veren oto-reaktif lenfositlerle başlatılan ama kesin oluşumu halen bilinmeyen otoimmün bir mekanizmayla başladığı düşünülmektedir (41).

2.1.4.1. Kan Beyin Bariyeri

Santral sinir sistemi parankimi, immün sistemle afferent iletişim için gerekli olan hücresel elemanlar yönünden fakir olduğundan (özellikle dentritik) “immün olarak korunmuş” bir organdır. Immün kökenli MSS inflamasyonu periferik dokulardaki inflamasyondan farklıdır; bu farklılığı yaratan da KBB varlığıdır. Lökositlerin KBB’ ye geçiş mekanizmalarının anlaşılması, MS patogenezi ve tedavisi yönünden önem taşır (42). KBB’ de endotelial hücreler sıkı bileşkelerle birbirlerine bağlanmışlardır, mitokondriden zengin ve periferik endotel hücrelerine göre daha az pinositik veziküllere sahiptirler. Bu özellikleriyle morfolojik ve metabolik olarak özgündürler (43).

KBB endotel hücreleri, perisitler, perivasküler makrofajlar ve astrositik ayaksı sonlanmaların oluşturduğu kompleks bir yapıdır. Aktive lenfositler (olasılıkla inaktive lenfositlerde) inflamasyon olmasa dahi KBB’ yi geçebilirler ve MSS ile etkileşime girebilirler (44). MSS enfeksiyonları ya da otoimmün atak gibi durumlarda T hücreler KBB yıkımına yol açan ve beyin parankimi içine çok daha fazla sayıda aktive lökosit girişini sağlayan inflamatuvar kaskadı başlatabilirler.

MSS’ ye lökosit girişi birden fazla yolla gerçekleşebilir. Üzerinde en yoğun çalışılan, “KBB yoluyla kandan perivasküler aralığa” geçiştir. KBB; lökosit ekstrasvazasyonu için dominant bölgeler olan kapiller ve postkapiller venüllerin etrafını saran bir yapıdır. Bu yapıda astrositik ve mikroglial ayaksı çıkıntılar “glia limitans” ı oluştururlar. Yerleşik mikroglialar beyin homeostazisinde oluşan bozukluklara karşı çok duyarlıdır. Homeostazda oluşan bozukluk durumunda, hücre yüzey antijenlerinin up-regülasyonu ve sitokin-kemokin salınımı şeklinde reaksiyon gösterirler. Perivasküler makrofajlar ve parankimal mikroglia, sitokinleri ve diğer

inflamasyon mediatörlerini salgılar. Salgılanan bu moleküllerde, inflamatuvar ve immün reaksiyonları yürütecek olan distal parankimal mikrogliaları stimüle ederler (42).

Lökositlerin MSS içine diğer bir giriş yolu “koroid pleksustan beyin omurilik sıvısı içine ” geçiş şeklindedir. Koroid pleksus epitel hücreleri, kan serebrospinal sıvı bariyerini oluşturacak şekilde sıkı interselüler bileşkeler oluştururlar. Lökosit girişinin bir diğer yolu da, pial yüzde bulunan postkapiller venüller yoluyla subaraknoid ve Virchow-Robin perivasküler alanlarına geçiş şeklindedir. Deneysel otoimmün ensefalomyelit (experimental autoimmune encephalomyelitis- EAE) modelinde serebral kortikal pial damarlarda lökositlerin yuvarlandıkları intravital mikroskop kullanılarak gösterilmiştir. Bu geçiş şeklinin, kronik EAE ve progressif MS olgularının meninkslerinde saptanan lenfoid-benzeri agregatlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (42).

Lökositlerin KBB’ yi geçerek transendotelial migrasyonları birbirini takip eden ve sıkı bir şekilde kontrol edilen bir seri olayla gerçekleşir. Selektinler ve onların ligandları, integrinler ve endotelial hücre adhezyon molekülleri, kemokinler ve reseptörleriyle matriks metalloproteinazlar (MMP) lökositlerin MSS’ ye girişini sağlarlar. Geçişte ilk basamak olarak lökositler endotelyumla bağlantı kurarlar. Bu iletişim endotelial yüzeydeki selektinler tarafından gerçekleştirilir. Bu süreci lökositin endotelium üzerinde yuvarlanması (rolling) izler. Ardından lökositlerin adhezyonu gerçekleşir. Lökositler endotelial bazal membranı geçerek perivasküler bölgeye, oradanda beyindeki inflamasyon alanlarına göç ederler. Kemokinler ve reseptörleri lökositler ve diğer hücrelerin inflamatuvar göçünde santral bir role sahiptirler. Kemokin ve kemokin reseptör gen polimorfizmlerinin MS’ ye yatkınlık ya da koruyuculuk oluşumunda rolü olduğuna inanılmaktadır. Ancak kesin bir bulgu henüz ortaya konulamamıştır (42).

KBB yoluyla MSS içine hücre migrasyonu sırasında subendotelial bazal membran hasarı oluşmaktadır. Membran hasarı MMP tarafından oluşturulur. T hücreleri ve makrofajların MMP-2 ve MMP-9 salgıladıkları gösterilmiştir. MMP’ lerin nöroinflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynadıklarını gösteren veriler giderek artmaktadır. MS lezyonlarında MMP-2, MMP-3, MMP-7 ve MMP-9’ un

ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Dahası MMP-9, BOS ve serumda yüksek bulunmuş; bu yüksekliğin hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (42).

Kan beyin bariyerinden monositlerin migrasyon mekanizmaları, lenfosit migrasyonu kadar iyi bilinmemektedir. Vasküler hücre adezyon molekülü-1/çok geç aktivatör-4 (vascular cell adhesion molecule-1/very late activator-4, VCAM-1/VLA-4) yolağının monositlerin migrasyonu sırasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Nötrofiller ise MSS dokusuna son derece nadir koşullarda geçmekte, bu geçiş vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endotelial growth factor-VEGF) salgılanmasıyla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (43). Mikroglial hücreler MSS' de inflamatuvar bir ortamın oluşturulması ve sürdürülmesinde önemli rol üstlenirken, dentritik hücrelerse MSS' ye giren T lenfositlere antijen sunumunda santral bir fonksiyon yürütürler. İmmün hücrelerin lezyona girişine paralel olarak, lezyondan kaynaklanan antijenler perifere geçerler. MSS tarafından tanınan nonself antijenler kısa bir süre içinde servikal ve paraspinal lenf nodüllerinde saptanırlar. Lenf nodülünde dentritik hücreler antijeni işleyerek “kazanılmış immün cevabı” başlatırlar. Antijenik peptidleri, yüzeylerinde bulunan MHC class I veya MHC class II moleküllerine bağlayarak T hücrelerine sunarlar. CD8 T hücreleri MHC class I ile sunulan peptid antijenleri, CD4 T hücreleri ise MHC class II moleküllerine bağlanan antijenleri tanırlar. Antijen sunan hücrelerin salgıladığı kostimüle edici moleküller T hücrelerinin aktivasyonuna ve klonotipik çoğalmasına yol açarlar. Bu antijen spesifik T hücreleri KBB' yi geçip lezyona infiltre olurlar (45).

B hücre cevapları da, T hücre cevapları gibi, dendritik hücreler tarafından lenf nodüllerinde başlatılır. B hücrelerinin aktivasyonu ve klonotipik çoğalması antijen spesifik T hücrelerinin yardımıyla, B hücre reseptörlerinin spesifik antijene bağlanmasıyla stimüle olur. Aktive B hücreleri, KBB' yi geçerek perivasküler alanlar ve meninkslere infiltre olurlar (45).

MS relapslarının tetiklenmesindeki anahtar olay; hedef organ dışında oluşan hücresel aktivasyondur. Periferde aktive olmuş bu hücreler değişik aşamalardan sonra KBB' yi geçerler ve MSS içinde “reaktive” olurlar. MSS içindeki immün cevaplar daha önce infiltre olan aktive periferik hücreler ve MSS' nin mikroglia gibi

kronik olarak aktive olmuş kendi hücreleri tarafından da artırılmaktadır. MS' nin deneysel modeli olan EAE' den edinilen izlenimler, MS hastalığının başlangıcının MSS' ye yönelmiş otoagresif T hücrelerinin periferde aktive olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir (46).

2.1.4.2. İmmün Hücreler ve Multipl Skleroz'daki Roller

Multiple sklerozda CD4 T hücrelerinin MSS içinde inflamasyonla sonlanan immün cevabın düzenlenmesi ve sürdürülmesinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir. İnflamasyona öncülük etme fonksiyonlarına ilaveten, CD4 T hücrelerinin bir grubu olan CD4 T regülatuar (T-reg) hücreler, inflamasyonun önlenmesi ve azaltılmasında önemli role sahiptirler. MS' nin T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu konusunda görüş birliği olmasına rağmen, otoreaktif T hücrelerinin nasıl reaktif olduğu ve inflamasyonun zaman içinde niçin tekrar ettiği hala bilinmeyen bir konudur (47).

Pek çok çalışmada otoreaktif, miyelin-spesifik CD4 T hücrelerinin MS' deki rolü araştırılmıştır. Ancak patogenezdaki rolleri hala aydınlatılabilmemiş değildir. MS' li hastaların serum ve BOS' larında miyelin-protein-spesifik T hücreleri izole edilebilmektedir. Ancak bu hücreler sağlıklı kişilerde de saptanabilirler. İnsandaki miyelin spesifik T hücrelerinin ensefalotijenik olduğu transgenik hayvan modelinde gösterilmiş olmasına rağmen, bu hücrelerin fenotipik özellikleri ve sıklıkları MS' li hastalarla, sağlıklı kontroller arasında bir fark göstermemiştir (45). CD4 T hücreleri proinflamatuvar ve antiinflamatuvar cevaplar arasındaki dengeyi sağlamaktan sorumlu hücrelerdir. Bu fonksiyonlarını hem solubl faktörler, hem de hücre-hücre kontaktı yoluyla yürütürler. Bu hassas denge durumu herhangi bir immün karışıklıkta kolayca bozulabilir (47).

CD8 T hücrelerinin sayısı MS' li hastaların beyin dokusunda CD4 T hücrelerinden yüksek bulunmuştur (48). CD8 T hücreleri ve makrofajların sayısının, MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (49). CD4 T hücrelerinin aksine, CD8 T hücrelerinin MS' lilerin beyin dokusunda ve BOS' larında oligoklonal çoğalma gösterdikleri bildirilmiştir. Çoğalmış CD8 T hücre klonları hem periferik kanda, hem MSS içinde saptanırlar ve

zaman içinde persistan kalırlar (50). CD8 T hücrelerinin yıkıcı etkileri olarak oligodendrositleri ve nöronal hücreleri öldürebildiklerine ilişkin bulgular çalışmalarla desteklenmiştir (51).

Günümüzde doğal T regülatuar hücreler (T-reg) üzerinde yoğun çalışmalar sürdürülmektedir. Bu hücre grubu CD4 T hücrelerinin % 3-10' luk bir bölümünü oluşturmaktadır. T regülatuar hücreler; CD25 ve foxp3 transkripsiyon faktörü eksprese eden hücrelerdir. Son veriler; EAE' de, CD4 + CD25 + foxp3 + T regülatuar hücrelerinin hem sekonder lenfoid organlar, hem de inflamasyonlu MSS' de rol oynadıklarını göstermiştir. EAE modelinde bu hücreler otoimmüniteye karşı doğal koruyucu rol alırken, hastalığın spontan remisyonlarına da katkıda buldukları gözlenmiştir. MS' deki rolleri henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, veriler MS' li hastalarda sirküle CD4 ve CD25 T hücrelerinin defektli regülatuar özellikler gösterdiğine işaret etmektedir (52). MS hastalarında ne kanda, ne de BOS' ta kantitatif bir defekt gösterilememiştir (53). MS' de regülatuar CD8 T hücrelerinin rolü ve fonksiyonlarının da araştırılması gerekmektedir. Regülatuar CD8 T hücreleri MSS' ye karşı gelişen bozulmuş immün cevabı dengelemede, hedef organda ortaya çıkan destrüktif immün aktiviteye karşı koymada ya da MSS hasarının tamir edilmesinde yardımcı olabilir (54). Son yıllarda CD4+ CD25+ regülatuar T hücreleri kadar proinflamatuvar CD4+TH-17 (CD+ T-helper-17) hücreleri ve ilişkili sitokinler; IL-17, IL-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), IL-23' ün MS patogenezindeki rolü üzerinde durulmaktadır.

Hümmoral immüitenin MS patogenezindeki rolüne dair bulgular, bu hücre grubunun önemini vurgulamaktadır. Sayısız çalışma MS' li hastaların MSS dokusunda ve BOS' larında B hücreleri, plazma hücreleri, antikorlar ve immünglobulinlerin varlığını ortaya koymuştur (55). MS için spesifik olmamasına rağmen, intratekal oligoklonal immünglobulin kesin MS' li hastaların % 90' ından fazlasında saptanmaktadır (56). Yapılan çalışmalar, B hücrelerinin antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir (55).

B hücre yanıtları da, T hücre yanıtları gibi, dendritik hücreler tarafından lenf nodüllerinde başlatılır. B hücrelerinin aktivasyonu ve klonotipik çoğalması antijen spesifik T hücrelerinin yardımıyla, B hücre reseptörlerinin spesifik antijene bağlanmasıyla stimüle olur. Aktive B hücreleri, KBB'yi geçerek perivasküler alanlar ve meninkslere infiltre olurlar (45).

Mikroglial hücreler, endotelial hücreler ve astrositler MHA' lerini sunmak üzere uyarılabilirler ve antijen sunan hücreler olarak görev yapabilirler ve böylece immün aracılı hücrelerle miyelin antijen etkileşimini arttırlar. Oligodendrosit kaybı, T hücreleri veya plazma hücreleri değil ama makrofaj sayısıyla bağlantılıdır (57). Distrofik aksonların yanındaki aktif lezyonlardaki monositler ve mikroglia, glutamat sentezine katılan yüksek seviyelerde glutaminaz salgırlar (58). Glutamat nöronlara ve oligodendrosite zararlıdır. Açıkça, monositler ve makrofajlar nöronların ve oligodendrositin tahrip edilmesinde baş oyuncular ve MS'nin daha sonraki safhalarında artabilirler.

Özetle;

- Periferik T hücreleri virüs ya da benzeri enfeksiyöz ajan ya da çevresel bir faktörle etkileşim sonucu miyelin, miyelin bazal proteinleri (MBP ya da diğer miyelin proteinlerine) ve miyelin yapan oligodendrositlere karşı duyarlı hale gelir.
- Aktive T hücreleri KBB' yi aşarak MSS' ye geçer. Bu geçişte T lenfositlerin ve endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan çeşitli moleküllerin rolü vardır. Bunlar integrin, adezhin, selektinler ve MMP' lerdir.
- Aktive T hücreleri MSS' ye girdikten sonra perivenöz alanlarda birikirler, çeşitli sitokin ve kemokinler salgılayarak inflamatuvar kaskadı başlatırlar. T lenfositlerden salınan inflamatuvar sitokinler: IL-2, IL-1, IL-6, IL-15, TNF-alfa, interferon (IFN) gamma'dır.
- T lenfositleri makrofajları da aktive ederler ve makrofajlar fiziksel olarak miyelini harap eder ve ürettikleri reaktif oksijen radikalleri, TNF alfa gibi inflamatuvar mediatörler ile komplemanı uyararak demiyelinizasyona neden olurlar.

- Normalde T lenfositler hümmoral mekanizmayı düzenleyerek B lenfositler üzerinden antikor yapımını denetler. Bozulmuş immünite sonucu bu aktive olmuş T lenfositler B lenfositleri uyararak miyelin yapılarına karşı otoantikor salınımını tetiklerler ve MBP, miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), proteolipid proteine (PLP) karşı antikor oluşur.

- Tüm bu hücrenel olayların sonunda miyelin yıkımı ve oligodendrosit dejenerasyonu ve daha geç dönemde astroglial fibrozis sonucu gliozis, hücre ölümü ve akson kaybı meydana gelir.

- Sonuç olarak, MS' de hem hücrenel (T lenfosit) hem de hümmoral (B lenfosit) immünite bozukluğu vardır. T hücre aracılıklı inflamasyon; MS' de karakteristik olmakla beraber tek başına hastalığa yol açan özellik değildir; makrofaj, B lenfosit, monosit, astroglial hücrelerde rol alır. Mikroglia ve makrofajlardan da inflamatuvar sitokinler salınır.

2.1.5. Patoloji

MS patolojisi MSS içinde multifokal demiyelinize plaklarla karakterizedir. Bu lezyonlarda; T hücreler, B hücre ve makrofaj/mikroglia hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrasyon, ak madde ve gri maddede demiyelinizasyon ile hastalığın kronik dönemlerinde oligodentrositlerin kaybı, belirgin aksonal kayıp, astrosit proliferasyonu ve yaygın glial lif oluşumu ile giden gliozis mevcuttur. Bu bulgulara ilaveten, özellikle hastalığın erken dönemlerinde MS lezyonlarında remiyelinizasyon da gerçekleşebilmektedir (59).

MS plakları hem gri madde ve hem de beyaz madde de bütün beyinde ve omurilikte bulunur. MSS' nin tüm bölgelerinde plaklar oluşur ancak periventriküler ve periakuaduktal bölgelerin tutulma olasılığı çok yüksektir ve optik sinirler neredeyse her zaman tutulurlar. MS plaklarının tercihli periventriküler konumu, postkapiler venüllerde T hücrelerinin yapışmasını kolaylaştıran yavaş kan akışı; mikroglia veya kapiller perisitte bölgesel değişim; BOS toksinlerinin veya sitokinlerin etkileri dahil olmak üzere çeşitli teoriler yoluyla açıklanmaktadır. MS' de

periventriküler venlerde olan yavaş kan akımının immun hücrelerin endotelyuma tutunmalarına olanak verdiği öne sürülmektedir (60).

Bir plak, miyelin kaybı, inflamatuvar hücreler, akson ve nöronların ilişkili fakat kısmi korunmasıyla sınırları iyi belirlenmiş bir alandan oluşur. Gri maddede miyelinli lifler içerdiği için etkilenir. Ancak gri cevherdeki plakları MRG' de görmek zordur. Bunun nedeni belki de immün yanıtlarının ve ödemin beyaz maddedeki yanıtlarından farklı olmasıdır. Kortikal plaklar minimum MRG sinyaline sahip olmalarına rağmen 8 Tesla MRG gibi yüksek duyarlılığa sahip cihazlar ile kortikal plaklar gösterilebilir (61). Aktif plaklar sarı-pembe ve sınırları belirsizdir. Perivasküler ve interstisyel ödem belirgindir. Aktif lezyonlar yoğun makrofaj infiltrasyonu gösterirler. Bu makrofajlar yıkılan miyelin artıklarını içerirler ve bütünlüğü bozulmuş olan miyelin kılıfı ile sıkı ilişki halindedirler. Makrofaj aktivasyonu ve miyelin proteinlerinin fagositozu, lezyonda süregelen demiyelinizasyon aktivitesinin göstergesidir. Kronik inaktif lezyon keskin sınırlıdır ve hücreden fakirdir. Aktif miyelin yıkılım bulgusu gözlenmez. Aksonlar kısmen korunmuş kalabilir, matür oligodendrositler belirgin şekilde azalmış ya da kaybolmuşlardır. Kronik lezyonlarda remiyelinizasyon tam değildir ve plak kenarında sınırlı kalmıştır (62).

MS primer olarak demiyelinizasyonla giden bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen, hem kronik, hem de erken dönem MS lezyonlarında yaygın, akut aksonal hasarın varlığı gösterilmiştir. Akut aksonal hasar; normal görünen ak madde ve plak çevresindeki ak madde de gözlenmektedir. Özellikle CD8 T hücrelerinin sayısı ile aksonal hasarın korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (49). Fokal demiyelinizasyon yanı sıra, normal görünen ak maddede de diffüz global hasar gözlenmektedir. Bu bulgu, nöroradyolojik çalışmalarla da desteklenmektedir. MS' de normal görünen ak madde patolojisi; diffüz T hücre infiltrasyonu (özellikle CD8+), gliozis, mikroglial aktivasyon, diffüz aksonal kayıp ve sinir hücre dejenerasyonu ile karakterizedir (63). Akut MS hastalarının tersine, kronik hastalarda kortikal demiyelinizan lezyonlar çok sıktır. Daha az inflamasyon ve daha az gliozis gözlenen bu lezyonlarda, miyelin tamiri ak maddeye göre daha etkilidir. Bu nedenle kortikal lezyon patogenezinin farklı olabileceği düşünülmektedir. Kortikal ve derin gri madde

inflatuvar demiyelinizan lezyonları nöronal hücre gövdeleri ile yakın komşuluk göstermektedirler. Bu bulgu, nöron ve sinapsların immün süreç tarafından direkt olarak hasarlanmış olabileceğini düşündürmektedir (64).

Remiyelinizasyon MS' nin hem erken hem de geç döneminde olur ancak geç dönemde iyice azalmıştır ve plağın kenarında sınırlı alanda kalır. Çünkü oligodendrositler belirgin olarak kronik dönemde azalmıştır. MS' de oligodendrositlerin rolü tartışmalıdır. Ortak görüş plakların merkezinde oligodendrositler miyelin kaybına paralel olarak azalmasına karşın plakların çevresinde korunur hatta artar. Bu da remiyelinizasyonu açıklar. Bu remiyelinizasyon klinik bulguların yavaş ve gecikmiş düzelmesini açıklarken, hızlı düzelmeye ise ödemin ve enflamasyonun çözülmesi, akut plaktaki toksik maddelerin ortadan kaldırılması ve miyelin yıkımının minimal olması ile açıklanır (65). İyileşme sırasında kısmi remiyelinizasyon özellikle MS'in erken döneminde meydana gelir, birçok akut plakta veya aktif miyelin yıkımı durduktan sonra kronik plakların kenarında kısmi miyelinizasyon görülebilir. Hiperplastik oligodendrosit sayesinde ılımlı remiyelinizasyon bazen bir "gölge plak" görüntüsü verir. Merkezde şiddetli demiyelinizasyon ancak plağın gölgesel çevresinde ince miyelin kılıfları vardır (66).

MS lezyonlarının patolojik analizi hastalarda belirgin bir heterojenitenin varlığını ortaya koymuştur. Aktif lezyonlar incelendiğinde hastaların 4 farklı immünopatolojik tip gösterdikleri Lucchinetti ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (63). Patolojik alt tipler, inflamasyonun derecesine, miyelinin bozulmasına ve oligodendrositin korunmasına dayanır.

Dört patolojik alt tip bulunmaktadır:

- I. T hücresinin ve makrofajların aracılık ettiği demiyelinizasyon (% 18),
- II. T hücresi ve makrofaj ile birlikte antikorun uyardığı veya komplemanın aracılık ettiği demiyelinizasyon (% 56),
- III. Miyelin proteini düzensizliği ile oligodendrosit distrofisi ve apoptoz (% 24),
- IV. Viral, iskemik veya toksik oligodendrosit hasarına benzer özelliklere sahip birinci derece oligodendrosit dejenerasyonu (% 2).

En çok tip II görülür. Birinci ve ikinci paternler akut, erken aktif MS' de görülür, sınırları keskince çizilmiş demiyelinizasyon alanına ve oligodendrosit, astrosit ve aksonların tahrip olmalarına sebep olan yoğun perivenöz immün reaksiyon vardır. Aktive olmuş kompleman ve Ig G (immünglobülin G) birikimi olsun (patern II) veya olmasın (patern I) oligodendrositler korunur, önemli remiyelinizasyon (gölge plaklar) vardır ve çeşitli miyelin proteinleri daha az salgılanır. Plazma değişimi, patern I ve III' e etki etmezken, patern II' de yarar sağlar. I, II ve III numaralı paternler akut, relapsing remitting ve sekonder progresif MS' de görülür. I, II ve IV numaralı paternler primer progresif MS' de görülür.

Sonuç olarak; MS' nin patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi yeni tedavilerin geliştirilmesi açısından çok önemlidir. Yeni veriler, hem hastalığın hedef aldığı yapıları, hem efektör immün mekanizmaları daha iyi anlamamızı sağlayacak, hastalığın değişik dönemleri için değişik tedavi alternatifleri ortaya konmasına yardımcı olacaktır.

2.1.6. Klinik Özellikler

MS inflamasyonu beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Dolayısı ile MS santral sinir sistemi ile ilişkili her semptomu yol açabilir. Hastalarda tek bir nörolojik semptom ya da bu semptomların kombinasyonu görülebilir (67). Atak; akut veya subakut başlangıçlı, günler ve haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan ve sonrasında semptom ve bulgularda farklı düzeylerde düzelmenin olduğu nörolojik defistlerdir. Çoğu hastada, belirtiler saatler günler içinde artar, tipik olarak 2-6 hafta sürer ve sonra düzelir. Atak için minimum süre 24 saattir ve iki atak arasında en az bir aylık süre olmalıdır. Düzelme bazen tamdır. Ancak, bu atakların % 40 kadarında kalıcı sekeller ortaya çıkar (68).

2.1.6.1. Duyusal Semptomlar

MS' un en sık görülen başlangıç semptomlarından ve hastalık sürecinde belli zamanlarda hastaların çoğunda (% 90) görülür. Duyusal özellikler spinotalamik, posterior kolon veya arka kök giriş lezyonlarını yansıtabilir. MS, hem pozitif duyusal semptomlara (dizestezi, allodini) hem de negatif duyusal semptomlara (hipoestezi)

neden olmaktadır. Duyusal semptomlar; uyuşmalar, karıncalanmalar, rahatsız edici duyular, yanmalar gibi başlayabilmektedir. Haftalar aylar sürebilir. Semptomun nerede olduğu MS lezyonu yeri ile ilişkilidir. Bazen bir parmakta uyuşma şeklinde olabilir, bazen de bir ekstremitenin tümünde şiddetli duyu kaybı şeklinde olabilir (67,69).

MS hastalarında görülen karakteristik bir duyu bulgu “Oppenheim’ in kullanılmayan el ” sendromudur. Bu sendromda, hastalarda üst ekstremitede seçici olarak proprioseptif duyu kaybı vardır ama dokunma duyası, motor ve serebellar muayene normaldir. Genellikle spontan olarak iyileşir. Muayenede psödotetoz görülebilir, yani hasta gözlerini kapattığında, ellerini ve parmaklarını öne uzatılmış pozisyonda gergin şekilde tutamaz.

Hastaların bir kısmında başın fleksiyona doğru getirilmesiyle “Lhermitte belirtisi” gözlenir (68,70,71). 1924 yılında, Lhermitte MS hastalarında boyunun öne doğru eğilmesini takiben bir elektrik boşalımı olduğunu açıklamıştır. Hızlı ve kısadır. MS hastalarının 1/3’ ünde görülür. Bu bulgu servikal posterior kolumnadaki demiyelinizan plağın aksonu komprese etmesine bağlıdır. Diğer servikal patolojilerde de görülebildiğinden patognomik değildir (71).

Trigeminal nevralsi MS hastalarında rölatif olarak nadirdir (%1). Bilateral trigeminal nevralsi MS için patognomik olarak kabul edilmektedir. MS’ deki trigeminal nevralsi beşinci kranial sinirin nükleusundaki plağa veya beyin sapındaki liflerin etkilenmesine bağlıdır (68,70,72).

2.1.6.2. Motor Semptomlar

Motor belirtiler ve özürülük kortikospinal, kortikobulber yolların tutulumu, serebellar ve duyu yollarındaki patolojiler nedeniyle ortaya çıkar. Akut ya da süregelen, ilerleyici olarak görülebilir ve genellikle diğer belirtilerle beraberdir. Paraparezi, kuadriparezi, hemiparezi, bir ekstremitede zaaf sık karşılaşılan belirtilerdir (73). Kortikospinal yol tutulumu oranı başlangıçta % 32-41 iken kronik dönemdeki hastalarda % 62’ ye çıkar. Bacaklar, kollardan daha çok etkilenir. Derin tendon refleksi artmıştır, patolojik refleksi görülür (74). Hastalığın başlarında

spastisite saptanmayabilir ama ilerleyen yıllarda hastaların % 70 kadarında spastisite saptanır. Relaps zamanında, streste ve bazen günün değişik saatlerinde spastisitenin şiddeti değişkenlik gösterir. Böbrek taşları, bağırsak sorunları, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, menstruasyon, yara yeri enfeksiyonları, ısı değişimi, yorgunluk, postür ve içe büyüyen tırnaklar spastisiteyi artırma potansiyeli olan etkenlerdendir. Bazı hastalarda interferon tedavisinden sonraki günlerde sitokinlerin direkt etkisi ile ya da nöronal uyarılabilirliğe etkileri nedeniyle spastisite artmaktadır. Kalça adduktor kaslarındaki spastisite sfinkter sorunlarına ve cinsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Kas atrofisi MS hastalarında beklenen bulgu değildir. Ancak ileri dönem immobil hastalarda el ve kalça kaslarında atrofi gözlemlenir (70).

2.1.6.3. Görsel Belirti ve Bulgular

Ağrı ve tek taraflı baş ağrısı ile karakterize optik nörit, MS' de başlangıç belirtileri arasında sık görülebilen bir belirti olup; ani görme kaybı ve ağrı ile birlikte başlar. Görme kaybı hastaların çoğunda (% 95) tek taraflı başlar ve günler içinde artarak maksimum şiddete ulaşır. Hastadan hastaya değişmekle birlikte, haftalar içerisinde de iyileşme periyoduna girer, iyileşme süreci aylarca devam edebilir. Bu durum tam görme kaybına kadar ilerleyebilir. Şiddetli görme kayıplarında bile tam veya tama yakın düzelme olur. Bazen görme bozukluğu hafif olur ve görme kaybı tam olmaz. Bu durumda görmede tek taraflı bulanıklaşma, santral, parasantral veya sentroçokal skotomlar olabilir ve renkli görme bozulabilir. Hastalarda fotofobi ve göz etrafında ağrı görülür, ağrı göz hareketleri ile belirginleşir. Akut lezyonlarda optik diskte soluklaşma veya florid papillit saptanabilir. İnflamasyon retrobulber ise fundus başlangıçta normaldir. Nörit çözülünce disk genelde soluklaşır ve solukluk genellikle temporaldedir. Temporal solukluk makülopapüler bölgedeki demiyelinizasyona bağlı olarak genellikle 4-6 hafta sonra gelişir. İpsilateral Marcus Gunn pupili saptanabilir. Herhangi bir görme bozukluğu veya muayene bulgusu olmadan da subklinik optik sinir etkilenimi olabilir. Görsel uyarılmış potansiyeller tetkikinde latans uzaması saptanabilir. Optik nöritten iyileşmenin ne zaman olacağını tahmin etmek mümkün değildir. Ancak hastaların çoğunda 6 hafta içinde iyileşme olur, bazı hastalarda iyileşme süreci 12 ay devam eder (70,75).

MS' e bağlı optik nöropatide "Uhthoff fenomeni" görülebilir ancak optik sinir demiyelinizasyonuna spesifik değildir. Tipik olarak, hastalar egzersiz veya sıcağa maruz kaldıklarında görme azalması hatta tam görme kaybından yakınrlar, soğuma ile yakınmalar düzelir. Uhthoff fenomeni demiyelinize sinirde iletimin sıcakta bloğa uğraması ile ilişkilendirilmektedir. Optik sinir demiyelinizasyonunda görülen bir diğer fenomende "Pulfrich bulgusu" dur. Derinlik hissinin kaybı sonucu düz çizgide ilerleyen cisimler eliptik olarak hareket ediyormuş gibi algılanır. Bu da bir optik sinirde diğerine göre yavaş iletim olmasına bağlanmaktadır.

Nistagmus en sık görülen göz hareket bozukluğudur. En sık bakışla uyarılan, horizontal jerk nistagmusu saptanır. Görsel ve serebellar bozukluğu olan MS hastalarında pandüler nistagmus görülebilir. Görme yolları ile ilgili diğer bir belirtide çift görmedir ve beyin sapında III., VI. ve nadiren IV. kranial sinirin etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. İnternükleer oftalmopleji (INO), özellikle genç yaşlarda görülürse MS' in ayırteci bir belirtisidir. MS hastalarında bilateral INO genelde siktir. INO, ipsilateral medial longitudinal fasikül lezyonunda adduksiyon kısıtlılığı ve abduksiyondaki gözde dissosiyasyon nistagmus görülmesidir. Lezyon genellikle pons veya orta beyinde olup pontin paramedian retiküler formasyonun ipsilateral abduzens nükleusu ve kontrilateral üçüncü kranial sinir nükleusunun bağlantısını keser (70,75). MS hastalarında, nadiren de gözlerde vertikal bakıştaki bozulma ile giden skew deviasyon görülebilir.

2.1.6.4. Diğer Kranial Sinirlerin Etkilenmesi

Trigeminal nevralji, fasiyal miyokimi, hemifasiyal spazm MS hastalarında görülebilir. Trigeminal nevralji MS hastalarında rölatif olarak nadirdir (% 1). Bilateral trigeminal nevralji MS için patognomik olarak kabul edilmektedir. MS'deki trigeminal nevralji beşinci kranial sinirin nükleusundaki plağa veya beyin sapındaki liflerin etkilenmesine bağlıdır (68,70-72). Tek taraflı fasiyal paralizi MS hastalarında % 1-4 oranında bildirilmiştir. Ancak klasik yüz felcinden farklı olarak tat duyusu hiç etkilenmez ve tam iyileşme tipiktir. Fasiyal miyokimi, bazen fasiyal paraliziyi takip eder, bazende tek başına bir belirti olabilir. MS hastalarında baş dönmeleri siktir. MS hastalarının % 15 kadarında ilk semptomdur. Hastalık gidiş boyunca görülme sıklığı

% 50' ye kadar çıkar. Tat duyusu azalması ve işitme kaybı çok nadiren görülür. Yutma zorluğu atak belirtisi olarak ya da hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür.

2.1.6.5. Serebellar Semptomlar

Serebellar semptomlar hayat kalitesini en olumsuz etkileyen belirtilerdir. En sık rastlanan bulgular serebellar tremor, dizartri, dismetri, disdiadokokinezi, ataksi, nistagmus, kompleks motor hareketlerin bozulması ve titübasyondur. Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmez. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir (76).

2.1.6.6. Kognitif ve Psikiyatrik Semptomlar

Kognitif bozukluk, MS'in ciddi komplikasyonlarından, hastalık başlangıcından itibaren başlar ve hastalıkla paralel olarak ilerler. Bilgi işleme hızı, çalışan bellek, sözel ve görsel hafıza, sözel akıcılık ve yürütücü işlevler etkilenmektedir (77). Sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler alanda yoğunlaşmış olan demiyelinizan plakların, korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağlantıyı bozarak kognitif bozukluklara yol açtığı tahmin edilmektedir. MRG' de görülen total lezyon yükü kognitif bozulmanın derecesiyle korelasyon gösterebilir (70).

Psikiyatrik bozukluklar kronik hastalığı olan bireylerde, sağlıklı topluma oranla daha sık görülmektedir fakat psikiyatrik bozukluklar, MS hastalarında diğer kronik hastalığı olan bireylerden daha sık görülür. MS hastalarında tüm yaşam boyu depresyon riski % 50' den fazladır ve hastalıkla ilişkili beyin değişiklikleri (atrofi, lezyonlar vs.) depresyonla ilişkilidir. Ayrıca bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu ve psödobulber duygulanım MS hastalarında sık görülmektedir (78).

2.1.6.7. Uyku Bozuklukları ve Yorgunluk

Dinlendirici olmayan uyku, MS hastalarının sık yakınmalarındandır. Birçok çalışmada hastaların yarısından fazlasının yetersiz uykudan yakındıkları bildirilmiştir. Uyku yetersizliğinin sebebi; özgül uyku bozuklukları, MS ile ilişkili semptomlar ve

uyku düzeni ile kalitesini sağlayan merkezi sinir sistemi bölgelerini etkileyen lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Narkolepsi, huzursuz bacaklar sendromu, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve hızlı göz hareketleri (rapid eye movement- REM) uyku davranış bozukluğu semptomlarının hepsi lezyonların yerleşimi ile ilişkilendirilmiştir (79).

Yorgunluk MS hastalarının % 84' ünde önemli bir yakınma olarak görülmektedir. Bazı hastalar, en önemli semptomlarının yorgunluk olduğunu ifade etmektedirler. Yorgunluk, sıcakta, nemli ortamlarda ve öğleden sonra daha kötüdür. Sıcağa aşırı duyarlılık "Uhthoff fenomeni" olarak bilinir ve artan vücut ısısının demiyelinize aksonda impuls iletimini bozması sonucu ortaya çıkar(68).

2.1.6.8. Mesane, Bağırsak ve Cinsel Bozukluklar

Miksiyon bozukluğu, MS hastalarının % 5' inde başlangıç belirtisidir. Hastalık süresi içinde hastaların % 80' inde görülebilir. Yetişememe şeklinde idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma şeklinde olabilir. Detrusor eksternal sfinkter dissinerjisi görüldüğü zaman idrar retansiyonu ortaya çıkabilir. Bu durumda üriner enfeksiyon riski artar.

Mesane kontrolünün anatomik merkezi ponsun tegmentum kısmındadır. Bu bölge frontal lobun medial kısmında lokalize olan kortikal seviyenin etkisi altındadır. Böylece frontal lob pontin mesane kontrol merkezine inhibitör veya mesane boşaltmasını sağlayan sinyaller yollar. Pontin merkezde mesane kontraksiyonunu inhibe eder veya kontraksiyona izin verir. Bunun merkezi de spinal kordun S2-S4 parasempatik bölgesidir. Bu bağlantıdaki bozulmalar mesane fonksiyon bozukluğuna neden olabilir.

Detrusor hiperrefleksisi (spastik mesane): Bu durumda mesanedeki detrusor kasından pontin merkeze spinal kord boyunca olan inhibitör refleks bozulur. Böylece detrusor kası mesane volümünün artışıyla inhibe olamaz ve küçük volümdeki idrarla mesane kontraksiyonu başlar. Bunun sonucunda sık sık idrara çıkma meydana gelir.

Detrusor sfinkter dissinerjisi: Normal mesane boşaltılması bozulmuştur. Eksternal sfinkterin gevşemesi bozulur ve detrusor kasının kasılması zayıf bir şekilde koordine edilir ve eksternal sfinkterde gevşemeden ziyade kasılma gerçekleşir.

Detrusor hiporefleksisi (atonik mesane): Mesanenin tam boşaltılamaması ve rezidü idrar miktarının artması ile karakterizedir. Medulla spinalisteki sakral segmentlerin etkilenmesi azalmış idrar çıkışı, kesik idrar ya da idrarın tam boşaltılamaması gibi mesane hipoaktivitesine neden olur. Atonik dilate mesane mesane propriyosepsiyonunun kaybolması sonucudur ve genellikle üretral, genital ve anal hipoestezi ile birlikte (sakral dermatomlarda duyuusal kayıp).

Konstipasyon hastaların yaklaşık yarısında bildirilmiştir. Bu durum otonomik disfonksiyonu ve hareketlerde yavaşlamaya bağlı olarak gelişmektedir. Bir diğer nedende sık idrara çıkış nedeni ile az sıvı alımıdır (80).

Seksüel bozukluklar MS hastalarında yaygın bir şekilde görülmektedir. Erkeklerde en sık erektil disfonksiyon ve libido azalması görülürken; kadınlarda libido azalması ve kuruluk önemli bir problemdir (81).

2.1.6.9. Diğer Semptomlar

Baş ağrısı: MS hastalarında baş ağrısı normal popülasyondan siktir ve bazen alevlenmeyi gösterir. Baş ağrısı daha çok migren tipindedir. Tedavide kullanılan interferonlar da baş ağrısını arttırabilir (80).

Epileptik nöbetler: Epileptik nöbetler MS hastalarında 2 kat daha sık görülmektedir. Kortikal veya subkortikal bölgedeki lezyon nöbetlerin nedeni olabilir (80).

Paroksizmal semptomlar: Hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensoriyel fenomenlerdir. Tüm bu semptomları direk MS' ye bağlamak zor olabilmektedir ancak bunlardan bazıları MS için son derece karakteristiktir (82). Paroksizmal semptomlar ilk defa 19. yüzyıl sonunda Determan tarafından tanımlanmıştır. Bu semptomlar; tonik nöbetler, ağrılı tonik

spazmlar, ataksi, akinezi, hemifasiyal spazm, sensorimotor nöbetler, koreateto, narkolepsi, nistagmus, epilepsi, Uthoff fenomeni, sensoriyel semptomlar (Lhermitte's bulgusu, kaşınma, pareteziler, uyuşma, yanma) olarak bildirilmiştir (83). Paroksizmal fenomenler hiperventilasyon, stres, sıcak, dokunma, egzersiz ile provoke olan, gün içinde sık tekrarlayabilen, 24 saatten kısa süren, düşük doz karbamazepin tedavisine iyi yanıt veren ve genellikle 2-3 ay içinde kaybolan, nüks yapmayan klinik fenomenlerdir. Demyeline aksonlar arasında enlemesine yayılma (efatik geçiş) olası bir nedendir.

MS hastalarında görülebilen diğer semptomlar; konuşma bozuklukları, fasiyal miyokimi, vertigo, tinnitus, işitme kaybı, dizatri, disfaji, kinesinejik koreateto, REM uyku bozuklukları, paroksizmal kaşıntı ve öforidir (80).

2.1.7. Klinik Seyir

MS'in klinik seyirlerinin (fenotiplerinin) doğru tanımlanması, iletişimde, prognozda, klinik çalışmaların tasarlanmasında ve tedavi kararında önemlidir. 1996 yılında uluslararası MS uzmanlarından oluşan bir araştırmada klinik fenotipler için standart tanımlamalarda bulunulmuş ve yayınlanmıştır. Ancak görüntüleme ve biyolojik korelasyon zayıf kalmıştır. MS ve patolojisinin anlaşılmasına başlanmasından sonra, daha önce tanımlanan klinik fenotiplerinin hastalığı yeterince yansıtmaması nedeniyle MS klinik fenotiplerinin, MS' de Klinik Araştırmalar Uluslararası Danışma Komitesi (International Advisory Committee on Clinical Trials of MS) tarafından yeniden incelenmesini istenmiştir (84). Komite 1996 yılında standardize edilmiş 4 MS klinik seyrini tanımlamıştır: relapsing-remitting (RR), sekonder progresif (SP), primer progresif (PP) ve progresif relapsing (PR) (85). Bu fenotipler 2013 yılında yeniden revize edilmiştir.

2.1.7.1. Klinik İzole Sendrom

İzole optik nörit, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde ortaya çıkan, MRG'de MSS' nin dört alanından (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) en az ikisinde, gadolinyum tutan veya tutmayan, semptomatik veya asemptomatik (sessiz) bir ya da

daha fazla T2 lezyonlarının gözlendiği MSS' nin inflamatuvar demiyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır (86). Klinik izole sendrom (KİS) ilk MS klinik tanımlamalarında yer almamıştır. Ancak artık KİS, MS hastalığının ilk klinik presentasyonu olarak değerlendirilmektedir (84). Daha önce yapılan çalışmalar ve MS hastalık-modifiye ajanlarla ilgili yapılan klinik araştırmalar, MRG' de lezyonu olan KİS hastalarında MS gelişme riskinin belirgin şekilde arttığını göstermektedir (87).

KİS' li hastalardan oluşan geniş bir veri tabanının gözden geçirilmesi, bu hastaların % 21' inin optik nörit ile, % 46' sının uzun traktus belirti ve bulguları ile, % 10' unun beyin sapı sendromu ile, % 23' ünün ise multifokal bozukluklarla karşımıza geldiğini ortaya koymuştur (88). Optik nörit, izole duyuşal belirtiler, ikinci atağa kadar geçen sürenin uzun olması, 5.yılda özürölülük olmaması, normal MRG bulguları iyi prognoz lehinedir. Klinik sunum biçimi multifokal, efferent sistemlerin etkilenmesi, ilk 2-5 yılda yüksek atak sıklığı, 5. yılda belirgin özürölülük ve MRG' de lezyon olması ve lezyon yükünün fazla olması durumunda prognoz daha kötü görünmektedir. Çok sayıda MS hastasında yapılan bir çalışmada ikinci atağa kadar geçen ortalama süre 1.9 yıl olarak bulunmuştur. Optik nörit ile başlangıç sonrasında ikinci atağa kadar geçen sürenin gerek beyin gerekse omurilik belirtileri ile başlangıca göre daha uzun olduğu gösterilmiştir. Gothenburg veri tabanından uzun süreli izlenen KİS hastalarından oluşan bir çalışmada 308 KİS hastası incelendiğinde, 25 yıllık takibi bulunan 220 hastanın sadece 45' inin hala KİS tablosunda bulunduğu gösterilmiştir. Efferent yolları tutan lezyonları bulunan hastalarda daha sonra MS tanısı konma riski, efferent lezyonları bulunmayanlara oranla iki kat daha yüksek bulunmuştur; ayrıca tekerlekli sandalyeye bağımlı olma olasılığı efferent lezyonu bulunanlarda efferent olmayan lezyonu olanlara göre 2.8 kat daha yüksek ve KİS sonrası tam remisyona girmeyenlerde tam remisyon gösterenlere oranla 1.9 kat daha yüksek bulunmuştur (89).

KİS olarak optik nörit atağı geçiren ve Optik Nörit Çalışma Grubu' nun 2003 yılında 388 hasta üzerinde 10 yıl takip ederek yaptığı çalışma sonucunda % 38 hastada klinik olarak kesin MS geliştiği izlenmiştir. Normal MRG bulgularına sahip

olanlarda % 22 oranında, MRG lezyonu olanlarda ise % 56 oranında hastada klinik kesin MS gelişmiştir (90).

BOS'ta oligoklonal bantların (OKB) varlığı ile gösterilen anormal B hücre cevabı, KİS' li hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülür ve MS gelişim riskini arttırmaktadır (91).

Klinik izole sendrom, MS fenotip spektrumunun bir elementi olarak değerlendirilmektedir (73). 2010 revize edilmiş McDonald MS tanı kriterlerini kullanarak, tek görüntüleme zamanda ve mekanda yayılımın gösterildiği ve tek klinik atağı olan bazı hastaların MS olarak tanımlandığı ve bunun sonucunda KİS olarak değerlendirilen hastaların sayısında azalma olduğu belirtilmektedir (92).

2.1.7.2. Radyolojik İzole Sendrom

Daha kompleks bir tanım olan radyolojik izole sendrom (RİS), tesadüfen saptanan ve demiyelinizasyonu gösteren MRG bulguları olmasına karşın klinik olarak belirti ve bulguların olmamasıdır. RİS demiyelizan hastalık kanıtı olmadan (MS tanısı için geçerli bir kriterdir) MS subtipi kabul edilemez ve tek başına MRG bulguları nonspesifik olabilir. Bununla birlikte, RİS, saptanan MRG lezyonlarının yeri ve morfolojisi dolayısıyla MS şüphesini artırmaktadır. Beyin görüntüleme demiyelizan patolojiyi yüksek şekilde destekleyen değişimler, gelecekte MS klinik semptomları için büyük risk taşımaktadır (93). Asemptomatik spinal kord lezyonları, gadolinyum tutan lezyonlar veya pozitif BOS bulgularının olması MS olasılığını güçlendirmektedir (94,95). MS' i destekleyen belirgin bir klinik belirti ve bulguları olmayan RİS hastalarının prospektif olarak izlenmesi gerekmektedir. RİS hakkında yeterli prospektif çalışma mevcut olmadığından henüz MS klinik subtipi olarak kabul edilmemektedir (84).

2.1.7.3. Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS)

Atak ve remisyon dönemleriyle giden MS olgularını kapsar. Ataklardan kalan sekellerin birikimi ile özürlülük ilerleyebilir ancak ataklar haricinde özürlülükte süregelen bir ilerleme söz konusu değildir. En sık görülen formdur (% 80-85). Atak

sıklığı ortalama 2 yılda birdir. Genç kadınlarda daha sık izlenir. Hastaların yaklaşık yarısında 10 yıldan sonra sekonder progresif forma geçiş olur. Hastaların % 15'i relapsing progresif forma döner (96).

2.1.7.4. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)

İkincil ilerleme gösteren MS kliniği, RRMS olgularının çoğunun geçiş gösterdiği bu fazda özürülük ataklardan bağımsız bir biçimde de ilerleme göstermektedir. Relapslar, minör remisyonlar ve platolar bazen gözlenebilir. RRMS'li hastaların % 50' si 10 yıl, % 90' ı 25 yıl içinde SPMS' e döner. Progresif MS' de süregelen immün aktivasyon ve supresör T hücrelerinde azalma söz konusudur. Progresif forma dönüşün nedeni tam bilinmemekle birlikte T hücre klonlarının kortikosteroidlere direnç kazanması, apoptoz ve T hücre fonksiyonunda azalma nedeni ile olabileceği düşünülmektedir (96).

2.1.7.5. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS)

Hastalık herhangi bir düzelme göstermeksizin sürekli ilerleyici bir gidişe sahiptir. Bu form % 10-15 oranında görülür. Progresyon hızı değişkendir, bu form yaşlı hastalarda daha siktir ve hastalık arada düzelme olmayan bir seyre sahiptir. Özellikle medulla spinalis tutuluşu olur. Progresif paraparezi, derin ve yüzeysel duyu bozukluğu, nörojenik mesane siktir. Relaps yoktur ama başlangıçtan itibaren progresyon vardır. % 10-15 oranında minimal düzelmeler olabilir. Serebral MRG' de lezyon yükü diğer formlara göre 6 kez daha azdır (96).

2.1.7.6. Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RPMS)

MS' ye ait progresif gidiş olup, beraberinde tamamen düzelme izlenmeyen relapsların da olaya katıldığı bir patern olup, % 5' den az görülür (96).

2.1.8. Tanı

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi MS' de de doğru ve kesin tanı konulması, hem klinisyen hem hasta açısından önemlidir. Bugün MS ile uğraşan tüm

araştırmacılar ve klinisyenler Charcot' un klinikopatolojik tanımının hala altın standart olduğunu düşünmektedir: “MS, santral sinir sisteminin multifokal (alansal dağılım) özellik gösteren tekrarlayan ataklar veya progresif gidiş ile (zamansal dağılım) seyreden inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığıdır”. MS, esas olarak klinik bir tanıdır. Semptom ve objektif bulgular, hastalığın klinik seyri dikkate alınır. MRG, BOS ve nörofizyolojik testler yardımcı tanı yöntemleridir. MS tanısında kan çalışmalarının rolü yoktur. Kesin tanı koyduracak patognomik bir test bulunmamaktadır (97).

2.1.8.1. Tanı Kriterleri

İlk resmi çalışmalar 1965 yılında Schumacher ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Öykü ve muayene bulgularına dayandırılan kriterlerde lezyonların zaman ve alan içinde dağılımı dikkate alınarak hastalar “klinik kesin”, “olası” (probable), “mümkün” (possible) olarak sınıflandırılmıştır (Tablo-1) (98). 1970-1980 yıllarında ise geliştirilen teknoloji ile klinik semptom ve bulgu vermeyen sessiz plakların varlığı görsel, işitsel, somatosensoriyal uyarılmış potansiyellerin incelenmesi ile ortaya konulmuştur. 1970’li yıllarda bilgisayarlı tomografi ile başlayan görüntüleme yöntemleri bugün özellikle erken tanıda altın standart olan MRG ile tanının vazgeçilmezlerinden olmuştur. 1983 yılında Poser başkanlığında toplanan komite MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesini de değerlendirerek, MS kriterlerini yeniden tanımlamıştır (Tablo-2). Schumacher kriterlerinde 50 yaş sınırı, Poser kriterlerine göre 59’ a yükseltilmiştir. Ataklar öyküye, klinik bulgular ise muayenede saptanan bulgulara dayandırılmaktadır (99).

Tablo-1: Schumacher Kriterleri (98)

Schumacher Kriterleri 1965	
<ul style="list-style-type: none">• Başlangıç yaş: 10-50 yaş arasında• Nörolojik muayenede objektif bulguların olması• MSS de beyaz cevher tutulumunu gösteren semptom ve bulgular• Zaman içinde dağılım	
<ul style="list-style-type: none">- ≥ 2 atak; en az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan- ≥ 6 aydan beri devam etmekte olan, progresyon gösteren klinik seyir	
<ul style="list-style-type: none">• Alan içerisinde dağılım, multifokal lezyonlar- ≥ 2 lezyon ile açıklanan semptom ve muayene bulguları• Tanı açısından MS' den daha iyi bir açıklamanın olmaması	

Tablo-2: Poser Tanı Kriterleri (99)

	Ataklar	Klinik Lezyonlar		Laboratuvar veya Paraklinik Lezyonlar	BOS OKB ya da IgG
Klinik kesin MS	2 2	2 1	Ve	1	
Laboratuvar destekli kesin MS	2 1 1	1 2 1	veya ve	1 1	+ + +
Klinik olası MS	2 1 1	1 2 1	Ve	1	
Laboratuvar destekli olası MS	2				+

Yeni tekniklerin geliştirilmesi ile erken tanı ve ayırıcı tanıda bilgi birikimleri sağlanmış ve MS' de yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknikler ile tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesinin gerekliliği ortaya konulmuştur. Bu amaçla Poser kriterlerini gözden geçirmek ve gerekli değişiklikleri yapmak üzere 2000 yılının temmuz ayında Londra' da Amerika Birleşik Devletleri ulusal MS Derneği ve uluslararası MS Dernekleri Fedarasyonu, McDonald başkanlığında pratik nöroloji alanında daha iyi uygulanabilecek, daha erken ve doğru tanıya ulaşabilecek tanı algoritması hedeflemiş ve alınan kararlar 2001 yılında yayınlanmıştır (Tablo-3) (7). Bu kriterler Schumacher kriterlerine benzer şekilde 3 önemli özelliğe dayandırılmaktadır: zaman içerisinde dağılım (ataklar veya progresif klinik seyir), alan içerisinde dağılım (multifokal olma) ve klinik ve paraklinik bulgular için MS' den daha iyi bir açıklamanın olmaması şeklindedir. Bu kriterlerde; hastada en az iki atak öyküsü ve iki ayrı lezyon bulgusu varsa MRG ancak ayırıcı tanı için gerekli olabilmektedir. İki veya daha fazla atak öyküsü ile tek lezyon ile açıklanabilecek bulgu/bulgular varsa MRG ile alan içinde dağılım kriterleri gerekir (Tablo-3 ve Tablo-4) (100). Tek bir atak öyküsü ve iki ayrı lezyon ile açıklanan muayene bulgusu varsa MRG ile zaman içerisinde dağılım kriterleri (Tablo-3, Tablo-4) veya başka bir atak beklemek gerekir. Tek bir atak öyküsü ve tek bir lezyon bulgusu varlığında (klinik izole sendrom) MRG ile zaman ve alan içerisinde dağılım kriterleri karşılanmalıdır ya da başka bir atağı beklemek gerekir. MRG yeterli olmaz ise BOS yardımcı incelemedir. Klinik seyir progresif ise anormal BOS, MRG ile alan ve zaman içerisinde dağılım kriterlerinin karşılanması gerekmektedir (Tablo-5) (101). Bu toplantıda ayrıca atağın tanımı yapılmış, 24 saat ve daha fazla süren yakınmalar atak olarak değerlendirilmiştir. Tek paroksizmal epizodlar atak olarak değerlendirilmezken, 4 saat içinde ortaya çıkan ve kısa süren nörolojik rahatsızlıklar atak olarak değerlendirilmiştir. İki ataktan söz edebilmek için iki atak arasındaki sürenin en az 30 gün olması gerekmektedir. McDonald kriterlerine göre hastalar kesin MS, olası MS ve MS değil olarak sınıflandırılmıştır (100). McDonald 2001 kriterlerinin Poser kriterleri ile karşılaştırıldığında KİS'li olguların klinik kesin MS' ye dönüşümünü öngörme açısından daha (iki-üç kat) duyarlı ve özgül olduğu gözlenmiştir (102,103).

Tanısal değeri ve uygulanırlığı konusunda genel olarak olumlu görüşe rağmen, kanıta dayalı veriler eşliğinde duyarlılığını artırmak amacıyla özellikle zamansal ve alansal dağılım özelliklerinin biraz daha esnetilmesi konusunda öneriler gelmeye başlamıştır. Bu amaçla 2005 yılında Amsterdam’da Polman başkanlığında uluslararası panelde eski kriterler yeniden gözden geçirilmiştir. Alınan kararlara göre MRG zamansal ve alansal kriterleri yeniden düzenlenmiş (Tablo-4), diğer esaslar aynı kalmıştır (104).

Tablo-3: McDonald Kriterleri 2001 ve 2005 (100)

Klinik (Atak)	Muayene Bulgusu	MS için gerekli ek kanıtlar
≥ 2	≥ 2	Ek kanıta gerek yok
≥ 2	1	Alanda yayılım* (MRG ile) VEYA MRG da ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VEYA farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle
1	≥ 2	Zamanda yayılım** (MRG ile) VEYA ikinci klinik atağı bekle
1 (monosemptomatik başlangıç; klinik izole sendrom)	1	Alanda yayılım* (MRG ile) VEYA MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VE zamanda yayılım ** (MRG ile) VEYA ikinci atağı bekle

NOT: *MRG ile alanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır. (Tablo-4'teki McDonald 2001 ve 2005 kriterlerine göre) ** MRG ile zamanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır (Tablo-4'teki McDonald 2001 ve 2005 kriterlerine göre).

Tablo-4: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001,2005) (100)

	Alanda yayılım	Zamanda yayılım
2001	<p>Aşağıdakilerden ≥ 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 9 T2 lezyon veya ≥ 1 kontrast tutan lezyon • ≥ 3 periventriküler • ≥ 1 jukstakortikal • ≥ 1 infratentoriyel <p>(1 spinal kord lezyonu 1 beyin lezyonu yerine sayılabilir)</p>	<p>İlk klinik olaydan 3 ay sonraki MRG'de</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gd tutan lezyon veya • yeni T2 lezyonu
2005	<p>Aşağıdakilerden ≥ 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 9 T2 lezyon veya ≥ 1 kontrast tutan lezyon • ≥ 3 periventriküler • ≥ 1 jukstakortikal • ≥ 1 infratentoriyel <p>Spinal kord lezyon/lezyonları:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 spinal kord lezyonu infratentoriyel lezyon yerine sayılabilir - spinal kord lezyonu sayısı toplam lezyon sayısı içinde yer almalıdır - kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir 	<p>İlk klinik olaydan 3 ay sonraki MRG'de</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gd tutan lezyon (ilk klinik olayla ilişkili alanda değilse) veya <p>İlk klinik olaydan ≥ 30 gün sonraki MRG'de referans MRG'a göre</p> <ul style="list-style-type: none"> • yeni T2 lezyonu

Tablo-5: Progresif seyir için tanı kriterleri (McDonald 2001 ve 2005) (101)

	2001	2005
MS'i düşündüren progresif seyir Ek bulgular	Anormal BOS ^a ve Alansal Yayılım (MRG ile) <ul style="list-style-type: none">• ≥ 9 T2 beyin lezyonu veya• ≥ 2 T2 spinal lezyon veya• 4-8 beyin lezyonu + 1 spinal kord lezyonu veya <ul style="list-style-type: none">• Anormal VEP ile• 4-8 beyin lezyonu veya• < 4 beyin lezyonu + 1 spinal kord lezyonu ve Zamansal Yayılım (MRG ile) ^b veya 1 yıllık progresyonun sürmesi	1 yıllık progresyon (retrospektif/prospektif) ve Aşağıdakilerden ikisi olmalı <ul style="list-style-type: none">• Kraniyal MRG (≥ 9 T2 lezyon, veya ≥ 4 T2 lezyon ile pozitif VEP• Spinal kord MRG (≥ 2 fokal T2 lezyon)• Anormal BOS^a

a. İzoelektrik foküslleme yöntemi ile serumdan farklı olarak BOS'da oligoklonal bantların gösterilmesi veya Ig G indeksinde artış saptanması

b. Manyetik rezonans görüntüleme zamansal yayılım kriterlerini karşılamalıdır. 2001 kriterleri Tablo-4' de verilmiştir.

2010 yılında erken tanı ve tedavi amacıyla McDonald kriterleri yeniden revize edilmiştir (Tablo-6) (92).

Tablo-6: 2010 revize edilmiş McDonald tanı kriterleri (92)

Klinik Tablo	MS Tanısı İçin Gerekli Ek Bulgular
İki ya da daha fazla atak^a; <ul style="list-style-type: none">Objektif klinik kanıtı olan 2 ya da daha fazla lezyonObjektif klinik kanıtı olan 1 lezyon ile önceki atağa^b dair kanıt varlığı	Yok ^c
İki ya da daha fazla atak^a; <ul style="list-style-type: none">Objektif klinik kanıtı olan 1 lezyon	Mekanda yayılım kriterlerinin sağlanması; ✓ MSS'nin MS için tipik dört alanından(periventriküler, jukstakortikal, infratentorial ve spinal kord) ^d en az ikisinde, bir ya da daha fazla T2 lezyon veya ✓ MSS'nin başka bir bölgesini etkileyen ikinci atağı ^a bekle
Bir atak^a; <ul style="list-style-type: none">Objektif klinik kanıtı olan 2 ya da daha fazla lezyon	Zamanda yayılım kriterlerinin sağlanması; ✓ Herhangi bir zamanda gadolinum tutan ve tutmayan lezyonların birlikte görülmesi veya ✓ Bazal MR görüntülerine göre, herhangi bir zamanda yeni T2 lezyonun ortaya çıkması veya ✓ İkinci atağı ^a bekle
Bir atak^a; <ul style="list-style-type: none">Objektif klinik kanıtı olan 1 lezyon (Monosemptomatik prezentasyon,Klinik izole sendrom)	Mekanda ve zamanda yayılım kriterlerinin sağlanması: Mekanda yayılım için; ✓ MSS'nin dört alanından(1.periventriküler,2.jukstakortikal, 3.infratentorial,4.spinal kord) ^d en az ikisinde, bir ya da daha fazla T2 lezyon veya ✓ MSS'nin başka bir bölgesini etkileyen ikinci atağı ^a bekle Zamanda yayılım için; ✓ Herhangi bir zamanda gadolinum tutan ve tutmayan lezyonların birlikte görülmesi veya ✓ Bazal MR görüntülerine göre, herhangi bir zamanda yeni T2 lezyonun ortaya çıkması veya ✓ İkinci atağı ^a bekle

<p style="text-align: center;">Primer progresif MS’i düşündürecek tarzda sinsi nörolojik progresyon</p>	<p>Bir yıl boyunca hastalığın progresyonu ve aşağıdaki üç kriterden ikisi^d;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mekanda yayılım için MS için karakteristik beyin bölgelerinde (periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial) bir ya da daha fazla T2 lezyon varlığı 2. Mekanda yayılım için spinal kordda iki ya da daha fazla T2 lezyon 3. Pozitif BOS(artmış IgG indeksi ve/veya izoelektrik fokuslama yönlemi ile kanıtlanmış oligoklonal bantların varlığı)
<p>^a: MS atağı; olay sırasında ya da geçmişte olan, MSS’nin akut demiyelinizan olayının, hastanın ifade ettiği ya da objektif kanıtın olduğu, en az 24 saat süren ve enfeksiyon ya da ateşin olmadığı durumda tanımlanmıştır. Bu durum; eş zamanlı yapılan nörolojik muayene ile tespit edilmelidir.</p>	
<p>^b; İki atak için objektif klinik bulgulara dayanan tanı en güveniliridir. Dökümente edilmiş objektif nörolojik bulguların yokluğunda geçmiş bir atakla uyumlu kanıt oluşturabilecek iki durum olabilir; eski semptomlara ait geçmiş klinik olay ya da önceki bir enflamatuvar demiyelinizan olaya ait karakteristik bulgular olmalı, ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir.</p>	
<p>^c; Ek teste gerek yoktur. Ancak MS tanısı bu kriterlere dayanan görüntüleme ile desteklenmelidir. Ancak görüntüleme ya da diğer testler (BOS) negatif ise MS tanısı koymada oldukça dikkatli olmak gerekir ve diğer alternatif tanıları gözden geçirilmelidir. Klinik olayın daha iyi bir açıklaması olmamalı ve objektif kanıtlar MS tanısını destekler özellikte olmalı.</p>	
<p>^d; Gadolinyum tutması şart değildir.</p>	
<p>^e: Semptomatik spinal kord veya beyin sapı lezyonu dahil edilmez ve lezyon sayısına katkıda bulunmaz.</p>	

2.1.8.2. BOS bulguları

Beyin omurilik sıvısı analizi; hastalığın inflamatuvar karakterini belirlemede, MS’ ye çok benzeyen inflamatuvar hastalıklardan ayırımında ve MS tanısının doğrulanmasında, yerini ve önemini korumaktadır. Uluslararası Komiteler, tanıda spesifiteyi artırmak ve yanlış tanı olasılıklarını dışlamak amacıyla hem klinik hem de

paraklinik kriterlerin [MRG, BOS ve uyarılmış potansiyeller (UP)] kullanıldığı kılavuzlar önermektedir.

BOS' da MS açısından özgün patognomonik bir belirteç yoktur. BOS' da hücre sayısı % 50-60 hastada, 5-35 hücre/mm³'tür. Hücre sayısının 50 hücre/mm³'den yüksek olması MS' de alışılmış bulgu değildir. Bu durum MS tanısı için “ kırmızı bayrak” olarak kabul edilir. Ancak akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) gibi MS varyantlarında çok sayıda hücre bulunabilir. BOS' da glukoz ve laktat normaldir. MS' lilerin % 50' sinde BOS' da total protein hafif yükselmiştir (50-70 mg/dl). Spinal kordda ekspansiyon varsa total protein yüksektir (>100 mg/dl). MS' de tek ve en sabit laboratuvar bulgusu BOS da artmış oligoklonal IgG' dir. İlk demiyelinizan olayda intratekal IgG artışının saptanmasının progresyonun habercisi olabileceği ve kötü prognozla eşlik edeceği öne sürülmüştür (105,106). İntratekal IgG sentezi 2 ayrı yöntemle belirlenir: kalitatif yöntem olan OKB ve kantitatif yöntem olan IgG indeksi. OKB, batı toplumlarında, MS olgularının % 95' inde pozitifdir; IgG indeksi ise hastaların % 70' inde yüksek bulunur. Günümüzde IgG indeksinin üst sınırı hakkında literatürde görüş birliği yoktur ve 0.67, 0.69, 0.70, 0.73, 0.74, 0.85 gibi farklı IgG indeks değerlerine rastlanmaktadır. Hem OKB hem de artmış IgG indeksi, intratekal IgG sentezini gösterir ancak kalitatif yöntemlerin kantitatif yöntemlere göre daha sensitif olduğu bilinmektedir (107). Oligoklonal band MS için bir tanı kriteri olmakla birlikte, MSS' nin otoimmün hastalıkları (sistemik lupus eritematozus-SLE, primer Sjögren hastalığı, Behçet Hastalığı, sarkoidoz), bakteriyel ve viral infeksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklarda da pozitif bulunabilir(108).

2.1.8.3. Uyarılmış Potansiyeller

Elektrofizyolojik yöntemler MS hastalığını tanısı, prognozun tayini ve tedavi ile düzelme yanıtının izlenmesi gibi konularda günümüze kadar yoğun olarak çalışılmıştır. MRG' nin kullanıma girmesi ile tanı basamağındaki yeri geriye düşmüş, ancak diğer basamaklardaki yerini korumuştur. İnflamasyonun varlığını MRG gibi gösteremese de, test edilen sistem içerisinde klinik veya subklinik doku harabiyetinin varlığını, bu harabiyetin doğasını (aksonal-demiyelinizan), seri incelemeler ile de seyirini ve tedaviye yanıtı ortaya koymada değerlidir (109).

2.1.8.3.1. Görsel Uyarılmış Potansiyel (GUP)

Bir göze flaş ya da dama taşı şeklinde değişen uyarılar verilerek oksipital korteks üzerinden uyarılmış potansiyel yanıtları elde edilir. GUP kayıtlarında elde edilen en önemli değer P100 dalgasıdır. Optik sinir ve maküler lifler MS hastalarında görme yollarının en sık etkilenen kısımlarıdır. Bu klinik ya da subklinik etkilenme P dalgasının latansı, amplitüdü ve şekli ile değerlendirilir. Demiyelinizasyonun en önemli elektrofizyolojik yansıması olan iletim gecikmesinin göstergesi, latans uzamasıdır (110).

2.1.8.3.2. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (BSİUP)

İşitsel uyarılmış potansiyel incelemesi sırasında kulağa verilen klik uyarısının ardından, korteks üzerinden elde edilen yanıt; periferik organı, subkortikal ve kortikal yapıları değerlendirmeyi mümkün kılar. UP incelemeleri arasında patolojiyi ortaya koyma konusunda duyarlılığı en az olan incelemedir (74).

2.1.8.3.3. Somatosensorial Uyarılmış Potansiyeller (SUP)

Duyusal sinir ya da miks sinirin periferde uyarılması ve yanıtların primer duysal kortekse kadar olan yol üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. SUP' ler MS' li hastaların % 65-80' inde anormaldir (111).

2.1.8.3.4. Motor Uyarılmış Potansiyeller (MUP)

Korteks-kortikospinal yol-periferik sinir yapılarındaki işlevsel bütünlüğü değerlendirmenin yanı sıra korteksin eksitabilite durumu, kortikal alanların haritalanması ve plastisite gelişimini izlemeye imkan veren bir yöntemdir. Elektrik ya da elektromanyetik alan yardımıyla beynin uyarılması ve yanıtın periferden kayıtlanması esasına dayanır. Kesin MS tanılı olguların % 68' i anormal bulgular verirken, klinikle ilişkili bir bulgu olmadan da % 20 oranında anormallik varlığı gösterilmiştir (74).

2.1.8.4. MRG Bulguları

Tüm hastalıklarda olduğu gibi MS' de de en objektif tanı kriteri lezyonların gösterilmesidir. MRG, santral sinir sisteminde herhangi bir lokalizasyonda klinik olarak nörolojik defisite yol açmış lezyonlar yanında, klinik olarak sessiz olan lezyonları da büyük duyarlılıkla saptayabilmektedir (112). MS MRG' yi yapılırken sagittal Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), aksiyel T2A, aksiyel T1A, kontrast verilerek aksiyel ve koronal T1A çekimleri olmalıdır. Kontrastlı inceleme 0.1 mmol/kg gadolinyum 30 saniye içinde verildikten ve ideal olarak 20 dakika beklendikten sonra post-kontrast çekim yapılır. Sagittal MRG' de korpus kallozum özel önem taşımaktadır. Proton dansite görüntüleme ve FLAIR teknikleri özellikle periventriküler yerleşimli lezyonların saptanabilirliğini arttırmıştır. MS plakları tipik olarak periventriküler bölge, korpus kallozum ve sentrum semiovalede bulunur, daha az görüldüğü yerler ise derin ak madde alanları ve bazal ganglionlardır. Tipik MS plakları ovoid görünümündedir ve korpus kallozuma dik açıyla etrafa yayılırlar (Dawson işareti) (113).

Spinal kord lezyonları; iki vertebra boyundan daha kısa uzanım gösteren, spinal kord çapının yarısını aşmayan, nadiren kitle etkisi gösteren, ön planda servikal spinal kordu ve posterior kolonu tutma eğiliminde olan lezyonlardır (114).

T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak görünen alanlar, inflamasyon, ödem, anormal miyelinizasyon, gliozis ya da aksonal kaybın göstergesi olabilir. T2 görüntülerde hiperintens olarak izlenen lezyonların % 10-20' si T1 görüntülerde hipointens izlenmektedir. Kara delik olarak adlandırılan bu lezyonların yaşına göre farklı patolojik alt tipleri vardır. Akut lezyonlarda % 80 oranına kadar görülebilen kara delikler, akson kaybı ile miyelin yıkımının eşlik ettiği ya da etmediği ödemden kaynaklanır. Akut ya da ıslak kara delik olarak tanımlanan bu lezyonların çoğu birkaç ay içinde inflamasyon ve ödemin gerilemesiyle izointens hale gelir. Ancak % 40' ından azında bu lezyonlar geri dönüşümsüz doku hasarından kaynaklanan kronik kara deliklere dönüşürler. Kronik kara delikler, RRMS hastalarına kıyasla progresif MS hastalarında ve supratentoriyal ak maddede, infratentoriyal ak maddeye göre daha sık görülür. Ayrıca spinal kordda ve optik sinirlerde nadiren görülür (115).

Gadolinium-dietilen triamin pentaasetik asit (Gd-DTPA), KBB sadece bozulduğu zaman geçebilen paramanyetik kontrast maddedir ve plak aktivitesini belirlemede kullanılır. Gadolinium T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal yoğunluğunu artırır. Yeni ya da yakın zamanda aktive olmuş plaklarda gadolinium tutulması patolojik olarak doğrulanmış akut inflamasyon ile ilişkilidir. Gadolinium tutulması genellikle 4 haftadan daha az süre ile kalıcıdır ancak akut plaklarda 8 haftaya kadar kalabilir. Kortikosteroid tedavisi gibi tedavilerde KBB' nin bütünlüğünün restorasyonu hedeflendiği için geçirgenlik azalacağından gadolinium tutulumu azalabilir veya kaybolabilir. Açık halka kontrast tutulumu homojen olarak gadolinium tutan lezyonlara göre kalıcı doku hasarına işaret eder ve agresif gidiş belirleyicisidir (113).

Kraniyal MRG bulgularının yaygınlık derecesi ile klinik dizabilite derecesi arasında mutlak korelasyon yoktur. Az sayıda lezyonu olan hastalarda klinik özürülük ağır olabilirken, MRG' de ağır lezyon yükü olanlarda klinik özürülük belirgin kötü olmayabilir (113).

Manyetik rezonans spektroskopi (MRS), manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) yöntemleri artık MS deki geri dönüşsüz özürülüşü ve patogenezi açıklamak için sıkça başvurulan yöntemler olmuşlardır (116). Manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG), serbest su protonları ile makromoleküllere bağlı olan protonların etkileşimine dayanır ve bazı çalışmalarda, MTG' nin sessiz beyin dokusundaki değişimlere, konvansiyonel beyin MRG' den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Manyetizasyon transfer oranının, MS lezyonlarında ve normal görünen ak maddede (NGAM) azalması, rezidüel akson oranı ve demiyelinizasyon derecesi ile ilişkilidir (115). Difüzyon ağırlıklı MRG' de görünen difüzyon katsayısı (Apparent diffusion coefficient-ADC) ve ortalama difüzyon (mean diffusivity-MD) değerleri moleküllerin serbest hareketinin ölçütü iken fraksiyonel anizotropi (FA), moleküllerin belli bir doğrultuda hareketini ölçer. MS plaklarında tipik olarak artmış ADC ve MD ile birlikte kontralateral NGAM' ye kıyasla azalmış fraksiyonel anizotropi saptanır. Bu değişiklikler özgül olmamakla birlikte demiyelinizasyon, gliosis, inflamasyon, aksonal kontraksiyon ve akson kaybı gibi doku değişikliklerine işaret edebilir (117). Perfüzyon MR çalışmalarında, akut

MS lezyonlarında inflamasyonla ilişkili vazodilatasyona bağlı artmış perfüzyon izlenmesine karşın birçok MS lezyonunda azalmış serebral kan akımı ve hacmi tesbit edilir. Ayrıca NGAM’ de özellikle progressif formdaki hastalarda azalmış perfüzyon gösterilmiştir (115). Proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS) NGAM ve MRG’de görünen lezyonların kimyasal-patolojik karakterizasyonunu yapmaya olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. MRS çalışmalarında; nöron canlılığını ve akson yoğunluğunu gösteren N-asetil aspartat (NAA), enerji metabolizmasını gösteren kreatinin (Cr) ve membran yapım-yıkım hızıyla inflamasyonun göstergesi olan kolin (Cho) kullanılmıştır. Bu çalışmalarda MS lezyonlarında ve NGAM’de NAA/Cr oranının azaldığı gösterilmiştir (118). Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ve DAG yöntemleri T2 lezyonların içinde ve dışındaki normal dokuda meydana gelen yapısal değişiklikleri belirlemede kullanılırlar. Yeni geliştirilen difüzyon tensör görüntüleme (DTG) beyaz madde içeriğini göstermede ve konvansiyonel T1 ve T2’de görülmeyen erken dönem beyin anormalliklerini belirlemede önemli bir yere sahiptir. Difüzyon tensor görüntüleme-fiber traktografi (DTG-FT) in vivo olarak beyaz madde liflerinin içeriğini ve oryantasyonunu gösteren yeni bir metottur (116).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Multipl Skleroz için karakteristik olan semptomlarla başvuran hastalarda tipik görüntüleme bulguları varsa ve RRMS tanı kriterlerini karşılıyorsa genelde ileri tanısal değerlendirmeye gerek yoktur. Fakat klinik öykü, muayene ya da görüntüleme bulguları atipikse diğer tanıları dışlamak için ek testler yapılmalıdır (119).

MS tanısı, klinik ve paraklinik bulguları daha iyi açıklayacak herhangi bir hastalığın dışlanmasını gerektirmektedir. MS, MSS’ deki tek bir lezyonun göstergesi olan semptom ve bulgularla monofokal ya da MSS’ nin en az iki farklı yerindeki lezyonlara ait semptom ve bulgularla multifokal özellikte başlayabilir. Zaman içindeki klinik seyir; monofazik, multifazik ya da ilerleyici nitelikte olabilir. Fakat benzer klinik, enfeksiyöz, neoplastik, konjenital, metabolik, vasküler ya da MS dışındaki idiyomatik inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarda da ortaya çıkabilir (73).

Karakteristik MS bulgularından daha önemli olan, klinisyeni MS tanısını tekrar gözden geçirmeye yöneltmesi gereken (kırmızı bayrak) bulgulardır. Periferik nöropati, livedo retikularis, artrit, retinopati, miyopati, amiyotrofi, işitme kaybı ve üveit başlıca klinik kırmızı bayraklar iken kortikal infarktlar, mikrohemorajiler, meningeal kontrastlanma, temporal pol hiperintensitesi ve tam halka tarzında kontrastlanma, görüntüleme bulguları açısından kırmızı bayraklardandır (113)(119).

Tablo-7: Patolojik olarak sınıflandırılmış ayırıcı tanı listesi (120)

1. MS varyantları - Balo' nun konsantrik sklerozu - Schilder hastalığı - Marburg hastalığı
2. Overlap Sendromlar - Optik nörit yapan nedenler - Transvers myelit/miyelopati yapan nedenler
3. Diğer demiyelinizan hastalıklar - Devic's sendromu/hastalığı - Akut disemine ensefalomyelit (ADEM)
4. Serebrovasküler hastalıklar - Laküner enfarktlar - CADASIL - Antifosfolipid antikor sendromu
5. Enfeksiyon hastalıkları - HTLV-1 - Lyme - Nörosifiliz - Brusellozis - HIV - Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
6. Vaskülitler-konnektif doku hastalıkları - SLE - Sjögren hastalığı - Behçet hastalığı - Poliarteritis nodosa (PAN)
7. Granülatöz hastalıklar - Sarkoidoz - Wegener granülatözisi
8. Dismyelinizan hastalıklar (Lökodistrofiler) - Metakromatik lökodistrofi - Adrenomyelolökodistrofi - Krabbe hastalığı

9. Diğer

- Arnold Chiari malformasyonu
- Vitamin B12 eksikliği
- Malignite
- Mitokondriyal hastalıklar
- Herediter spastik paraparezi

2.1.10. Tedavi

MS multidisipliner yaklaşım ile tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Henüz hastalık için şifa sağlayıcı bir tedavi bulunmamaktadır. Mevcut tedaviler atak sıklığını ve atağa bağlı sabit özürülük oranını azaltmayı, belirtilerin hafifletilmesini, komplikasyonların önlenmesini ve progresyonu önlemeyi hedeflemektedir. MS tedavisi genel olarak; akut atak tedavisi, koruyucu tedavi ve semptomatik tedavi olmak üzere üç ana başlık altında gruplandırılabilir.

2.1.10.1. Atak Tedavisi

Multipl skleroz hastalığının klasik formunun temel özelliği ataklarla seyretmesidir. McDonald 2010 kriterlerinde atak; hastanın bildirdiği ya da objektif olarak gözlemlenen, en az 24 saat süreli, enfeksiyon veya ateş yokluğunda gelişen merkezi sinir sisteminin akut, enflamatuvar, demiyelinizan olayı olarak tanımlanmıştır (92). Yapılan çalışmalarda MS atak tedavisinde, yüksek doz intravenöz metilprednizolon en etkili tedavi olarak bildirilmiştir. Steroid tedavisine yanıtız olgularda plazmaferez ve intravenöz immunglobulin diğer tedavi seçenekleri olabilir (121).

Uygulama şekli günlük 1000 mg metilprednizolon tedavisinin 3-10 gün süre ile verilmesidir. İntravenöz uygulanım MSS'nde hızla yüksek miktarlara ulaşmayı sağlarken oral uygulamımda ilk geçiş etkisinde azalma olabilir (7,122).

2.1.10.2. Koruyucu Tedavi

Koruyucu tedavideki ana hedef hastalığın doğal seyrini değiştirmektir. Atak sıklık ve şiddetinin azaltılması, süregelen progresif döneme geçişi önleme ve

özürlülüğün ilerlemesinin önlenmesi temel amaçlardır. RRMS' de hastalık seyrini olumlu yönde değiştirdiği saptanan ajanlar immünomodülatuar ilaçlar (İMT) ve immünsüpresif ajanlar olarak iki başlık altında incelenebilir.

2.1.10.2.1. İmmünomodülatör Tedaviler

İmmunomodülatör tedaviler hastalık seyrini yavaşlatan, özürlülüğü geciktiren tedavilerdir. Glatiramer asetat (GA) ve IFN- β gibi hastalık seyrini değiştirebilen uzun süreli koruyucu tedavilerin 1990 yıllarının başından itibaren uygulamaya girmesi ile tedavi yaklaşımında yeni bir dönem başlamıştır (123,124). İMT' lerin atak sayısını, MRG lezyon oranını azalttığı ve olasılıkla da özürlülüğü geciktirdiği gösterilmiştir (125). Gerek IFN- β ' nın gerekse GA' nın en genel kullanım alanı RRMS' dir, PPMS' de etkinliği yoktur (74).

IFN- β , transmembran interferon reseptör aktivasyonu ile antiproliferatif, antiviral ve immünomodülatör etki gösterir. Proinflamatuvar TH1 hücrelerinin, antiinflamatuvar TH2 hücrelerine dönüşümünü uyarır, mononükleer fagositler tarafından serbest oksijen radikallerinin üretilmesini bloke eder, matriks metalloproteinazları, kemokinleri ve adhezyon moleküllerin yapımını azaltarak T hücrelerinin merkezi sinir sistemine göçünü engeller (124). Onaylanmış üç IFN- β vardır:

- İnterferon β 1b (Betaferon®) gūnaşırı subkutan uygulama
- İnterferon β 1a (Rebif®) haftada üç kez subkutan uygulama
- İnterferon β 1a (Avonex®) haftada bir intramusküler uygulama

Her üç interferon formu için de iki yıl süreli faz III çalışmalar yapılmış, atak sıklığında plaseboya göre % 30 civarında azalma bulunmuştur. IFN- β ' nın en sık gözlenen yan etkisi grip benzeri tablodur. Karaciğer ve tiroid fonksiyon bazukluğu ve lökopeni diğerk sık yan etkilerdendir (74).

GA, MBP' nin sentetik bir analogu olarak oluşturulmuş bir immünomodülatördür. MBP ile GA' nın yapısal benzerliği, yarışma yoluyla ve/veya çapraz reaktivite ile GA' nın tedavi edici yararından sorumlu olabilir. GA' nın hem

immünmodülasyon hem de nöroprotektif etkileri nedeniyle yararlı olduğu düşünülmektedir. En dikkat çekici yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Çok hafif ve sınırlı olabileceği gibi, kimi zaman fibrotik nodüller ve lipoatrofiye ilerleyebilir. Hastaların %10-15' inde göğüs ağrısı, nefes almada güçlük, çarpıntı ve yüzde kızarmayla karakterize enjeksiyon sonrası reaksiyon gözlenebilir (74,126).

2.1.10.2.2. İmmünsüpresif Tedaviler

Multipl skleroz tedavisinde immunsupresif tedaviler temel olarak sık ve şiddetli ataklarla özrürlük artışına neden olan RRMS ya da SPMS olgularında kullanılmaktadır.

Mitoksantron: Antineoplastik ilaç olarak geliştirilen mitoksantron, Deoksiribo Nükleik Asite (DNA) çapraz bağlanarak Ribo Nükleik Asite (RNA) sentezini etkileyen bir antresenidion olup DNA onarım enzimi olan topoizomeraz II enzimini inhibe eder. Sık ve şiddetli ataklarla kötüleşerek seyreden RRMS ya da SPMS hastalarında kurtarma tedavisi olarak oldukça etkin bir tedavi ajanı olan mitoksantronun kardiyotoksisite ve lösemi riskine karşı yakın izlem ile kullanılması önerilmektedir. Tedaviye başlamadan önce sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ölçümü önerilmektedir. EF' si düşük olan hastalarda ise mitoksantronun başlanmaması önerilmektedir (74).

Azatioprin: Pürin antagonisti olan 6-merkaptopürinin nitroimidazol türevidir. T ve B hücrelerinin aktivasyon, farklılaşma ve çoğalmasını engelleyerek hümorale ve hücresele immuniteyi baskılar. Yapılan çalışmalarda relapslara orta derecede etki göstermiştir ancak progresif hastalık üzerine güvenilir etkileri yoktur. En önemli yan etkisi (özellikle 10 yıl kullanımdan sonra) non-Hodgkin lenfoma ve deri kanseridir (127).

Siklofosfamid: DNA'ya bağlanarak hücre bölünmesini ve çoğalmasını engelleyen alkilleyici ajandır. Güçlü sitotoksik ve immünsüpresif etkilerinin yanında TH1 hücrelerinin TH2' ye dönüşümünü sağlayarak immunmodülatör etki gösterir. Alopesi, bulantı-kusma, hemorajik sistit, lökopeni ,infertilite ve pulmoner interstisyel fibrozis gibi yan etkileri vardır (127).

Metotreksat: Dihidrofolat redüktaz enzimine inhibe ederek DNA sentezini bozan antimetabolittir. Plasebo kontrollü tek bir çalışmada progresif form MS' de terapötik etkisi gösterilmiştir fakat RRMS' de etkinliğini gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır (127).

2.1.10.3. Semptomatik Tedaviler

Multipl skleroz seyrinde; spastisite, yorgunluk, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar, mesane-bağırsak disfonksiyonu, cinsel işlev bozukluğu, tremor, kognitif işlev bozukluğu, epileptik nöbetler gibi çok farklı belirti ve bulgular gelişebilir. Yaşam kalitesini ciddi düzeylerde etkileyen bu semptomların tedavisinden ana hatlarıyla bahsedecek olursak;

Yorgunluk: Amantadin 100 mg/gün, Modafinil 300-400 mg /gün, Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI)

Spastisite: Baklofen 10-80 mg/gün, Tizanidin 2-36 mg/gün, Klonazepam 0,5-2 mg/gün, Botulinum toksin

Mesane disfonksiyonu: Boşaltım problemi olan hastalarda α bloker ajanlar betanekol ve self kateterizasyon, hiperaktif mesanede ise oksibutinin ve propantelin tercih edilmektedir.

Bilişsel fonksiyon bozuklukları: Kognitif rehabilitasyon ve psikoterapi

Yürüme bozuklukları: Fampiridin 2x10 mg (voltaj kapılı potasyum kanal inhibitörü)

Seksüel disfonksiyon: Papaverin, sildenafil, lumbrikanlar

Multipl skleroz ile ilişkili ağrılı sendromlar: Karbamazepin, amitriptilin, benzodiazepinler, gabapentin, lamotrigin, pregabalin, baklofen, non-steroid anti-inflamatuar ajanlar

Barsak disfonksiyonu: Lifli gıda ve sıvı tüketimi, fizyoterapi, laksatifler kullanılabilir (128).

2.1.10.4. Yeni Tedavi Seçenekleri

1. Natalizumab: Alfa-4 integrinlere karşı üretilmiş, aktive lenfositlerin KBB'yi geçmesini engelleyen bir monoklonal antikordur. Faz 3 çalışmalarında relaps hızını plaseboya göre % 60' dan fazla, intramuskuler IFN β -1a' ya göre ise % 54 azalttığı gösterilmiştir (129). Fakat bu etkinliğine rağmen yaklaşık 1,73/1000 oranında görülen PML riskinden dolayı kullanımı birinci basamak tedaviden çok, dirençli RRMS hastalarına kısıtlanmıştır. PML riski, tedavi süresi (özellikle iki yıldan sonra), daha önceden immünsupresan kullanımı ve serumda anti-John Cunningham virüs (anti-JCV) pozitifliği ile artış göstermektedir (130).

2. Fingolimod (FTY720): MS tedavisi için onaylanan ilk oral ilaçtır. Etkisini beş adet sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptöründen dördünü modüle ederek gösterir ve lenfositlerin sekonder lenf dokusundan çıkışını engeller (131). Plaseboya kıyasla atak hızını % 55 ve kısa dönem engellilik ilerleyişini % 30 azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca intramusküler IFN β -1a' ya göre relaps hızını % 52 azaltmış fakat engellilik açısından fark bulunamamıştır. Fingolimod nadiren bradikardi ve maküler ödeme yol açabilir. Bu yüzden tedavi öncesinde oftalmolojik muayene ve ilk doz bradikardisine yönelik kardiyak noninvazif monitörizasyon önerilmektedir (129,131).

3. Teriflunomid: Uzun yıllardır romatoid artrit ve psöriatik artritte kullanılmakta olan leflunomidin aktif formudur. Eylül 2012' de MS tedavisi için onay almıştır. De novo primidin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan dihidroorotat dehidrogenaz enzimini inhibe eder. Faz III çalışması olan TEMSO (Study of Teriflunomide in Reducing the Frequency of Relapses and Accumulation of Disability in Patients With Multiple Sclerosis) ilacın 14 mg' lık formu, plaseboya göre özürülük progresyonunda % 26' lık bir düzelme ortaya koymuştur. Ayrıca 7 ve 14 mg' lık formu MRG parametrelerinde plaseboya göre anlamlı düzelme sağlamıştır (131).

4. Dimetil Fumarat (BG-12): Psöriazis tedavisinde 1959' dan beri kullanılan fumarik asidin türevidir. Lenfosit apoptozunu indükler, immünitinin TH1' den TH2' ye kaymasını sağlar, IL-10 ekspresyonunu artırır. Ayrıca nöroprotektif etkisinin olduğu düşünülmektedir. Plasebo ve GA ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda

plasebo ve GA' ya üstünlüğü gösterilmiştir. En sık yan etkiler başağrısı, yüzde kızarma gastrointestinal yakınmalardır (131).

2.2. Tract Based Spatial Statistics ile Difüzyon Tensör Görüntüleme Analizi

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) niceliksel olarak dokudaki su difüzyonunu saptamaya yarayan bir manyetik rezonans görüntüleme tekniğidir. Yolak bilgisini ve mikro düzeydeki yapısal değişiklikleri non-invaziv olarak sağlamasından dolayı avantajlı bir modalitedir.

Manyetik rezonans difüzyon görüntüleme suyun beyaz cevherdeki anizotropik difüzyonunu ölçerek beyindeki anatomik bağlantı yolakları hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Yolak yönünü ölçmeye yarayan en önemli difüzyon datası fraksiyonel anizotropidir (FA). Fraksiyonel anizotropi; beyin gelişimi, dejenerasyonu ve hastalıklarını incelemek amacıyla voksel bazlı istatistiksel analizlerde kullanılmaya başlanmıştır.

Suyun beyin dokuları arasında difüzyonu lokal doku mikro yapısından etkilenmektedir. Örneğin su, beyaz cevher lif demeti uzun eksenine paralel yönde hızlı difüzyon gösterirken dik yönde daha yavaş – kısıtlı difüzyon gösterir. Manyetik rezonans DTG, suyun difüzyon özelliğine duyarlıdır ve beyaz cevher yolakları gibi beyin dokularının özelliklerini araştırmak amacıyla geliştirilmiştir.

Difüzyonel anizotropi; fraksiyonel anizotropinin ölçülmesi yoluyla difüzyon yönü çeşitliliğini tanımlamaktadır. FA, 0 ile 1 arasında bir değere sahiptir. En yüksek değer olan 1, difüzyonun yalnızca bir yöne doğru olduğunu, en düşük değer olan 0 ise difüzyonun her yöne doğru eşit olduğunu gösterir. Ana beyaz cevher yolaklarında 1' e yakın değerler, gri cevherde ve BOS' da ise sıfıra yakın değerler ölçülür. Yolak bütünlüğü için bir marker olarak FA kullanışlı bir niceliktir.

Tract Based Spatial Statistics (TBSS) metodu kullanıcıdan bağımsız otomatik bir yöntem olup, birden fazla çoklu denekten alınan FA imgelerini sıralayıp, DTG verilerinin grup karşılaştırmalarının gerçekleştirilebilmesini sağlamaktadır. TBSS yöntemi kullanılarak, FA dışındaki DTG parametrelerinin

karşılaştırılmasının gerçekleştirilmesi de mümkündür. Difüzyon görüntüleme ile beyaz cevher anizotropik difüzivitesinin non-invaziv olarak saptanabilmesi sayesinde, beyindeki anatomik bağlantısallık hakkında bilgi elde edilebilmektedir. DTG literatüründe kabul görmüş karakteristik bir parametre olarak FA, yolak yön yapısının ne kadar güçlü ve baskın olduğu hakkında bilgi aktarır. Voksel bazlı istatistik çalışmalarında, FA imgeleri kullanılmaya başlanmıştır. Dejenerasyon, gelişim ve hastalığa dayanan beyin doku değişimleri bu yolla tespit edilebilmektedir. Çoklu deneklerde, FA imgelerinin incelenebilmesi için TBSS yöntemi bağımsız yolak gösterimi imkanı sunmaktadır. TBSS yöntemi ile ortalama FA iskeleti hesaplanıp, imgelerin karşılaştırılma seçiminden bağımsız olarak yolak gösterimi gerçekleştirilmektedir (132).

2.3. Voksel Bazlı Morfometri

Voksel bazlı morfometri (VBM) istatistiksel parametrik haritalama yöntemini kullanarak beyin anatomisindeki fokal değişiklikleri saptamayı sağlayan bir nörogörüntüleme analizi tekniğidir. Geleneksel morfometri; ilgi alanı analiziyle (region of interest, ROI), tüm beyin ya da beynin bölümlerinin hacimlerini, tarayarak ve çevreleyerek hesaplar. Belirli alandaki hacimleri ölçer. Bu yöntem zaman alıcıdır ve daha geniş alanların hesaplanmasını sağlar. Hacimdeki küçük farklılıklar gözden kaçabilir.

VBM tüm beyinleri bir şablona oturtur ve insan beyinleri arasındaki büyük anatomik farklılıkları ortadan kaldırır. Her beyni aynı koordinatlara çeker. Deformasyon hesaba katılır. Beyin görüntüleri; her bir vokselin kendisi ve yanındakinin ortalamasını yansıtması amacıyla yumuşatılır. Sonuç olarak beyinler arası görüntü hacmi voksel bazında karşılaştırılır.

Öte yandan VBM; beyin yapılarının yanlış hizalanması, doku tiplerinin yanlış sınıflandırılması, kortikal kalınlık ve katlantı paternlerindeki farklılıklar gibi artefaktlara da duyarlıdır (133). Tüm bunlar doğru volumetrik etki sensitivitesinde azalma, yanlış pozitiflik oranının artışı gibi durumlara yol açarak istatistiksel analizde kafa karışıklığına yol açabilmektedir. Serebral korteks için VBM ile

saptanan volüm değişikliklerinin, kortikal kalınlıktan çok korteksin yüzey alanındaki farklılıkları yansıttığı gösterilmiştir (134,135).

Voksel bazlı morfometri ile yapılan ve dikkat çeken ilk çalışma, Londra'daki taksi şoförlerinin hipokampusunun incelenmesidir. VBM analizinde, taksi şoförlerinin posterior hipokampusunun arka parçasının anterior hipokampuse ve kontrol grubuna göre daha geniş olduğu saptanmıştır. Bu sonuç; taksi şoförlerinin görsel uzamsal becerilerinin gelişmiş olması nedeniyle, hipokampusun görsel uzamsal becerilerle ilgili fonksiyonuna bağlanmıştır (136).

Başka bir VBM çalışması 465 normal erişkinle yapılmıştır. Yaşlanmanın gri cevher, beyaz cevher ve beyin omurilik sıvısı üzerine etkisi araştırılmıştır. Yaşla birlikte özellikle erkeklerde, global gri ceverde lineer bir azalma olduğu gösterilmiştir (137).

Fraksiyonel anizotropi değerlerinin hesaplanması bize beyaz cevher hasarının doğası hakkında tam olarak bilgi vermemektedir. FA değerlerinin hesaplanmasında kullanılan aksiyel difüzivite (AD) ve radyal difüzivite (RD) hesaplanması da gerekmektedir. AD değerlerindeki azalış bize aksonal dejenerasyonunu düşündürürken, RD değerlerindeki yükselme ise miyelin kılıf hasarını düşündürmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Örnekleme

Bu çalışma Mayıs 2014 – Haziran 2016 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi radyoloji ve nöroloji klinikleri ile ortak yürütüldü. Çalışmaya, nöroloji polikliniğine başvuran ve çeşitli nedenlerle çekilen kraniyal MRG’ de radyolojik olarak MS açısından kuşku uyandıran T2 hiperintens lezyonlara sahip olan, ancak klinik ve radyolojik olarak 2010 revize edilmiş Mc Donald kriterlerine göre MS tanısı almayan 18-50 yaş aralığındaki 36 olgu ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve sigara kullanımı açısından eşleştirilen 30 sağlıklı kontrol olmak üzere 2 grup alındı. Çalışma grubundan bir hasta MRG çekimi sırasında duramadığı ve görüntüleme yarıda kaldığı için, 6 hasta da teknik sorunlar nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışmaya toplam 29 hasta dahil edildi (n=29). Kontrol grubunda ise bir hasta teknik sorunlar nedeniyle çalışmadan çıkarıldı (n=29).

Tüm katılımcılara çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verildi, kişisel bilgilerin gizli kalacağı belirtildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. Tüm katılımcılar için konvansiyonel MRG ve difüzyon tensor görüntüleme ile elde edilen veriler Tract Based Spatial Statistics (TBSS) ve Voxel Bazlı Morfometri (VBM) yöntemleri kullanılarak incelendi.

Çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’u tarafından onaylandı. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından araştırma projesi olarak onaylanarak gerekli finansal bütçe sağlandı.

Gruplara göre dâhil edilme ve dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

Çalışma Grubu için Dahil Olma Kriterleri

- ✓ Hastanemiz nöroloji kliniğine başvurusu olması
- ✓ 18 yaşından büyük olması

- ✓ 50 yaşından küçük olması
- ✓ Çeşitli nedenlerle çekilen kranial MRG' de radyolojik olarak MS açısından kuşku uyandıran T2 hiperintens lezyonlara sahip olan, ancak klinik ve radyolojik olarak 2010 revize edilmiş Mc Donald kriterlerine göre MS tanısı almayan hastalar olması
- ✓ Çalışmaya katılım için gönüllü olması
- ✓ Sağ elini kullanıyor olması

Çalışma Grubu İçin Dahil Olmama Kriterleri

- ✓ 18 yaşından küçük olması
- ✓ 50 yaşından büyük olması
- ✓ Çalışmayı kabul etmemiş olan hastalar
- ✓ MRG'de T2 hiperintensiteye yol açabilecek herhangi bir hastalık durumu (migren, vaskülit, diyabet mellitus, iskemik olaylar, hipertansiyon, ateroskleroz, amiloid anjiopati...)
- ✓ Gebelik veya laktasyon durumunun olması
- ✓ Sol elini kullanıyor olması

Normal Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

- ✓ 18-50 yaş arası sağlıklı birey olması
- ✓ Çalışmaya katılım için gönüllü olması
- ✓ Sağ elini kullanıyor olması

Normal Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

- ✓ 18 yaşından küçük olması
- ✓ 50 yaşından büyük olması
- ✓ Çalışmayı kabul etmemiş olması
- ✓ MS tanısı olması
- ✓ MRG'de T2 hiperintensiteye yol açabilecek herhangi bir hastalık durumu migren, (vaskülit, diyabetes mellitus, iskemik olaylar, hipertansiyon, ateroskleroz, amiloid anjiopati...)
- ✓ Gebelik veya laktasyon durumunun olması

- ✓ Sol elini kullanıyor olması

3.1.1. Beyin Görüntüleme

Tüm katılımcılar için GE Optima 360 1.5 Tesla MR cihazı (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) ve 16 kanallı kafa sargısı kullanılarak aşağıdaki sekanslar alınmıştır:

- 1) Aksiyal 3D GRE T1 (BRAVO)
- 2) DTG 2 mm kesit kalınlığı ve 40 yön
- 3) Aksiyal FSE PD/T2
- 4) Aksiyal SE T1

Aksiyal FSE PD/T2 ve Aksiyal SE T1 sekansları katılımcılar için dahil edilme kriterlerini saptamada ve beyinde yapısal lezyon olasılığının araştırılması için kullanıldı.

3.1.1.1. Voksel Bazlı Morfometri

3.1.1.1.1. Görüntülerin Elde Edilmesi

Voksel Bazlı Morfometri (VBM) analizi için yüksek rezolusyonlu T1 yapısal görüntüler elde etmek amacıyla aksiyal 3D GRE T1 (BRAVO) sekansı kullanıldı. Bu sekansda voksel boyutu 1mm x 1mm x 1mm olarak ayarlandı ve izotropik vokseller elde edildi. Görüntülerin elde edilmesi sırasında kullanılan parametreler ise şöyledir: TR = 10.7 ms, TE = 4.3 ms, matrix = 256 x 256, kesit sayısı = 176, FOV = 256 x 256 mm², NEX=1, kesit kalınlığı = 1 mm.

3.1.1.1.2. Görüntülerin İşlenmesi

Görüntülerin işlenmesi için SPM8 (Statistical Parametric Mapping) yazılımı (Welcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK- www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) ve VBM8 Toolbox (<http://www.neuro.uni-jena.de/vbm/>) adlı araç kutusu kullanıldı. Ön işlemeden önce tüm görüntüler görüntü artefaktları ve yapısal anomaliler açısından incelendi. Daha sonra tüm görüntülerin MNI (Montreal

Neurological Institute) koordinatları $x = 0$, $y = 0$, $z = 0$ olacak şekilde anterior kommissüre elle ayarlandı. Daha sonra VBM Toolbox' in önceden ayarlanmış parametreleriyle görüntüler standart MNI-uzayına yüksek boyutlu DARTEL normalizasyon kullanılarak registre edildi (138). Analizlerde kullanılmak üzere gri madde, beyaz cevher ve beyin omurilik sıvısı olarak segmente edilen görüntüler modüle edildi. Daha sonra sapmış veriler olup olmadığı örneklem homojenitesiyle kontrol edildi. Sapmış data olmaması üzerine modüle edilmiş görüntüler FWHM 8 mm Gaussian kernel ile uzaysal olarak düzleştirildi.

3.1.1.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme

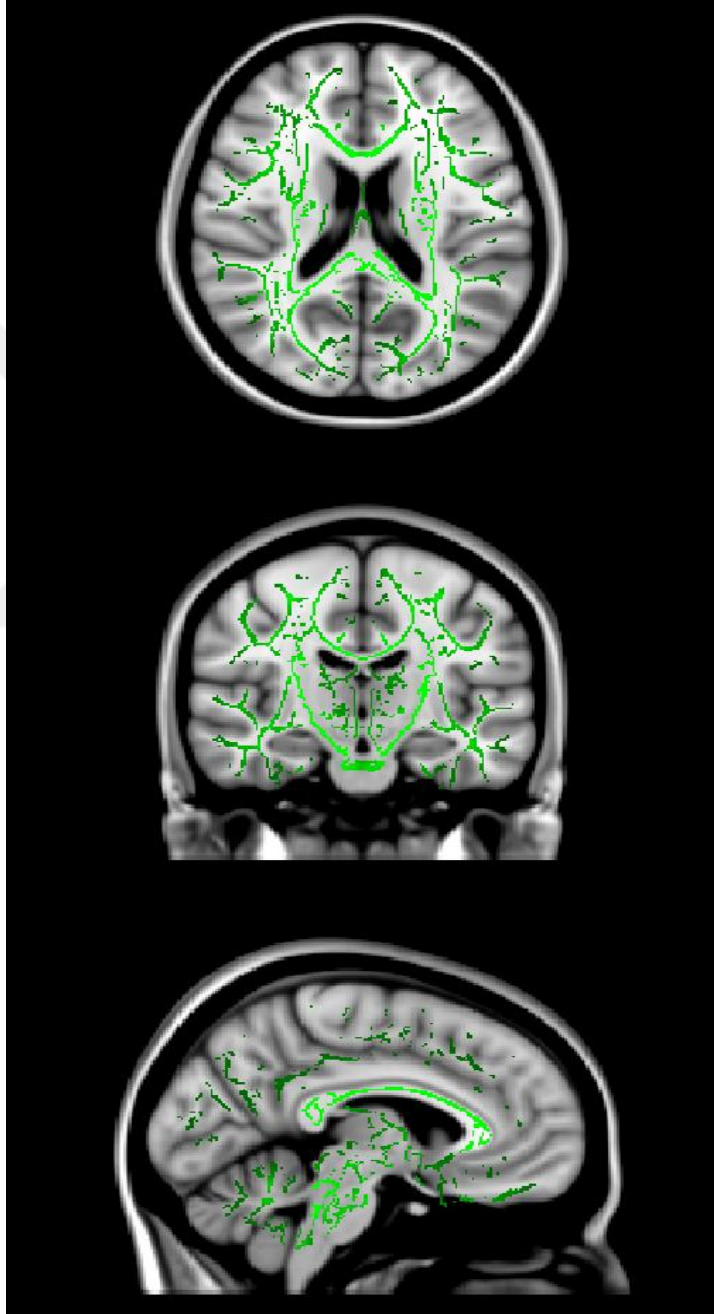
3.1.1.2.1. Görüntülerin Elde Edilmesi

Single shot eko planar yöntem ile difüzyon tensor görüntüler elde edildi. $b = 1000$ s/ mm^2 olan difüzyona hassaslaştıran gradyanlar 40 yönde çalıştırıldı. İnceleme parametreleri şöyledir: TR = 17000 ms, TE = minimum, matrix = 128x128, FOV = 256x256 mm^2 , kesit kalınlığı 2 mm, kesit sayısı 73, NEX = 2. Voksel boyutları 2mm x 2mm x 2 mm idi.

3.1.1.2.2. Görüntülerin İşlenmesi

DTG verileri FSL (FMRIB's Software Library) program paketinin bir parçası olan "FMRIB's (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain) Diffusion Toolbox" yazılımı ile analiz edildi (139). Hareket artefaktının düzeltilmesi için "FSL EDDY CORRECT" kullanıldı. FSL "Brain Extraction Tool" (140) kullanılarak difüzyon ağırlıklı olmayan görüntünün maskesi oluşturulup daha sonra FSL DTIFIT kullanılarak tüm beyin için FA, AD ve RD haritaları çıkartılarak TBSS analizinde kullanıldı. Voksel karşılaştırmalı istatistik analizler için TBSS yöntemi kullanıldı. Kişilerin FA verileri doğrusal olmayan regresyon algoritması kullanılarak (FSL FNIRT) MNI kalıbının içindeki 1x1x1 mm^3 FA şablonuna normalize edildi ve her katılımcının uzaysal olarak normalize edilmiş görüntülerinden ortalama FA görüntüleri elde edilip, tüm katılımcılarda ortak olan yolakların iskeleti çıkarıldı. Daha sonra ortalama FA iskeletindeki FA eşik seviyesi, katılımcılar arasında anlamlı

değişkenlik gösteren periferik yolakların ve gri cevhere ait voksellerin dışlanması amacıyla 0.2'nin üstüne yükseltildi ve her katılımcının FA görüntüleri ortalama FA iskeleti üzerine yansıtıldı (Şekil-1). Ayrıca her katılımcı için aksiyal difüzyivite (AD) ve radyal difüzyivite (RD) hesaplandı ve tüm hastaların difüzyivite dataları (sırasıyla AD ve RD) standart şablona kaydedilerek, MNI şablonuna uyarlandı.



Şekil-1: Ortalama FA İskeleti

3.2. İstatistiksel İşlemler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler “SPSS for Windows 16.0” paket programı kullanılarak yapıldı. Yapılan tüm istatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi “ $p<0.05$ ” olarak kabul edildi.

İki grup arasında yaş ve eğitim yılının karşılaştırılması için verilerin dağılımı Kolmogorov- Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve veriler normal dağılım gösterdiği için Student t-test kullanılmıştır. Cinsiyet karşılaştırılması için ise ki-kare testi kullanılmıştır.

DTG görüntülerinden elde edilen FA, AD ve RD değerlerinde T1 yapısal görüntülerden elde edilen hacimsel değerlerin karşılaştırılması için FSL-Randomize programı kullanılmıştır. İstatistiksel karşılaştırmalar çalışma grubu ve kontrol grubu arasında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 18 ile 50 arasında değişen çeşitli nedenlerle çekilen kraniyal MRG' de radyolojik olarak MS açısından kuşku uyandıran T2 hiperintens lezyonlara sahip olan, ancak klinik ve radyolojik olarak 2010 revize edilmiş McDonald kriterlerine göre MS tanısı almayan 36 olgu alınmıştır. 36 olgudan 1' i MR çekimini tamamlayamadığından, 6 hasta ise teknik sorunlar nedeniyle çalışma dışı kalmışlardır. Çalışmaya kriterlere uygun 29 olgu dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu için kriterlere uygun 30 sağlıklı kontrol alınmıştır. 30 sağlıklı kontrolden 1' i teknik sorunlar nedeniyle çalışma dışı kalmıştır. Çalışmaya kriterlere uygun 29 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışma grubunun ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik verileri Tablo-8' de sunulmuştur. Çalışma grubunda ve sağlıklı kontrollerde yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve sigara içme durumu eşleştirilmiştir. Gruplar arasında bu özellikler bakımından anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışma grubunun ve kontrol grubunun değerlendirilmesi sonucunda hasta grubunun yaş ortalaması 39.7 ± 87.3 (ort. \pm SD) , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 38.2 ± 8.4 yıl olarak saptanmıştır. Çalışma grubu ve kontrol grubu yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.495$).

Cinsiyet durumu açısından bakıldığında çalışma grubunun grubunun % 86' sinin (25/29) kadın olduğu, % 14' sinin (4/29) ise erkek olduğu görülmüştür. Kontrol grubundaki katılımcıların ise % 83' inin (24/29) kadın % 17' sinin (5/29) erkek olduğu belirlenmiş olup gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.717$).

Çalışma grubunun ortalama eğitim süresi 8.9 ± 4.3 , kontrol grubunun ortalama eğitim süresi 8.0 ± 3.0 yıl olarak saptanmış olup aradaki fark anlamlı değildir ($p = 0.377$).

Sigara kullanımları açısından da eşleştirilmiş olan iki gruptan çalışma grubunda sigara içenler % 55 (16/29) içmeyenler %45 (13/29) iken, kontrol grubunda sigara içenler % 52 (15/29) içmeyenler % 48 (14/29) olarak bulunmuş olup aradaki fark anlamlı değildir ($p = 0.792$).

Tablo-8: Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

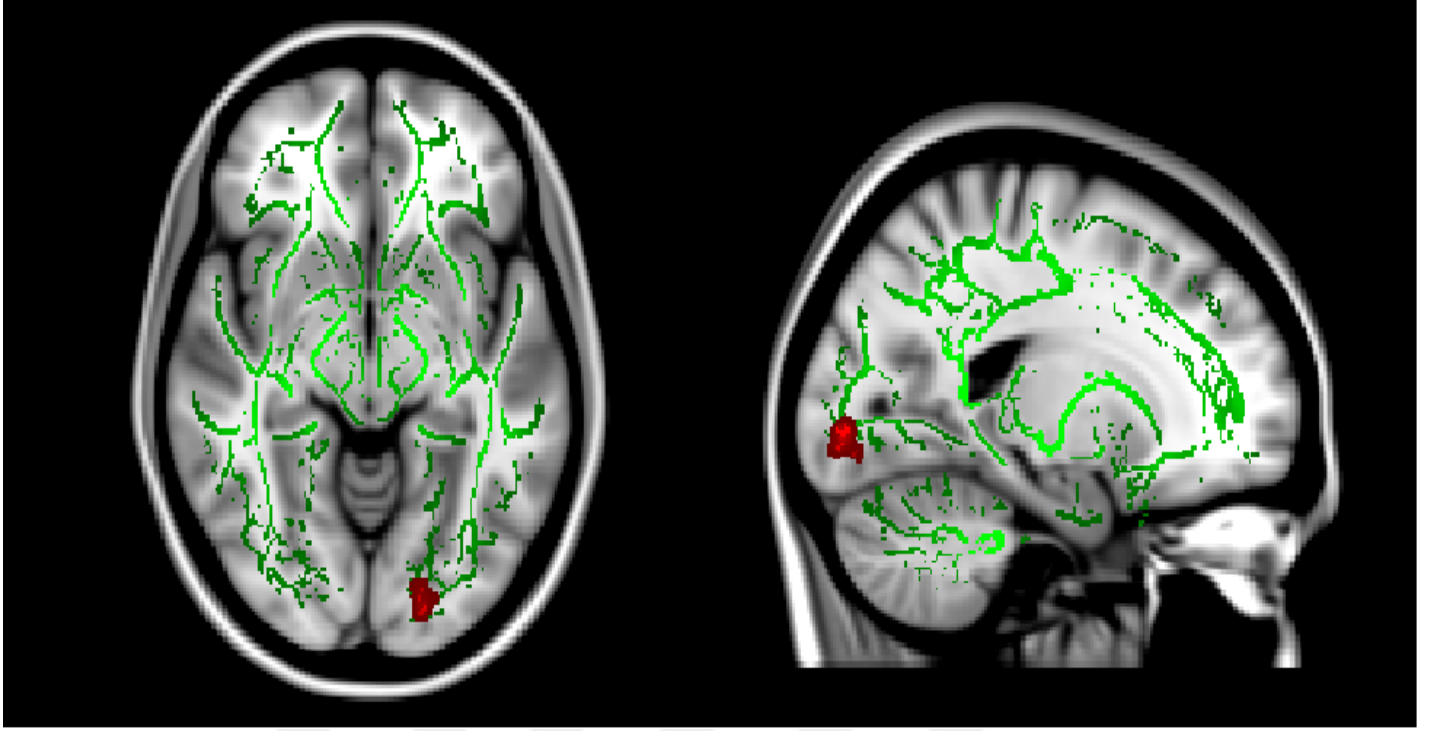
	Çalışma grubu	Sağlıklı Kontrol	İstatistik
Yaş (ort. \pm SD)	39.7 \pm 87.3	38.2 \pm 8.4	t = 0.686 p= 0.495
Eğitim Yılı (ort., SD)	8.9 \pm 4.3	8.0 \pm 3.0	t = 0.890 p = 0.377
Cinsiyet	% 86 kadın % 14 erkek	% 83 kadın % 17 erkek	χ^2 = 0.132 p= 0.717
Sigara: içiyor/içmiyor	% 55 içiyor % 45 içmiyor	% 52 içiyor % 48 içmiyor	χ^2 = 0.069 p= 0.792

4.2. DTG Görüntülerinin Analizi

Multipl skleroz benzeri T2 hiperintens lezyonlara sahip olan çalışma grubu ile sağlıklı kontrol grubu farklı beyaz cevher bölgeleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında fraksiyonel anizotropi ve radyal difüzivite değerleri açısından fark saptanmamıştır. AD değerlerinin karşılaştırılmasında ise sol oksipital fuziform girusta 110 vokselden oluşan, forseps majör ve inferior fronto-okspital fasikülü içeren bölgede çalışma grubunda AD değerlerinin anlamlı olarak kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır ($p= 0.035$) (Tablo-9).

Tablo-9: TBSS analiziyle MS benzeri T2 hiperintens lezyonu olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı aksiyel diffüzyon hızı düşüklüğü gösteren bölge, yolaklar ve ortalama değerleri.

Bölge	Yolak	Boyutu (voksel)	MS benzeri T2 hiperintens lezyonu olan hasta grubu (n=29)	Kontrol Grubu (n=29)	P	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)
Sol Oksipital fuziform girus	Forseps major İnferior Fronto- oksipital fasikül	110	1.01 ± 0.07	1.14 ± 0.06	0.035	109	41	63



Şekil-2: MS benzeri T2 hiperintens lezyonu olan grupta, sol oksipital fuziform girus bölgesinde (forceps majör ve inferior fronto-oksipital fasikül) kırmızı ile belirtilen AD düşüklüğünü gösteren bölgeler

4.3. Yapısal görüntülerin karşılaştırılması

Çalışmamızda yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında hacimler arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Diffüzyon Tensör Görüntüleme beyaz cevher anizotropik difüzyonunun non-invaziv olarak saptanabilmesi sayesinde, beyindeki anatomik bağlantısallık hakkında bilgi elde edilebilmektedir. Yolak yönünü ölçmeye yarayan en önemli difüzyon datası fraksiyonel anizotropidir (FA) (133). FA, aksonal bütünlüğün değerlendirilmesinde indeks değer olarak kabul edilir (141). FA değerinin elde edilmesini sağlayan özgül değerler (eigenvalues : $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$), hasarın nereden kaynakladığı konusunda bilgi edinilmesine yardımcı olur. Aksonun birincil eksenine paralel (λ_1) ve dik (λ_2, λ_3) difüzyon verileriyle, aksiyel difüzyon (AD) $\lambda_{II} = \lambda_1$ ve radyal difüzyon (RD) $\lambda^{\perp} = (\lambda_2 + \lambda_3) / 2$ da saptanabilmektedir. λ^{\perp} (RD) değerlerindeki yükselme daha çok demyelinizasyon/dismyelinizasyon gibi süreçleri düşündürürken, λ_{II} (AD) değerlerindeki azalma ise aksonal hasarı daha ön planda düşündürmektedir (142). Fraksiyonel anizotropi; beyin gelişimi, dejenerasyonu ve hastalıklarını incelemek amacıyla voksel bazlı istatistiksel analizlerde kullanılmaya başlanmıştır (132). Daha önce yapılan çalışmalarda, DTG genellikle normal görünümlü beyaz cevherde (normal-appearing white matter-NAWM) yapısal değişiklikleri göstermede kullanılmıştır. Çoğu çalışmada, ilgi alanı analiziyle (ROI) çalışmalar yapılmış ve FA değerlerinin sadece MS lezyonlarda değil aynı zamanda NAWM’ de de düşük olduğu saptanmıştır (143). Ancak lezyon temelli olduğu için ve sadece belli bölge üzerinden çalışıldığı için kısıtlılıklar olmuştur. VBM analizinin FA datasına uygulanabilmesiyle işler değişmiştir (144). VBM analizi orijinal olarak T1 görüntülerden alınan lokal gri cevher dansite değişikliklerini göstermek amaçlı ortaya konulmuştur (143). VBM analiziyle tüm beyin ya da beyin bölümlerinin hacimlerini taramak mümkün olsa da, beyin yapılarının yanlış hizalanması, doku tiplerinin yanlış sınıflandırılması, kortikal kalınlık ve katlantı paternlerindeki farklılıklar gibi artefaktlara da duyarlı olması (133) ve suboptimal kayıt gibi zorlukları mevcut olduğundan yeni bir teknik geliştirme ihtiyacı duyulmuştur (143). Bu nedenle 2006 yılında Smith ve arkadaşları tarafından bu dezavantajlara sahip olmayan yeni bir yöntem olarak TBSS geliştirilmiştir (132).

TBSS metodu ise kullanıcıdan bağımsız otomatik bir yöntem olup, birden fazla çoklu denekten alınan FA imgelerini sıralayıp, DTG verilerinin grup

karşılaştırmalarının gerçekleştirilebilmesini sağlamaktadır. TBSS yöntemi kullanılarak, FA dışındaki DTG parametrelerinin karşılaştırılmasının gerçekleştirilmesi de mümkündür. Dejenerasyon, gelişim ve hastalığa dayanan beyin doku değişimleri bu yolla tespit edilebilmektedir (132).

TBSS tekniğinin 2006 yılında bulunmasından sonra WM değişikliği olan preterm infant, adolesan, şizofreni hastalarında ve MS hastalarında lokal FA değişikliklerinde kullanılmıştır (143). Ayrıca MS'in çeşitli tiplerinde ve de diğer benzeri demyelizan hastalıklarda da, DTG kullanılarak yapılan TBSS hem de VBM tekniklerinin ayrı ayrı veya her ikisinin birden kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur (145). Ancak bu zamana kadar bildiğimiz kadarıyla kranial MRG'de radyolojik olarak MS açısından kuşku uyandıran T2 hiperintens lezyonlara sahip olan, ancak MS tanısı almayan hastaların yer aldığı bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda T2 hiperintensiteye yol açacak ateroskleroz, yüksek kan basıncı, diabet, amiloid anjiyopati, atrial fibrilasyon gibi vasküler risk faktörlerine sahip hastalar da çalışma dışı bırakılarak lezyonların fizyopatolojisinin MS fizyopatolojisi ile ilişkisinin boyutunun değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Çalışmamızda, DTG analizinde; MS benzeri T2 hiperintens lezyonlara sahip olan çalışma grubu ile sağlıklı kontrol grubu farklı beyaz cevher bölgeleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında FA ve RD değerleri açısından fark saptanmamıştır. AD değerlerinin karşılaştırılmasında ise forseps majör ve inferior fronto-okspital fasikülü içeren bölgede çalışma grubunda AD değerlerinin anlamlı olarak kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. VBM analizinde ise yapılan karşılaştırmalarda gruplar arası hacimler arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda MS hastaları değerlendirilmiş ve bu çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda yapılan VBM analizlerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Otuzdört klinik izole sendrom hastasının ve 16 sağlıklı kontrol grubunun alındığı bir çalışmada VBM analizleri kullanılarak gri cevher volümünde farklılık olup olmadığı belirlenmeye çalışılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır (145). Buna benzer KİS çalışmalarında ve MS erken dönem hastaların alındığı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Erken

dönem MS hastaları ve KİS hastalarında gri cevherde global bir atrofi izlenmesi için klinik tanıdan sonra en az 3 sene geçmesinin gerektiği belirtilmiştir. Ancak Cecarelli'nin yaptığı bir çalışmada KİS hastalarında talamik ve hipotalamik bölgede gri cevher atrofisi saptanmıştır (145). İlginç olarak bu çalışmada da hasta grubunda talamik bölgede FA azalması saptanmıştır ve bu bulgunun volümde azalmaya yol açacak aşamaya gelmeden gizli ultrayapısal bir hasarın varlığını gösterebileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada, gri cevher hasarının hipoksi, glutamat ekzitoksisitesi ve Wallerian dejenerasyon sonucu olan fokal ve diffüz beyaz cevher değişikliklerine ikincil olabileceği belirtilmiştir (145). MS erken fazında ve KİS hastalarında gri cevherde volüm değişikliği saptanamazken, aynı yöntemle yapılan PPMS hastalarında yaygın FA düşüklüğü ile beraber gri cevher kaybı izlenmiştir (146). Ancak yapılan başka bir çalışmada 36 RRMS hastası ve 25 sağlıklı kontrol alınmış ve global gri cevher volümünde kontrollere göre belirgin düşüş izlenmiştir. Bu azalmanın gri cevherdeki hasara bağlı olduğu ve serebellum, talamus, singulum, oksipital ve temporal kortikal bölgede bilateral olarak saptandığı belirtilmiştir (147). Çalışmada, hastalığın erken fazlarında atrofının hem subkortikal hem de kortikal bölgede meydana geldiği ve bu bulguların primitif gri cevher hasarının beyaz cevher hasarından bağımsız olarak meydana gelebileceği belirtilmiştir (147). KİS, erken dönem MS hastaları, RRMS ve PPMS ile yapılan bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilse de çalışmamızda MS tanısı almamış ancak MS açısından kuşku uyandıracak T2 lezyonlara sahip hastalarda da sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı volüm farkı bulunmamıştır. Hastalarımızın MS tanısı almamış olması, klinik yansımanın olmadığı ve tesadüfen saptanan T2 hiperintens lezyonların olması ve bu lezyonların demyelizan lezyonlarla benzerliğinin olması altta yatan başka bir immünpatogenezin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca mevcut beyaz cevher lezyonları kliniğe henüz yansımamış, zamanda ve mekanda yayılım göstermemiş pre-MS dönemi olabilir. Bu da gri cevher hasarının beyaz cevher hasarına ikincil olabileceği görüşünü kuvvetlendirmektedir.

Bu zamana kadar ki DTG çalışmalarında genellikle kontrol grubuyla karşılaştırıldığında FA değerlerinde belli bölgelerde anlamlı düşüş izlenirken, AD ve RA değerlerinde farklı sonuçlar saptanmıştır. Yukarıda bahsedilen 34 KİS hastasının

ve 16 sağlıklı kontrol grubunun alındığı çalışmada; kontrol grubuna göre TBSS'de FA değerlerinde belirgin düşüş izlenmiştir. Özellikle kortikospinal traktus, korpus kallosum, superior longitudinal fasikulus, inferior longitudinal fasikulus ve talamusta belirgin olarak düşük saptanmıştır. FA değerinin düşük olduğu bu bölgeler konvansiyonel MRG'de görülebilir T2 hiperintens lezyonların bulunduğu bölgelerde olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada FA değerlerindeki azalmanın kanıtı olarak normal görünümlü beyaz cevherde yaygın anormallik saptanması olduğu belirtilmiştir (145). Yine yapılan başka bir çalışmada küçük fokal beyaz cevher hasarı olan 30 MS hastası ile 31 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış. Çalışmada toplamda 12 bölgede FA azalması ve buna bağlı olarak RD artışı izlenmiş, 8 bölgede ise AD artışı saptanmıştır (143). Çalışmada özellikle fornikte FA azalması izlenmiş ve daha önce yapılan postmortem çalışmalarda da fornikte hasar bulunduğu ve erken dönem hastalarda fornikte hasarın bulunabileceği belirtilmiştir (143). Otuzaltı RRMS hastasının alındığı başka bir çalışmada ise korpus kallozum, korona radiata, superior ve inferior longitudinal fasikül, internal ve eksternal kapsül, posterior talamik radyasyon, serebral pedinküller, bilateral superior serebellar pedinkülleri içeren tüm FA iskeletinde, azalmış FA artmış RD saptanmıştır. Azalmış FA değerlerinin demyelinizasyon göstergesi olduğunu; bu demetlerin olduğu birkaç bölgede artmış AD değerlerinin olmasının ise aksonal kaybın sonucu olabileceği belirtilmiştir (147). Kırkbeş RRMS hastasının alındığı ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmada kesitsel analizde, T2 lezyon volümü ve tüm beyaz cevher FA değerlerinde ters korelasyon saptanmıştır. Bu ilişki sadece MS lezyonlarının olduğu traktlarda değil aynı zamanda normal görünümlü beyaz cevherde de izlenmiştir. Bu alanlardan özellikle korpus kallosumun genu ve spleniumu ile singulumda olan FA değişikliklerinin, lezyonların çoğaldığı ve hasar yaptığı yerlerle yakın ilişki içinde olan normal görünümlü beyaz cevherde saptanmıştır (148). Önceki çalışmalarda normal görünümlü beyaz cevherdeki DTG ölçümleri ile lokal ve total T2 lezyon volümü arasında belirgin bir ilişki saptanmış ve Wallerian dejenerasyonun varlığının kanıtı olarak kullanılmıştır. Özellikle hasarın mekanizması normal görünümlü periventriküler ve frontal lob bölgelerinde, internal kapsülde, tüm korpus kallosumda ve piramidal traktta saptanmıştır. Kırkbeş RRMS hastasının alındığı bu çalışmada saptanan bulguların da yukarıda bahsedilen diğer çalışmaların sonucu ile benzer

olduğu belirtilmiş ve lokal FA değerleri ve T2 lezyon volümü arasındaki ilişkinin yüksek olasılıkla MS lezyonu olan bölgelerde ve normal görünümlü kallosal bölgelerde saptandığı belirtilmiştir. Diğer çalışmalara ek olarak sadece korpus kallosum veya periventriküler bölgede değil, aynı zamanda superior korona radiata ve inferior longitudinal fasikülde izlendiği, bu bulguların FA'nın MS lezyonlarının direk sebep olduğu hasarı ve lokal hasardan uzak bölgelerdeki dejenerasyonun gösterilmesinde hassas bir parametre olduğunu desteklediği de belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca artmış hastalık süresinin tüm beyaz cevherde azalmış FA değerleri ile düşük-orta bir korelasyon gösterdiği, ancak FA değerlerindeki bu azalmanın MS lezyonlarında normal görünümlü beyaz cevherden daha fazla olduğu belirtilmiştir. Çalışmada hastalık süresi ile bağlantılı olan beyaz cevher lezyonlarının özellikle forceps majör ve inferior longitudinal fasikülde olduğu belirtilmiştir. Çalışmada bu tekniklerin kullanımının zaman içinde oluşan beyaz cevherde mikroyapısal değişikliklerin saptanmasına izin vermediğini, tüm beyaz cevherde zaman içinde hiçbir global FA değişikliği izlenmediği ve bazı voksel bazlı lokal FA değişikliklerinin T2 lezyon volümleri ve yaş kontrolü sonrasında kaybolduğu belirtilmiştir (148). Başka bir çalışmada erken RRMS hastalarında 2 yılın sonunda yapılan DTG sonuçlarında tüm beyaz cevher dokusunda değişiklik saptamamışlardır. Üstelik aynı çalışmada hastalar ve normal kontrol grubu arasında değişikliklerin longitudinal oranında fark saptanmamıştır (149). Bu negatif sonuçlar belki de global DTG değişikliklerinin erken dönem hastalarda kısıtlı bir rolü olduğunu göstermektedir. Alternatif olarak, diğer nedenler kısa takip süresi (2 yıllık izlem) ve küçük sayıda hasta grubunun alınması olabileceğini belirtmişlerdir (148). Buna karşılık 41 RRMS hastasının alındığı başka bir çalışmada ise yaygın beyaz cevher lezyonlarında azalmış FA, artmış AD ve RD saptanmış ve MS'in beyni global olarak etkileyen bir hastalık olduğu savunulmuştur (150). Çalışmada EDSS skoru ve FA değeri korelasyonu korpus kallosum, sol singulat girus ve bilateral kortikospinal traktta saptanmıştır. Hastalık süresi ile FA korelasyonu ise korpus kallosum, bilateral singulat bölge ve bilateral inferior longitudinal fasikülde ve fornikte saptanmıştır. Bu korelasyonlar sadece lezyonlarda değil aynı zamanda normal görünümlü beyaz cevherde de saptanmıştır. Çalışmada FA değerlerinin, MS lezyonlarında hem direkt fokal hasarda hem de fokal hasarın uzağındaki dejenerasyonları göstermede bile

sensitif bir ölçüt olduğu belirtilmiştir (150). Çoğu çalışmada MS lezyonlarında FA değerleri azalırken, farklı liflerde farklı AD ve RD paternlerinin olması MS'e neden olan beyaz cevher patolojisindeki çeşitliliklerin sonucu olabileceği ve bu bölgelerde artmış RD sonucu (predominant bir role sahip) olarak azalmış FA, AD'nin arttığı veya değişmediği izlenmiştir (150). AD ve RD'nin akson ve myelin hasarı ile ilişkili olduğu çeşitli fare MS deneylerinde gösterilmiştir (151). RD, FA ile beraber postmortem insan beynindeki myelin içeriğinin güçlü bir prediktörü olarak daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (152). Dahası, diğer çalışmalardaki kanıtlara göre normal görünümlü beyaz cevherde AD artışı olmadan sadece RD artışı beyaz cevher traktlarıyla ilişkili olan uzak lezyonlara sekonder wallerian dejenerasyonunu gösterebileceği belirtilmiştir (153). Literatürde AD değerlerinde hem azalma hem de artma olan çalışmalar vardır. Ancak 41 RRMS hastasının alındığı bu çalışmada AD'de artış izlenmiştir (150). AD'deki artış; aksonal paketin dansitesindeki (myelin veya aksonlarda büyük kayıp olması) ciddi azalmanın ekstrasellüler sıvıda global bir artışa neden olmasının sonucu olarak RD'de artışa sekonder veya fiberlerin yeniden organizasyonu, artmış membran geçirgenliği ve intrasellüler kompartmanlarda hasar ve glial değişiklik sonucu olabileceği belirtilmiştir (150). Beyinde dismyelinizasyon ve iyileşme süreçlerinin DTG ile incelendiği in-vivo bir çalışmada ise, oligodentrisitlerden eksprese edilen herpes simpleks virüs tip-1 timidin kinaz (HSV1-TK) geninin kısaltılmasıyla oluşturulan bir transgenik fare kullanılmış ve oligodentrosit apoptozu ile dismyelinizasyonu başlatıcı olarak gansiklovir enjeksiyonları yapılmıştır. Fosforile gansiklovirin bu viral timidin kinaz ile hücre bölünmesinde toksik olduğu belirtilmiştir. Myelin patolojisini anlamak için iki deneysel fenotip oluşturulmuş. İlk modelde irreversibl ve ciddi bir demyelinizasyon yapılırken, diğerinde geçici myelin hasarı ve arkasından iyileşme dönemi izlenmiştir. Myelin markerı olarak elektron mikroskopi ve immünofloresans tekniği kullanılmıştır. Çalışmada ciddi dismyelinizasyonun olduğu farelerde RA değerlerinde %65' lik bir artış izlenirken, geçici hasarlı farelerde %20' lik bir artış saptanmıştır. Birinci grupta (%65'lik artışın olduğu grup) bu yükselmenin sebebinin myelin bütünlüğü için gerekli olan MBP eksikliğine rağmen hala ince myelin lamellerinin olması ve aksonal çapın ciddi bir şekilde azalmaması olarak belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada AD değerlerinde birinci grupta %30' luk bir

düşme izlenmiştir. Küçük çaplı ve nörofilamentlerin ve β -tübulinin immünofloresansta güçlü artışa yol açtığı myelinsiz akson demetlerinin artmış ekspresyonuna bağlı olabileceği belirtilmiştir (142). Daha önce yapılan benzer fare deneylerinde de RA değerlerinde artış izlenirken AD değerlerinde düşüş izlenmiştir (154). İnsanlarla yapılan çalışmalarda ise MS erken fazında beyaz cevherde wallerian dejenerasyona sekonder artmış RA ve azalmış AD izlendiği belirtilmiştir (155). Farelerdeki bu çalışmada postnatal ilk iki haftada dismyelinizasyon meydana getirilmiş ve sonraki haftalarda iyileşme sürecine bakılmıştır. Altı hafta sonra farelerin klinik olarak normale döndüğü izlenmiştir. Bu süre zarfında, 15. günde artmış RA ve azalmış AD saptanmış, bunun da myelin ve aksonal modifikasyonların yokluğundan ötürü olduğu belirtilmiştir. Onbeş ve 30. gün arasında ise RA değerinin dramatik düşüşünü orta dereceli AD değerlerinde artma takip etmiştir. Otuzuncu ve 60. günler arasında ise yavaş bir RA azalması izlenirken AD değerlerinde artış meydana gelmiştir. Bu bulgular aksonal onarımın myelin onarımından önce olduğunu da desteklediği belirtilmiştir (142). Myelin ilişkili glikoprotein (Myelin associated glycoprotein-MAG) yokluğunun artmış aksonal kalınlık, azalmış nörofilament alanının ve nörofilament fosforilasyonundaki değişikliklerle ilişkilidir. Ayrıca aksonal iskeletin organizasyonu ve maturasyonu için sağlam myeline ihtiyaç vardır (156). Gansiklovir verilen farelerde postnatal 15. günde düşük MAG mRNA değerlerinin olduğu, aksonal çap ve aksiyal difüzyon değerlerinde artış öncesindeki postnatal 30. günde ise MAG mRNA değerlerinde artış izlendiği gösterilmiştir. Postnatal 30 ve 60. günler arasında, myelin sağlamlığının oluşturulduğu dönemde, aksonal çap artmış ve nörofilamentler ve III β -tübulinin ekspresyonunda azalma ile normal seviyelere ulaşılmıştır. Bu sonuçlar AD değerlerinin aksonal morfolojideki değişiklikleri saptamada sensitif bir parametre olduğunu desteklemiştir. AD, aksonal bütünlük, sağlamlık ve intraaksonal viskoziteye sensitiftir ve iyileşme aksonal çap artışıyla örtüşmektedir. RD değerleri ise açıkça myelinizasyon durumuna bağlıdır ve normal değerlere ulaşma myelinli akson sayısındaki artışla bağlantılıdır (142).

MS'te yorgunluk patogenezinin araştırıldığı bölgesel analizde, 31 yorgun, 30 yorgun olmayan MS hastası ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve inferior temporal girus, superior frontal girus, anterior talamik radyasyon, forceps majör, inferior frontoksipital fasikulus ve nucleus accumbensin hayati bir role sahip olduğu

gösterilmiştir (157). Ancak yorgunluk patogenezindeki frontal lob ile ilişkisinin MS'e spesifik olmadığı aynı zamanda travmatik beyin hasarı gibi diğer nörolojik hastalıklarda da görüldüğü belirtilmiştir (158). Frontal lobtaki bölgelerin MS'teki yorgunluk patogenezindeki rolünün yorgunluğu olan MS hastalarındaki inferior frontookspital fasiküldeki FA değerinde azalma ve superior frontal girustaki volüm kaybının gösterildiği TBSS analizi ile desteklendiği bildirilmiştir (157). Yorgunluğu olan MS hastalarındaki atrofi ve DTG anormallikleri sadece frontal traktlarda değil aynı zamanda forceps majörü de içermektedir. Arka forceps olarak da bilinen bu yapının korpus kallosumun posterior kısmı üzerinden oksipital loba ulaşan kallosal bağlantıları içerdiği ve bu bağlantıların MS'teki yorgunluğa sebep olan hasar ile ilişkili olan traktı da içerdiği belirtilmiştir. Ayrıca anterior korpus kallosum atrofisinin yorgunluk şiddeti ile ilgili olduğu, posterior korpus kallosum atrofisinin ise kognitif kısımla az da olsa ilgili olduğu belirtilmiştir (159).

Çalışmamızda FA, AD ve RD değerlerinde gruplar arasında herhangi bir farkın olmaması çeşitli sebeplerden dolayı olabilir. FA değerleri açısından bakacak olursak; ilk olarak, çalışma grubundaki lezyon volümü daha önce yapılan çalışmalarda MS hastalarından daha azdır. Önceki çalışmalarda bahsedilen T2 lezyon volümü ve tüm beyaz cevher FA değerlerinde saptanan ters korelasyon ilişkisi sonucu FA değerlerinde değişiklik saptanmamış olabilir (148). İkinci olarak, artmış hastalık süresinin tüm beyaz cevherde azalmış FA değerleri ile düşük-orta bir korelasyon gösterdiği, ancak FA değerlerindeki bu azalmanın MS lezyonlarında normal görünümlü beyaz cevherden daha fazla olduğu belirtilen çalışmalar da vardır. Bu nedenle çalışma grubunun MS tanısının olmaması, lezyonların ne zaman ortaya çıktığının bilinmemesi ve klinik yansımayla neden olmaması FA değerlerinde sağlıklı kontrol grubuyla farkın olmamasını açıklayabilir (148). Üçüncü olarak, bazı çalışmalarda global DTG değişikliklerinin erken dönem hastalarda kısıtlı bir rolü olduğu belirtilmektedir (148). Bu nedenle lezyonların sayısı, volüm açısından az olması, çalışma grubunda o andaki lezyon yüküne bakılması ve kısıtlı sayıdaki olguların alınması neden olmuş olabilir. Dördüncü olarak, elde edilen FA değerlerinin MS'e neden olan beyaz cevher patolojisindeki çeşitliliklerin sonucu olabilir (150).

AD ve RD açısından ele alacak olursak; çalışmalarda genellikle artmış AD değerlerinin olmasının aksonal kaybın sonucu olabileceği gibi (147) aksonal paketin dansitesindeki (myelin veya aksonlarda büyük kayıp olması) ciddi azalmanın ekstrasellüler sıvıda global bir artışa neden olmasının sonucu olarak RD'de artışa sekonder veya fiberlerin yeniden organizasyonu, artmış membran geçirgenliği ve intrasellüler kompartmanlarda hasar ve glial değişiklik sonucu olabileceği belirtilmiştir (150). Ancak bizim çalışmamızda da olduğu gibi AD değerlerindeki düşmenin ise küçük çaplı myelinsiz akson demetlerinin artmış ekspresyonuna bağlı olabileceği belirtilmiştir (142). Daha önce yapılan benzer fare deneylerinde de RA değerlerinde artış izlenirken AD değerlerinde düşüş izlenmiştir (154). AD, aksonal bütünlük, sağlamlık ve intraaksonal viskoziteye sensitiftir ve iyileşme aksonal çap artışıyla örtüşmektedir. RD değerleri ise açıkça myelinizasyon durumuna bağlıdır ve normal değerlere ulaşma myelinli akson sayısındaki artışla bağlantılıdır (142). Bu nedenle çalışma grubunda myelinli akson sayısının normale yakın olduğu ancak aksonal bütünlük veya sağlamlık açısından yeterli olmadığı düşünülebilir. Ayrıca daha önceki çalışmalarda normal görünümlü beyaz cevherde AD artışı olmadan sadece RD artışı beyaz cevher traktlarıyla ilişkili olan uzak lezyonlara sekonder wallerian dejenerasyonunu gösterebileceği belirtilmiştir (153). Çalışmamızda RD artışının olmaması, çalışma grubundaki lezyonların fokal olması ve sekonder wallerian dejenerasyonun henüz oluşmamasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda AD değerlerinin düşük saptandığı bölgeler sol oksipital fuziform girusta, forseps majör ve inferior fronto-oksipital fasikülü (IFOF) içeren bölgelerdir. IFOF oksipital lob ile orbitofrontal korteks (OFK) arasındaki major bağlantı yoludur ve bu devrenin insan beynine özgü olduğu kabul edilmektedir (160). Bildiğimiz kadarıyla AD değerlerinde daha önceki çalışmalarda bu bölgelerde spesifik bir düşüklük saptanmamıştır. Ancak yorgunluğun araştırıldığı bir çalışmada forseps majör ve inferior fronto-oksipital fasikülün de aralarında bulunduğu bir takım bölgelerde FA değerinin anlamlı olarak daha düşük saptandığı bilinmekle beraber AD değerlerine bakılmamıştır (157). Forseps majorun korpus kallosumun posterior kısmı üzerinden oksipital loba ulaşan kallosal bağlantıları içerdiği ve bu bağlantıların MS'teki yorgunluğa sebep olan hasar ile ilişkili olan traktı da içerdiği belirtilmiştir (159). Yine başka bir çalışmada hastalık süresi ile bağlantılı olan beyaz

cevher lezyonlarının özellikle forceps majör ve inferior longitudinal fasikülde olduğu belirtilmiştir (161). Bu sonuçların hepsi birlikte düşünüldüğünde, forceps majör ve İFOF' de azalmış FA değerleri MS hastalarında yorgunluk, hastalık süresi ve benzeri diğer parametrelerle ilişkili bir beyaz cevher anomalisi olabilir ve henüz MS tanısı almayan bu hastalarının yakın takibi açısından bize yön verebilir ancak bu verinin yorum gücünün artırılması için daha geniş örneklemlerle çalışmalarla replike edilmesine ihtiyaç vardır. Ayrıca tüm katılımcılar sağ elini kullandığı için sol oksipital bölgede bulunan AD farklılığının gruplar arasındaki dominant hemisfer farklılığına bağlı olmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları da mevcuttur. Bunlardan biri örnekleminin küçük olmasıdır. Bu durum istatistiksel gücü zayıflatarak gruplar arası karşılaştırmalarda yalancı pozitifliklere veya negatifliklere yol açmış olabilir. Ayrıca çalışmanın kesitsel olması sebebiyle neden-sonuç ilişkisi net olarak kurulamamıştır. Çalışmaya dahil ettiğimiz olgu grubuyla bu alanda yapılan ilk çalışma olması ve benzer çalışmaların bu zamana karşın MS hastalarında yapılması ve ayrıca MS hastalarının çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle lezyon-immünpatogenez ilişkisi net ortaya konulamamıştır.

Sonuç olarak, nöroloji polikliniğine başvuran ve çeşitli nedenlerle çekilen kraniyal MRG' de radyolojik olarak MS açısından kuşku uyandıran T2 hiperintens lezyonlara sahip olan, ancak klinik ve radyolojik olarak 2010 revize edilmiş McDonald kriterlerine göre MS tanısı almayan olgular ile sağlıklı kontroller arasında hacimler arasında ve FA ve RD değerleri açısından herhangi bir fark saptanmazken, AD değerlerinin karşılaştırılmasında forceps majör ve inferior fronto-okcipital fasikülü içeren bölgede çalışma grubunda AD değerlerinin anlamlı olarak kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. Hacimler arasında fark olmaması gri cevher hasarının beyaz cevher hasarına ikincil olduğunu düşündürse de benzeri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Yine aynı şekilde FA ve RD değerlerinde fark saptanmaması, mevcut lezyonların volümü, beyaz cevher patolojisindeki çeşitlilikler, lezyonların süresi gibi nedenlere bağlı olabilir. AD değerlerindeki düşüklüğün ise aksonlardaki hasarın derecesi, akson bütünlüğü, membran içeriği, glial değişikliklere sekonder olabilir. Mevcut bulgularla çalışma grubundaki bulgular ile literatürde

yapılan bazı çalışmalardaki bulgular ile benzerlik gösterse de bu lezyonların MS oluşumu açısından risk faktörü olup olmayacağının belirlenmesi amacıyla daha geniş örneklemleri, uzunlamasına çalışmalarla tekrarlanmasına ihtiyaç vardır.

Nöroloji polikliniklerine çok sayıda herhangi bir nedenle MRG çektiren ve MRG’ de demyelinizan lezyon varlığı radyoloji hekimi tarafından rapor edilen, bu nedenle MS olmadığı halde MS kaygısı ve paniği yaşayan hasta ya da sağlıklı kişiler başvurmaktadır. Bu durum nörolog açısından mevcut yükün daha da artması, hem hekim hem hastada kuşkulara yol amasına neden olmaktadır. Bu çalışmamız, günlük pratiğimizde sık rastlanan bu durumda yapılan ilk çalışma olduğundan ve eksik bir alanı değerlendirdiğinden, tıp literatürüne ışık tutacağını düşündüğümüz önemli bir çalışmadır.

6. ÖZET

Amaç: Magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) klinik pratikte yaygınlaşan kullanımı ile birlikte, multipl sklerozu (MS) taklit eden T2 hiperintens lezyonlara sıklıkla rastlanılmaktadır. Bu nedenle çeşitli nedenler ile MRG görüntülemesi olan hastalarda MS benzeri T2 hiperintens lezyonların rolünü değerlendirdik. Bu çalışmadaki amacımız, ileri nöroradyolojik metodlar ile birlikte beyaz ve gri cevher yapısını ve bütünlüğünü araştırmaktır.

Materyal ve Metod: MRG' de MS benzeri T2 hiperintens lezyonları olan 29 olgu dahil edildi. Yaş, cinsiyet ve eğitim uyumu gösteren ve MRG'de MS benzeri lezyonları olmayan 29 sağlıklı birey ve 29 olgu prospektif olarak değerlendirildi. Her iki grup için beyin MRG ve difüzyon tensör görüntüleme (DTG) çekildi. Beyaz ve gri cevheri değerlendirmek için Tract-based spatial statistics (TBSS) ve voksel-bazlı morfometri (VBM) kullanıldı. MS benzeri T2 hiperintens lezyonları olan hastalar ve kontrol grubu arasındaki veriler karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında fraksiyonel anizotropi (FA) ve radyal difüzyivite (RD) karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Aksiyel difüzyivite (AD), çalışma grubunda forceps major ve inferior fronto-okspital fasikül bölgesinde istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,035$). Her iki grupta gri ve beyaz cevher hacmi arasında fark saptanmadı.

Tartışma: Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma MS düşündürülen T2 hiperintens lezyonlarda nöroradyolojik olarak gri ve beyaz cevheri, beyin hacmini ve yapısını araştıran ilk çalışmadır. Bizim verilerimiz MS benzeri lezyonlarda MS gelişmesinde ya da beyinde morfolojik değişiklikler ile ilgili bir ilişki göstermemiştir.

Anahtar sözcükler: multipl skleroz, voksel bazlı morfometri, tract-based spatial statistics

7. ABSTRACT

Objective: With the extent use of magnetic resonance imaging (MRI) in clinical practice, it is commonly encountered with T2 hyperintensities that can mimic demyelinating multiple sclerosis (MS) lesions on MRI. For this reason, we evaluated the role of T2 MS-mimicking lesions on MRIs that were scanned for other purposes. The aim of this study was to investigate the integrity and volume of the white and grey matter with advanced neuroradiological methods.

Material and Methods: 29 subjects with T2 MS-mimicking lesions on MRI were consecutively admitted. A prospective study of 29 subjects and 29 age-, sex-, and education-matched healthy adults without MS suggesting lesions on MRI were evaluated. Cranial MRI and diffusion tensor imaging (DTI) scans were obtained in both group. Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) and Voxel-Based Morphometry (VBM) were used to analyze the the changes in the grey and white matters. The data were compared between study group with T2 MS-mimicking lesions with control group.

Results: No significant relationship was obtained in fractional anisotropy (FA) and radial diffusivity (RD) between study group with T2 MS-mimicking lesions and control group. Axial diffusivity (AD) value of forceps major and inferior fronto-occipital fascicule region was significantly low in subjects with T2 lesions when compered to the control group ($p= 0.035$). The volume of the grey and white matters were not different in both group.

Discussion: To our knowledge, this is the first study investigating the integrity and volume of the brain grey and white matter from the radioneurological aspect in subjects with T2 MS suggesting lesions. Our data suggest that MS mimicking lesions are neither associated with morphological alterations within brain nor entertain a risk in developing MS.

Key words: multiple sclerosis, Tract-Based Spatial Statistics , Voxel-Based Morphometry

9. KAYNAKLAR

1. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev. Elsevier B.V.*; 2014;13(4-5):518–24.
2. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol.* 1999;98(1):37–44.
3. Compston Alastair, Lassmann Hans, McDonald Ian. McAlpine's Multiple Sclerosis. In: Compston A, McDonald I N, J, Lassmann H, Miller DH, Smith KJ, Wekerle H C c, editors. 4th ed. Churchill Livingstone; 2005.
4. Poser CM, Brinar V V. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004 Jun;106(3):147–58.
5. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1965 Mar 31;122:552–68.
6. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983 Mar;13(3):227–31.
7. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001 Jul;50(1):121–7.
8. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5):A387–94.
9. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* 1995;47(4):425–48.
10. Mirza M. Multipl Sklerozun Etyoloji ve Epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Derg (Erciyes Med Journal).* 2002;24(1):40–7.
11. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: An overview. *Brain Pathol.* 2007;17(2):210–8.
12. Racke M. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12(4):215.
13. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neurovirol.* 2000;6:10–4.
14. Ebers GC. A twin consensus in MS. *Mult Scler.* 2005 Oct;11(5):497–9.

15. Jersild C, Fog T, Hansen GS, Thomsen M, Svejgaard A, Dupont B. Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. *Lancet* (London, England). 1973 Dec 1;2(7840):1221–5.
16. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011 Aug 11;476(7359):214–9.
17. Patsopoulos NA, Bayer Pharma MS Genetics Working Group, Steering Committees of Studies Evaluating IFN β -1b and a CCR1-Antagonist, ANZgene Consortium, GeneMSA, International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Ann Neurol*. 2011 Dec;70(6):897–912.
18. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):700–9.
19. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, Baranzini SE, Thomson G, Briggs F, et al. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet*. 2006 Sep 15;15(18):2813–24.
20. Casetta I, Granieri E. Clinical infections and multiple sclerosis: contribution from analytical epidemiology. *J Neurovirol*. 2000 May;6 Suppl 2:S147–51.
21. Chervonsky A V. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat Immunol*. 2010 Jan;11(1):28–35.
22. Midgard R, Riise T, Nyland H. Epidemiologic trends in multiple sclerosis in Møre and Romsdal, Norway: a prevalence/incidence study in a stable population. *Neurology*. 1991 Jun;41(6):887–92.
23. 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 Jun;47(6):707–17.
24. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*. 2007;61(6):504–13.
25. Lauer K. Environmental associations with the risk of multiple sclerosis: the contribution of ecological studies. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995;161:77–88.
26. Kampman MT, Brustad M. Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis - observations from Norway. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):140–6.
27. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Tervaert JWC, Hupperts R. Association study on two vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D metabolites in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:515–20.

28. Vieth R, Cole DE, Hawker GA, Trang HM, Rubin LA. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr.* 2001 Dec;55(12):1091–7.
29. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011 May;10(5):436–45.
30. Disanto G, Morahan JM, Ramagopalan S V. Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2012 Aug;11(5):545–55.
31. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2001 Jul 1;154(1):69–74.
32. Lauer K. Diet and multiple sclerosis. *Neurology.* 1997 Aug 1;49(Issue 2, Supplement 2):S55–61.
33. Granieri E. Exogeneous factors in the aetiology of multiple sclerosis.
34. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2001 Sep;2(9):777–80.
35. Whitacre CC, Reingold SC, O’Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science.* 1999 Feb 26;283(5406):1277–8.
36. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group.* *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):285–91.
37. Hernán MA, Hohol MJ, Olek MJ, Spiegelman D, Ascherio A. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2000 Sep 26;55(6):848–54.
38. Alonso A, Jick SS, Olek MJ, Ascherio A, Jick H, Hernán MA. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2005 Sep;62(9):1362–5.
39. Kearney H, Altmann DR, Samson RS, Yiannakas MC, Wheeler-Kingshott CAM, Ciccarelli O, et al. Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS. *Neurology.* 2015 Jan 27;84(4):367–73.
40. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain.* 2009 May;132(Pt 5):1175–89.
41. Dendrou C a., Fugger L, Friese M a. Immunopathology of multiple sclerosis.

- Nat Rev Immunol. Nature Publishing Group; 2015;15(9):545–58.
42. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathol.* 2007 Apr;17(2):243–50.
 43. Correale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity.* 2007 Mar;40(2):148–60.
 44. Bechmann I, Galea I, Perry VH. What is the blood-brain barrier (not)? *Trends Immunol.* 2007 Jan;28(1):5–11.
 45. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung H-P. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol.* Nature Publishing Group; 2006 Apr;2(4):201–11.
 46. Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2008 Feb;28(1):29–45.
 47. Dittel BN. CD4 T cells: Balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain Behav Immun.* 2008 May;22(4):421–30.
 48. Hauser SL, Bhan AK, Gilles F, Kemp M, Kerr C, Weiner HL. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 1986 Jun;19(6):578–87.
 49. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis Correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* 2000;123:1174–83.
 50. Skulina C, Schmidt S, Dornmair K, Babbe H, Roers A, Rajewsky K, et al. Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8+ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Feb 24;101(8):2428–33.
 51. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci.* 2002 Jun;25(6):313–9.
 52. Anderton SM, Liblau RS. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Curr Opin Neurol.* 2008 Jun;21(3):248–54.
 53. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2004 Apr 5;199(7):971–9.
 54. Zozulya AL, Wiendl H. The role of CD8 suppressors versus destructors in autoimmune central nervous system inflammation. *Hum Immunol.* 2008

Nov;69(11):797–804.

55. Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Curr Opin Neurol*. 2008 Apr;21 Suppl 1:S9–18.
56. Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol*. 2011 Oct;164(4):1079–106.
57. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions A study of 113 cases. *Brain*. 1999;122:2279–95.
58. Werner P, Pitt D, Raine CS. Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage. *Ann Neurol*. 2001 Aug;50(2):169–80.
59. Stadelmann C, Brück W. Lessons from the neuropathology of atypical forms of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2004 Nov;25 Suppl 4:S319–22.
60. Law M, Saindane AM, Ge Y, Babb JS, Johnson G, Mannon LJ, et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology*. 2004 Jun;231(3):645–52.
61. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx*. 2005 Apr;2(2):277–303.
62. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *Neurologist*. 2007 Mar;13(2):45–56.
63. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2005 Feb;23(1):77–105, vi.
64. Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Brück W. Cortical pathology in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2008 Jun;21(3):229–34.
65. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*. 2006 Dec;129(Pt 12):3165–72.
66. Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, Sharer LR, Cho ES. Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol*. 1993 Feb;33(2):137–51.
67. Crayton HJ, Rossman HS. Managing the symptoms of multiple sclerosis: a multimodal approach. *Clin Ther*. 2006 Apr;28(4):445–60.
68. Schapiro R. *Managing the symptom of multiple sclerosis*. 4th editio. Canada:Demos Medical Publishing Inc; 2006.

69. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003 Dec 9;61(11):1528–32.
70. Mcdonnell G. Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. *Multiple sclerosis for the Practicing Neurologist*. 1 st ed. Vancouver: World Federation Of Neurology. 1st editio. 2009. 7-18 p.
71. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte’s sign in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Aug;11(4):398–402.
72. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci*. 1995 Dec;16(9):629–32.
73. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008 Nov;14(9):1157–74.
74. Karabudak R. Temel ve Klinik Nöroimmünoloji. 1ci basım. Ada Basın Yayın Ltd. Şti Ankara; 2013. 177-475 p.
75. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):938–52.
76. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz’da Sıkça Karşılaşılan Semptomlarve Semptomatik Tedavi Prensipleri. *Türkiye Klin Nöroloji Derg. Türkiye Klinikleri*; 2004;2(3):237–43.
77. Lovera J, Kovner B. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Oct;12(5):618–27.
78. Wilken JA, Sullivan C. Recognizing and treating common psychiatric disorders in multiple sclerosis. *Neurologist*. 2007 Nov;13(6):343–54.
79. Lunde HMB, Bjorvatn B, Myhr K-M, Bø L. Clinical assessment and management of sleep disorders in multiple sclerosis: a literature review. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013;(196):24–30.
80. BOZ C. Multipl Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar. *Turkiye Klin J Neurol Spec Top. Türkiye Klinikleri*; 2009;2(2):9–14.
81. Stenager E, Stenager EN, Jensen K. Sexual function in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci*. 1996 Feb;17(1):67–9.
82. Lunde HMB, Bjorvatn B, Myhr K-M, Bø L. Clinical assessment and management of sleep disorders in multiple sclerosis: a literature review. *Acta Neurol Scand*. 2013 Jan;127:24–30.
83. Matthews WB. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1975 Jun;38(6):617–23.

84. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
85. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907–11.
86. Turan ÖF, Ad N. Klinik İzole Sendromlar. 2009;2(2).
87. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Apr;21(4):702–6.
88. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1430–8.
89. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003 Jun;9(3):260–74.
90. Beck RW, Smith CH, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, Brodsky MC, et al. Neurologic impairment 10 years after optic neuritis. *Arch Neurol*. 2004 Sep;61(9):1386–9.
91. Sandberg-Wollheim M, Bynke H, Cronqvist S, Holtås S, Platz P, Ryder LP. A long-term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors. *Ann Neurol*. 1990 Apr;27(4):386–93.
92. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302.
93. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlevski S, Brassat D, de Seze J, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol*. 2009 Jul;66(7):841–6.
94. Okuda DT, Mowry EM, Cree BAC, Crabtree EC, Goodin DS, Waubant E, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011 Feb 22;76(8):686–92.
95. Giorgio A, Stromillo ML, Rossi F, Battaglini M, Hakiki B, Portaccio E, et al. Cortical lesions in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011 Nov 22;77(21):1896–9.
96. O'Connor P, Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the

diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6 Suppl 3):S1–33.

97. Yüceyar AN, Ad N. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri. 2009;2(2):22–8.
98. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1965 Mar 31;122:552–68.
99. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 Mar;13(3):227–31.
100. Brex PA, Miszkiel KA, O’Riordan JI, Plant GT, Moseley IF, Thompson AJ, et al. Assessing the risk of early multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes: the role of a follow up MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Mar;70(3):390–3.
101. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):831–5.
102. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):27–30.
103. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2002 Jul;52(1):47–53.
104. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840–6.
105. Paolino E, Fainardi E, Ruppi P, Tola MR, Govoni V, Casetta I, et al. A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 May;60(5):572–5.
106. Amato MP, Ponziani G. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2000;21(4 Suppl 2):S831–8.
107. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006 Nov;180(1-2):17–28.
108. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis:

- a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Aug;57(8):897–902.
109. Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2001 Dec;112(12):2185–9.
 110. İdiman F. Multipl Skleroz’da Uyarılmış Potansiyeller. *Turkiye Klin J Neurol. Turkiye Klinikleri*; 2004;2(3):197–202.
 111. Nefati K. Multipl Skleroz Tanısında Elektrofizyolojik Yöntemler. 2009;2(2):58–64.
 112. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DPE, Kelly MA, Francis DA, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain*. 1993;116(1):135–46.
 113. Lublin FD, Miller AE KA. Multipl Skleroz ve SSS’nin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Walter G. Bradley RBD, Gerald M. Fenichel JJ, editor. *Neurology in Clinical Practice*. Veri Medikal Yayıncılık; 2008. 1583-1613 p.
 114. Filippi M, Rocca MA, De Stefano N, Enzinger C, Fisher E, Horsfield MA, et al. Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis: the present and the future. *Arch Neurol*. 2011 Dec;68(12):1514–20.
 115. Filippi M, Rocca MA. New magnetic resonance imaging biomarkers for the diagnosis of multiple sclerosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2012 Mar;6(2):109–20.
 116. Filippi M. Non-conventional MR techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2001 Apr;22(2):195–200.
 117. Rovira A, León A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *Eur J Radiol*. 2008 Sep;67(3):409–14.
 118. Abd El-Rahman HM, Hasan DI, Selim HA, Lotfi SM, Elsayed WM. Clinical use of H1 MR spectroscopy in assessment of relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2012 Jun;43(2):257–64.
 119. Katz Sand IB, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):922–43.
 120. Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist*. 2007 Mar;13(2):57–72.
 121. Ünal A, Ad N. Multipl Sklerozda Atak Tedavisi. 2009;2(2):75–80.
 122. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Aug;11(4):425–32.

123. Kieseier BC, Wiendl H, Leussink VI, Stüve O. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *J Neurol*. Steinkopff-Verlag; 2008 Dec;255(S6):15–21.
124. Ad N. Multipl Sklerozda Uzun Süreli (İmmunmodulatuvar) Tedaviler. 2009;2(2):81–90.
125. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002 Jan 22;58(2):169–78.
126. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs*. 2011 May;25(5):401–14.
127. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung H-P. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2007 Oct;4(4):654–60.
128. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005 Oct;4(10):643–52.
129. Rubin SM. Management of multiple sclerosis: an overview. *Dis Mon*. 2013 Jul;59(7):253–60.
130. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, Khoury S, Abouzeid N, Dahdaleh M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jun 22;29(6):611–21.
131. Buck D, Hemmer B. Treatment of multiple sclerosis: current concepts and future perspectives. *J Neurol*. 2011 Oct;258(10):1747–62.
132. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006 Jul 15;31(4):1487–505.
133. Ashburner J. Computational anatomy with the SPM software. *Magn Reson Imaging*. 2009 Oct;27(8):1163–74.
134. Voets NL, Hough MG, Douaud G, Matthews PM, James A, Winmill L, et al. Evidence for abnormalities of cortical development in adolescent-onset schizophrenia. *Neuroimage*. 2008 Dec;43(4):665–75.
135. Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage*. 2010 Nov 15;53(3):1135–46.
136. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak

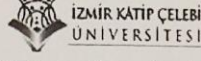
- RS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Apr 11;97(8):4398–403.
137. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001 Jul;14(1 Pt 1):21–36.
 138. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007 Oct 15;38(1):95–113.
 139. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S208–19.
 140. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002 Nov;17(3):143–55.
 141. Hasan KM, Alexander AL, Narayana PA. Does fractional anisotropy have better noise immunity characteristics than relative anisotropy in diffusion tensor MRI? An analytical approach. *Magn Reson Med*. 2004 Feb;51(2):413–7.
 142. Harsan LA, Poulet P, Guignard B, Steibel J, Parizel N, de Sousa PL, et al. Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurosci Res*. 2006 Feb 15;83(3):392–402.
 143. Roosendaal SD, Geurts JGG, Vrenken H, Hulst HE, Cover KS, Castelijns JA, et al. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage*. Elsevier Inc.; 2009;44(4):1397–403.
 144. Park H-J, Westin C-F, Kubicki M, Maier SE, Niznikiewicz M, Baer A, et al. White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia: a diffusion tensor MRI study. *Neuroimage*. NIH Public Access; 2004 Sep;23(1):213–23.
 145. Raz E, Cercignani M, Sbardella E, Totaro P, Pozzilli C, Bozzali M, et al. Clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis: voxelwise regional investigation of white and gray matter. *Radiology*. 2010;254(1):227–34.
 146. Bodini B, Khaleeli Z, Cercignani M, Miller DH, Thompson AJ, Ciccarelli O. Exploring the relationship between white matter and gray matter damage in early primary progressive multiple sclerosis: an in vivo study with TBSS and VBM. *Hum Brain Mapp*. 2009 Sep;30(9):2852–61.
 147. Sbardella E, Petsas N, Tona F, Prosperini L, Raz E, Pace G, et al. Assessing the Correlation between Grey and White Matter Damage with Motor and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Patients. *PLoS One*. 2013;8(5).

148. Giorgio A, Palace J, Johansen-Berg H, Smith SM, Ropele S, Fuchs S, et al. Relationships of brain white matter microstructure with clinical and MR measures in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31(2):309–16.
149. Rashid W, Hadjiprocopis A, Davies G, Griffin C, Chard D, Tiberio M, et al. Longitudinal evaluation of clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis with diffusion tensor imaging. *J Neurol*. 2008 Mar;255(3):390–7.
150. Liu Y, Duan Y, He Y, Yu C, Wang J, Huang J, et al. Whole brain white matter changes revealed by multiple diffusion metrics in multiple sclerosis: A TBSS study. *Eur J Radiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;81(10):2826–32.
151. Song S-K, Yoshino J, Le TQ, Lin S-J, Sun S-W, Cross AH, et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*. 2005;26(1):132–40.
152. Schmierer K, Wheeler-Kingshott CAM, Tozer DJ, Boulby PA, Parkes HG, Yousry TA, et al. Quantitative magnetic resonance of postmortem multiple sclerosis brain before and after fixation. *Magn Reson Med*. 2008 Feb;59(2):268–77.
153. Henry RG, Oh J, Nelson SJ, Pelletier D. Directional diffusion in relapsing-remitting multiple sclerosis: a possible in vivo signature of Wallerian degeneration. *J Magn Reson Imaging*. 2003 Oct;18(4):420–6.
154. Song S-K, Sun S-W, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but Unchanged Axial) Diffusion of Water. *Neuroimage*. 2002;17(3):1429–36.
155. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix L, Virta A, et al. Water Diffusion Changes in Wallerian Degeneration and Their Dependence on White Matter Architecture. *Neuroimage*. 2001;13(6):1174–85.
156. Brady ST, Witt AS, Kirkpatrick LL, de Waegh SM, Readhead C, Tu PH, et al. Formation of compact myelin is required for maturation of the axonal cytoskeleton. *J Neurosci*. 1999 Sep 1;19(17):7278–88.
157. Rocca M a, Parisi L, Pagani E, Copetti M, Rodegher M, Colombo B, et al. Regional but Not Global Brain Damage Contributes to Fatigue in Multiple Sclerosis. *Radiology*. 2014;273(2):140417.
158. Pardini M, Krueger F, Raymont V, Grafman J. Ventromedial prefrontal cortex modulates fatigue after penetrating traumatic brain injury. *Neurology*. 2010 Mar 2;74(9):749–54.
159. Yaldizli Ö, Penner I-K, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A, et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2014 Mar;20(3):356–64.

160. Catani M, Allin MPG, Husain M, Pugliese L, Mesulam MM, Murray RM, et al. Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall. *Proc Natl Acad Sci U S A. National Academy of Sciences*; 2007 Oct 23;104(43):17163–8.
161. Caligiuri ME, Barone S, Cherubini A, Augimeri A, Chiriaco C, Trotta M, et al. The relationship between regional microstructural abnormalities of the corpus callosum and physical and cognitive disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *NeuroImage Clin. Elsevier B.V.*; 2015;7:28–33.



EK-1



İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
	TELEFON	0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234
	FAKS	0 232 245 04 38
	E-POSTA	ikcetik@gmail.com










BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	MRG'DE MULTIPL SKLEROZ İÇİN KUŞKULU T2 HİPERİNTENSİTELERİN TRACT BASED SPATIAL STATISTICS VE VOKSEL TABANLI MORFOMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ						
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mustafa Fazıl GELAL						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Katip Çelebi Üniversitesi İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı						
	DESTEKLEYİCİ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi						
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ							
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>					
FAZ 4		<input type="checkbox"/>						
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>						
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>						
DİĞER İSE BELİRTİNİZ								
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:110	Tarih: 09.07.2014
	Katip Çelebi üniversitesi İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı hekimlerinden Doç. Dr. Mustafa Fazıl GELAL sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda bilgileri verilen "Mrg'de Multipl Skleroz İçin Kuşku T2 Hiperintensitelerin Tract Based Spatial Statistics ve Voksel Tabanlı Morfometri ile Değerlendirilmesi" adlı araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. *Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Bumin Nuri DÜNDAR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Bumin N. DÜNDAR /Başkan	Çocuk Sağ ve Hast	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. H. Sabiha TURE / Başkan Yrd.	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Raportör	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. I. Muhittin ŞENER	Ort. ve Trav.	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hast. ve Doğ	Tepecik EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. M. İsa KARA	Ağız-Diş-Çene Cer	İKÇÜDHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sibel AYIK (OKTEM)	Göğüs Hast.	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Cemal KAHYA	Biyofizik	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mehmet DEMİREL	Deontoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Uzm. Dr. Asya Banu TOPUZOĞLU	Halk Sağlığı	Izmir İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Avukat	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ömür AKYILDIZ	Sivil	İKÇÜAEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

*:Toplantıda Bulunma