



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**MULTİPL SKLEROZ'LU HASTALARDA “DOUBLE INVERSION
RECOVERY” GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE
KONVANSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE
BU BULGULARIN GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK
DURUM ÖLÇEĞİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gönül VURAL

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Orhan DENİZ**

ANKARA - 2012



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**MULTİPL SKLEROZ'LU HASTALARDA “DOUBLE INVERSION
RECOVERY” GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE
KONVANSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE
BU BULGULARIN GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK
DURUM ÖLÇEĞİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gönül VURAL

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Orhan DENİZ**

ANKARA 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında bana bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı sağlayan, mesleğim adına çok kıymetli fırsatlar sunan, yol gösteren, okumayı ve çalışmayı sevdiren, tüm renkleriyle insana ve hayata saygısını her daim örnek alacağım, talebesi olmaktan gurur duyduğum kıymetli hocam ve tez danışmanım klinik şefimiz sayın Prof. Dr. Orhan Deniz'e, eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Nöroloji 1 klinik şefi sayın Prof. Dr. Ömer Anlar'a, Psikiyatri klinik şefi Prof. Dr. Ali Çayköylü'ye, Dahiliye klinik şefi Doç. Dr. M. Murat Süher'e, başasistanımız Uzm. Dr. Hava D. Keklikoğlu'na, tüm uzman doktorlarımıza, tez çalışmamdaki katkılarından ötürü Radyoloji kliniğinden sayın Prof. Dr. Halil Arslan ve Uzm. Dr. Karabekir Ercan'a, ayrıca beraber çalıştığımız doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize teşekkür ederim.

Dr. Gönül Vural
Ankara, 2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar ve RESİMLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarif ve Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etyoloji.....	6
2.4. Patofizyoloji	7
2.4.1. Myelinli Liflerin Yapısı ve Fonksiyonu.....	7
2.4.2. Demiyelinasyon.....	8
2.5. İmmünoloji.....	9
2.6. Patoloji	9
2.7. Klinik Özellikler.....	11
2.7.1. MS'in Seyri ve Klinik Kategorileri.....	12
2.8. Klinik Semptom ve Bulgular	13
2.9. Tanı Kriterleri ve Tanı Yöntemleri	15
2.9.1. Tanı Kriterleri.....	15
2.9.2. Tanı Yöntemleri	17
2.10. Ayırıcı Tanı ve MS Varyantları	19
2.11. Tedavi.....	21
2.11.1. MS'te Atak Tedavisi	21
2.11.2. MS'te İmmünmodülatuar Tedavi.....	22
2.11.3. MS'te İmmünsüpresif Tedavi	23

2.11.4. MS'te Semptomatik Tedavi	23
2.12. Prognoz	24
2.13. MS'de Özürlülüğün Değerlendirilmesi.....	24
2.14. MS'de Manyetik Rezonans Görüntüleme	25
2.15. Double Inversion Recovery (DIR) ve DIR'ın 3D Versiyonu	30
3. MATERYAL VE METOD	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	43
6. KAYNAKLAR	54
7. EKLER.....	69



KISALTMALAR

ADEM	: Akut dissemine ensefalomyelit
ADH	: Antidiüretik hormon
AMLR	: Otolog mikst lenfosit reaksiyonu
BAEP	: İşitsel uyarılmış potansiyeller
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
BC	: Beyaz cevher
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CADASIL	: Serebral otozomal dominant arteriopati, subkortikal enfarkt, lökoensefalopati
DAE	: Deneysel allerjik ensefalomyelit
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DBC	: Derin beyaz cevher
DGC	: Derin gri cevher
DIR	: Double inversion recovery
DSS	: Disability status scale
DTG	: Difüzyon tensör görüntüleme
EDSS	: Genişletilmiş özürülük durum ölçeği
FLAIR	: Fluid-attenuated inversion recovery
fMRG	: fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
FS	: Fonksiyonel sistem
GA	: Glatiramer asetat
GC	: Gri cevher
Gd	: Gadolinium
HLA	: İnsan lökosit antijen
H-MRS	: Proton manyetik rezonans spektroskopisi
IVIG	: İntravenöz immünglobülin
IFN	: İnterferon
IgG	: İmmünglobülin G
İT	: İnfratentoryal

İKL	: İtrakortikal lezyon
JK	: Jukstakortikal
K	: Kortikal
KBB	: Kan beyin bariyeri
MEP	: Motor uyarılmış potansiyel
MBCGC	: Miks beyaz cevher-gri cevher
MBP	: Myelin basic protein
MS	: Multipl skleroz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRI	: Magnetic resonance imaging
MTG	: Manyetizasyon transfer görüntüleme
NGBC	: Normal görünümlü beyaz cevher
NGGC	: Normal görünümlü gri cevher
NMO-IgG	: Nöromyelitis optika immünglobülin G
OKB	: Oligoklonal bant
OIL	: Optimized interleaved
PD	: Proton dansitesi ağırlıklı görüntüleme
PPMS	: Primer progresif multipl skleroz
PRMS	: Progresif relapsla giden multipl skleroz
PVBC	: Periventriküler beyaz cevher
RF	: Radyofrekans
RRMS	: Relapsing-remitting multipl skleroz
SE	: Spin echo
SEP	: Somatosensoryel uyarılmış potansiyel
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SNR	: Signal-to-noise ratio, sinyal gürültü oranı
SPMS	: Sekonder progresif multipl skleroz
SPSS	: Statistical package for social science
SSPE	: Subakut sklerozan panensefalit
SSS	: Santral sinir sistemi
STIR	: Short time inversion recovery
T1	: T1 ağırlıklı görüntüleme

T2 : T2 ağırlıklı görüntüleme
TE : Time echo
TSE : Turbo spin echo
VEP : Görsel uyarılmış potansiyel



TABLolar ve Resimler Dizini

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. 2010 Revize McDonald tanı kriterleri	16
Tablo 4.1. MS'li hastaların bazı demografik, klinik, radyolojik özellikleri ve EDSS skoru	35
Tablo 4.2. MS'li hastaların T2, FLAIR ve DIR görüntülemelerinde elde edilen, 7 anatomik bölgeye göre lezyon ve ortalama lezyon sayıları.....	39
Tablo 4.3. Lezyon lokalizasyonlarına göre T2, FLAIR ve DIR sekansları arasında istatistiksel değerler	41
Tablo 4.4. Her bir sekanda 7 ayrı lokalizasyonda sayılan lezyon sayıları ile EDSS skorları arasındaki ilişki	42
Resim 4. 1A-E Bir hastaya ait MS lezyonlarını gösteren T2, FLAIR ve DIR görüntüleri.....	37

ÖZET

ARKA PLAN VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), ağırlıklı olarak beyaz cevheri, ama gri cevheri de kısmen etkileyen, zaman içinde klinik özürllülüğe yol açan, santral sinir sisteminin en sık kronik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. Bu çalışmanın amacı “double inversion recovery” (DIR), “Fluid-attenuated inversion recovery” (FLAIR) ve T2 ağırlıklı manyetik rezonans (MR) tekniklerini kullanarak MS lezyonlarını tespit edip bu tekniklerin sensitivitesini belirlemek ve lezyon sayıları ile “Genişletilmiş Özürllülük Durum Ölçeği (EDSS)” skorları arasındaki korelasyonu araştırmaktır.

YER

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara

MATERYAL VE METOT

MS’li (30 relapsing-remitting MS, 2 sekonder progressif MS, 2 primer progressif MS) 34 hasta (20 kadın, 14 erkek) bu çalışmaya dahil edildi. DIR ve konvansiyonel MR (T2-A, FLAIR) sekansları bütün hastalarda elde edildi. Ayrıca bütün hastalarda EDSS skorları ölçüldü. Lezyonlar sayıldı ve yedi anatomik bölgeye göre sınıflandırıldı: kortikal, jukstakortikal, derin gri cevher, derin beyaz cevher, miks beyaz cevher-gri cevher, periventriküler beyaz cevher ve infratentoryal. Her kategorideki lezyonların sayısı teknikler arasında karşılaştırıldı. Ek olarak lezyon sayıları ile EDSS skorları arasındaki korelasyon belirlendi. Lokal etik komiteden onay ve “bilgilendirilmiş olur” alındı.

BULGULAR

DIR imajlar, hem FLAIR hem de T2 sekansları ile karşılaştırıldığında daha fazla sayıda intrakortikal ve miks beyaz cevher-gri cevher lezyonu gösterdi (p=0, p=0, sırasıyla).DIR ve T2 ağırlıklı görüntüler kullanılarak elde edilen jukstakortikal bölgedeki ortalama lezyon sayıları için anlamlı fark tespit edildi (p=0.002), fakat DIR ile FLAIR sekansları kullanılarak elde edilen jukstakortikal bölge ortalama lezyon sayıları için anlamlı fark bulunmadı (p=0.231). FLAIR ve T2 sekansları, DIR ile karşılaştırıldığında daha fazla sayıda derin beyaz cevher lezyonu gösterdi (p=0.022, p=0.027, sırasıyla). DIR ve T2 ağırlıklı imajlar kullanılarak elde edilen derin gri cevher ortalama lezyon sayıları için

anlamli fark yoktu ($p=0.813$). DIR ve FLAIR kullanilarak elde edilen derin gri cevher ortalama lezyon sayisi için anlamli fark bulunmadı ($p=0.527$). FLAIR ve DIR imajları kullanarak elde edilen periventriküler beyaz cevher ortalama lezyon sayisi için anlamli bir fark tespit edildi ($p=0.000$), fakat DIR ve T2 imajlar kullanilarak elde edilen periventriküler beyaz cevher ortalama lezyon sayisi için anlamli bir fark bulunmadı ($p=0.398$). T2 ağırlıklı imajlar, DIR ile karşılaştırıldığında daha yüksek sayıda infratentoryal lezyon gösterdi ($p=0.001$), fakat DIR ve FLAIR kullanilarak elde edilen infratentoryal lezyon sayisi farklı değildi ($p=0.802$). Total lezyon sayisi tüm sekanslar için benzerdi. Total T2 lezyon sayisi ve EDSSs arasında korelasyon vardı ($r=0.383$, $p=0.025$) fakat DIR ve FLAIR sekansları ile EDSSs arasında anlamli korelasyon bulunmadı ($r=0.272$, $p=0.119$; $r=0.234$, $p=0.182$).

SONUÇ

DIR beyin görüntülemeleri, FLAIR ve T2 sekanslarıyla karşılaştırıldığında kortikal ve miks beyaz cevher-gri cevher lezyonlarının tespitinde en yüksek duyarlılığı sağladı. Ek olarak DIR imajlar kullanilarak elde edilen lezyonlar daha “görünülebilir” idi. Lezyon sayıları ile EDSSs arasında anlamli bir ilişki bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Multipl Skleroz, Double Inversion Recovery, Fluid-attenuated Inversion Recovery, T2-ağırlıklı görüntüleme, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği.

SUMMARY

BACKGROUND AND PURPOSE

Multiple Sclerosis (MS) is the most frequent chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system, predominantly affecting the white matter, but also parts of the gray matter, which leads to clinical disability over time. The aim of the study was to determine the sensitivity of these techniques in the detection of MS lesions by using double inversion recovery (DIR), Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), and T2-weighted imaging and to investigate the correlation between number of lesions and “Expanded Disability Status Scale” scores (EDSSs).

SETTING

The Neurology Department of the Atatürk Research and Training Hospital, Ankara

MATERIALS AND METHODS

Thirty-four patient (20 females, 14 males) with Multiple Sclerosis (30 relapsing-remitting MS, 2 seconder progressive MS, 2 primer progressive MS) were included in this study. DIR and conventional MR (T2-weighted, FLAIR) sequences were acquired in all patients. Further, EDSSs were measured in all patients. Lesions were counted and classified according to seven anatomic regions: intracortical, juxtacortical, deep gray matter, deep white matter, mixed white matter-gray matter, periventricüler white matter, and infratentorial. The number of lesions per category were compared between techniques. In addition, the correlation between number of lesions and EDSSs were examined. Local ethics review board approval and informed consent were obtained.

RESULTS

DIR images showed a higher number of intracortical and mixed white matter-gray matter lesions compared with the FLAIR ($p=0$, $p=0$, respectively) and the T2 sequences ($p=0$, $p=0$, respectively). Significant difference was detected for mean number of lesions in juxtacortical regions obtained by using DIR and T2-weighted imaging ($p=0.002$), but no significant difference was found for mean number of lesions in juxtacortical regions obtained by using DIR and FLAIR ($p=0.231$). FLAIR and T2-weighted sequences showed a higher number of deep white matter lesions compared with the DIR ($p=0.022$, $p=0.027$, respectively). There was not significant difference for

detected mean number of lesions in deep gray matter regions obtained by using DIR and T2-weighted imaging ($p=0.813$). No significant difference was found for mean number of lesions in deep gray matter regions obtained by using DIR and FLAIR ($p=0.527$). Significant difference was detected for mean number of lesions in periventricular white matter regions obtained by using FLAIR and DIR imaging ($p=0.000$), but no significant difference was found for mean number of lesions in periventricular white matter regions obtained by using DIR and T2-weighted imaging ($p=0.398$). T2-weighted images showed a higher number of infratentorial lesions compared with the DIR ($p=0.001$) but did not differ for number of infratentorial lesions obtained by using DIR and FLAIR ($p=0.802$). Total number of lesions were similar for all sequences. There was correlation between the number of total T2 lesions and EDSSs ($p=0.025$, $r=0.383$), but no significant correlation was found between DIR, FLAIR sequences and EDSSs ($r=0.272$, $p=0.119$; $r=0.234$, $p=0.182$).

CONCLUSION

DIR brain imaging provided the highest sensitivity in the detection of cortical and mixed white matter-gray matter MS lesions compared with the FLAIR and T2 sequences. In addition, lesions obtained by using DIR imaging were more visible. No significant correlation was found between number of lesions and EDSSs.

Key words: Multiple Sclerosis, Double Inversion Recovery, Fluid-attenuated Inversion Recovery, T2-weighted Imaging, Expanded Disability Status Scale

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin en sık görülen inflamatuvar, demiyelinizan kronik bir hastalığıdır (1,2). Hem fizik hem nörokognitif kronik özürüllüğe yol açar. Hastalık tipik olarak beyaz cevheri etkilemektedir. Ancak son yıllarda gri cevherin de etkilendiğini rapor eden pek çok klinik ve otopsi çalışmaları mevcuttur (3,4). MS’de irreverzibil nörolojik özürüllüğün temeli olan demyelinasyon, aksonal hasar, gliosis ve remyelinasyon mikroskopik çalışmalarla gösterilebilir. Ancak bu çalışmaları in vivo gerçekleştirmek çok zordur. Son yıllarda MS’in fizyopatolojisinin anlaşılmasında, teşhisinde ve tedavisinde Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çok önemli rol oynamıştır. Fakat konvansiyonel MRG’de T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler, sıklıkla beyaz cevherde daha nadir olarak da gri cevherde adacıklar halinde demyelize plakları göstermektedir. Otopsi çalışmalarından biliyoruz ki MS’de inflamasyon ve patolojik değişiklikler sadece MRG sekanslarında gösterilebilen adacıklar halinde bu demiyelizan plaklar bölgesinde değil aksine beyaz ve gri cevheri de içine alan makroskopik olarak normal görünen beynin hemen hemen tamamındadır. O halde konvansiyonel MRG sekanslarında bu değişikliklerin gösterilememesi bu klasik tetkiklerin teknik yetersizliğine işaret etmektedir (1,5-10). Nitekim konvansiyonel manyetik rezonans, özellikle T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens lezyonlar (demyelize plaklar) ve inflamasyon ile gadolinyum tutulumu arasında bir ilişkinin varlığı dışında histopatolojik bir özellik göstermez. Bu düşünceler, MS’in fizyopatolojisinin anlaşılmasında yeni tetkiklerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu tetkiklerden biri “Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)”, bir diğeri de “Double inversion recovery (DIR)” olmuştur. FLAIR klinik rutinde kullanım sahası bulmasına rağmen DIR, daha ziyade araştırma çalışmalarında kullanılmaktadır. Ancak yakın zamanlarda klinik kullanıma da yavaş yavaş girdiği görülmektedir.

FLAIR sekansı, beyin omurilik sıvısı (BOS) sinyalini bir ters çevrim (inversion recovery) pulsü ile baskılayan bir sekans olup, kullanılan yüksek “Time echo (TE)” değerleri T2 ağırlığını arttırmaktadır (11, 12). Bu sekansın spin eko (SE) ve turbo spin eko (TSE) ile karşılaştırıldığında supratentoryal lezyonların kontrastını BOS

komşuluğundaki alanlarda daha belirgin olmak üzere arttırdığı bilinmektedir (12). Ancak lezyonların T2 salınım (relaksasyon) zamanları farklı olduğundan bazı lezyonlar T2 ağırlıklı SE sekanslarda izlenirken, FLAIR sekanslarda izlenememektedir (13,14). DIR sekansı, Redpath ve Smith tarafından 1994'te geliştirilmiştir (15). Bu sekasta FLAIR'den farklı olarak ikinci bir inversiyon pulsu uygulanır. Görüntüler FLAIR ve STIR (short time inversion recovery) sekanslarının hibrid özelliklerini taşır (16). MS'li hastalarda hem fizik hem nörokognitif özürllükte beynin beyaz ve gri cevherinin tutulumunun rolü elbette büyüktür. Ancak özürllükle konvansiyonel MRG bulguları arasında yeterli bir korelasyon gösterilememiştir. Bu büyük ölçüde MS'de düşünülen bütün histopatolojik değişikliklerin klasik MR görüntülerinde in vivo yeterince gösterilememesine bağlıdır. Özellikle gri cevher-BOS, gri cevher-beyaz cevher (jukstakortikal saha) ve beyaz cevher-BOS birleşim noktalarındaki lezyonlar konvansiyonel MR sekanslarında gösterilememektedir. Bunun sebebi gerek beyaz cevher gerek BOS'tan gelen sinyallerin gri cevherden gelen sinyalleri baskılaması ve yeterince kontrastın oluşmamasıdır. FLAIR sekanslarda BOS'tan gelen sinyaller baskılanmakta ve böylece BOS'a yakın bölge parankimlerindeki lezyonlar daha belirgin hale gelmektedir. Ancak bu teknikle gri cevher-beyaz cevher komşuluğundaki lezyonlar yine de tam belirlenememektedir. Bu lezyonların belirlenebilmesi için beyaz cevherden gelen sinyaller de baskılanmalıdır. İşte bu baskılamayı DIR tekniği daha iyi yapabileceğinden gri cevhere yerleşmiş MS plaklarının daha iyi belirlenebileceği düşünülür (7,17-20). Klinik pratikte MS'li hastalarda gözlenen şuur bozukluğu, kognitif ve psişik değişiklikler epileptik nöbetler gibi gri cevher fonksiyon bozuklukları konvansiyonel MR sekanslarında görülen beyaz cevher değişiklikleri ile izah edilememektedir. Bu muhtemelen klasik MR tekniğinin gri cevher lezyonlarını belirlemede yetersizliğine bağlıdır. O halde gri cevher lezyonlarının belirlenmesi MS'li hastalarda gözlenen gerek fizik gerek nörokognitif özürllüğü daha iyi anlamamızda büyük rol oynayacaktır (1,5,7-10).

Yapmayı planladığımız bu çalışmada, DIR ile konvansiyonel MR görüntülemeleriyle MS'li hastalarda yeterince belirlenemeyen gri cevher lezyonlarının olup olmadığını ve bu lezyonların mevcudiyeti halinde bunların EDSS "*Expanded Disability Status Scale-Genişletilmiş Özürllük Durum Ölçeği*" ile ilişkisinin ne olduğunu belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarif ve Tarihçe

MS, çoğunlukla genç erişkin yaşlarda başlayan, merkezi sinir sistemini tutan, nöro-dejeneratif ve nöro-inflamatuar özellikler taşıyan, muhtemelen genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerle tetiklenen, otoimmün mekanizmalarla ortaya çıkan, tekrarlayan nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden, kronik, demiyelinizan bir hastalıktır (1,2,10).

MS ile ilgili ilk yazılı bilgiler 14. yy.da yaşayan Hollandalı hekim Godfried Sonderbank'a aittir. Sonderbank, Scheidam Azizi Lidwina'nın hastalığını kayıt altına almıştır. Muhtemel bir MS'li hastaya ait bu kayıtlara göre, hastada önce bir bacakta kuvvetsizlik başlamış, yıllar içinde diğer 3 ekstremitede de güçsüzlük gelişmiş, yutma bozukluğu, duyu kusuru, iki taraflı görme keskinliğinde azalma ortaya çıkmıştır ve tüm bu bulgular 37 yıllık bir süre içinde gelişmiştir. İngiltere Kralı George III'ün oğlu Sir Augustus Frederick d'Este'de ise 25 yıllık bir sürede farklı zamanlarda görme bozukluğu ve bacaklarda uyuşukluk, dengesizlik, idrar kaçırma gibi bulgular ortaya çıkmıştır. Bu iki olguda ilginç olan, ikisinin de Kuzey Avrupa'da yaşamaları, Sir Augustus Frederick'in 19 yaşında, Aziz Lidwina'nın ise henüz 16 yaşındayken hastalığa yakalanmış olmalarıdır (21). Tıbbi literatürdeki ilk MS vakası ise Charles Prosper Ollivier tarafından 1824'de yayınlanmıştır (22). 1835'de Jean Cruveilhier, 1838'de Robert Carswell de MS olabilecek olgular sunmuşlar ve hastalığın patolojik tanımını yapmışlardır (21,22). Vakalarda makroskopik patoloji olarak, ak maddede çok sayıda, normal rengini kaybetmiş ve kalınlaşmış bölgelerin izlendiği belirtilmekteydi. Bu makroskopik patoloji ile ilgili ilk histolojik incelemeler ise Eduard Rindfleisch tarafından 1863 de yayınlanmıştır. Rindfleisch yazısında "plakların santral bir kan damarı çevresinde yerleştiğini, damar duvarındaki küçük hücrelerin arttığını, bu görünümün de kronik inflamatuvar bir patolojiyi düşündürdüğünü, ayrıca bu değişikliklere skar oluşturacak şekilde bir destek dokusu artışının da eşlik ettiğini" belirtmiştir (23). 1866'da Vulpian bu patolojik tablo için "sclerose en plaque" adını tavsiye etmiştir (22). Bundan kısa bir süre sonra, 1868'de Charcot "sklerose en plaques"

üzerine ayrıntılı yazısında bu hastalık tablosunu klinik ve nöropatolojik olarak tarif etmiştir (24). 19. yy. sonlarında sık görülmeye başlanan bu tablo çeşitli ülkelerde farklı isimlerle adlandırılmaktaydı. Fransa'da "sclerose en plaques", İngiltere'de "disseminated sclerosis", Amerika'da "diffuse sclerosis" olarak isimlendirilen bu tablo için dünyanın her yerinde kullanılan "MS" isminin kaynağı, Douglas McAlpine, Nigel Compston ve Charles Lumsden tarafından 1955'de yayınlanan "Multiple Sclerosis" isimli kitaptır (23). Epidemiyolojik çalışmaların başlamasıyla birlikte tanı kriterlerinin kullanımı ihtiyacı doğmuş, MS ile ilgili ilk sınıflamayı 1931'de Sydney Allison yapmış, 1954'de Allison ve Millar tarafından bir düzenleme yapılarak vakalar "erken", "muhtemel", "olası" olarak 3 gruba ayrılmıştır (23,24). 1965 yılında Broman ve arkadaşları tanı kriterlerine BOS bulgularını katmışlardır (25). Yine 1965'de George Schumacher kendi adıyla anılan, anamnez ve muayene bulgularına dayanan MS tanı kriterlerini belirlemiştir (26,27). 1983'de Charles Poser başkanlığında toplanan komite MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesini de değerlendirerek MS kriterlerini yeniden tanımlamıştır (27,28). Histopatolojik çalışmalarla erken dönemde aksonal kaybın gösterilmesi ve hastalığın progresyonunu veya atakları azaltabilen immünmodülatör veya immünsüpresiflerin erken dönemde uygulanmasının etkinliğinin gösterilmesinin ardından erken tanının önemi ve tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesinin gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu amaçla 2001 yılında McDonald tanı kriterleri yayınlanmış ve bu kriterler biriken bilgiler ışığında 2005 ve 2011 yıllarında revize edilmiştir (27).

2.2. Epidemiyoloji

MS kadınlarda daha sık görülür, kadın/erkek oranı 2.1/1 dir. Çocuklarda enderdir. Genellikle 15-50 yaşları arasında sık görülür, pik insidansı 30-33 yaşlarındadır; kırklı yaşlarda bu insidans azalır (29,30). Başlangıçta hastalık için üst yaş sınırı 59 olarak kabul edilmişse de, 60 yaşından sonra izlenen geç başlangıçlı vakalar da bildirilmiştir (31). Ancak, bu hastalar muhtemelen semptomları dikkat çekmeyen, subklinik kalan, semptomları geç ortaya çıkan vakalardır (30).

MS tropikal bölgelerde nadirdir, daha ziyade ılıman iklimlerde görülür. Prevalansı kuzey yarım kürede güneyden kuzeye, güney yarım kürede kuzeyden güneye gidildikçe artmaktadır. MS'in dünya üzerindeki dağılımı 3 risk alanına ayrılabilir. Yüksek risk alanı, prevalansın 30/100.000'un üzerinde olduğu bölgelerdir. Bu alanlar kuzey ve güney yarım kürede 45 ve 65 derece enlemler arasında kalan Kuzey Avrupa, Güney Kanada, Kuzey Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'dır. Orta şiddette risk alanlarında prevalans 5-29/100.000 arasında olup bu alanlar Güney Avrupa, Güney Amerika ve Avustralya'nın tamamıdır. 5/100.000'den az prevalansa sahip bölgeler ise Asya, Afrika ve Güney Amerika'ya ait tropikal alanlardır (30). MS'in prevalansının ekvatorдан uzaklaşıkça arttığı aşikârdır, ancak İsrail ve Japonya bu kurala uymaz (32). Japonya'da aynı enlemlerdeki ABD bölgelerine göre prevalans çok düşüktür. Bu etnik faktörlerin de risk için önemli olduğuna işaret eder. Hem Afrika'da yaşayan zencilerde ve hem de ABD'de beyazlarla aynı coğrafi alanlarda yaşamakta olan zencilerde hastalığa ender olarak rastlanır. Ancak güneyden kuzeye çıkıldıkça zencilerde de prevalans artmaktadır, bu da muhtemelen ırktan bağımsız bir çevresel risk faktörünün önemini göstermektedir (33, 34). Türkiye'de yapılmış resmi bir prevalans ve insidans çalışması bulunmamakla birlikte, Kıbrıs Türk kesiminde yapılmış olan bir epidemiyolojik çalışma sıklığın 24/100000 olduğunu ortaya koymuştur. Türkiye, hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile nisbeten seyrek görüldüğü Asya arasında bir ara bölgede yer almaktadır; sıklığın 40/100000 olduğu tahmin edilmektedir (29).

Yüksek riskli bir bölgeden düşük riskli bir bölgeye göç eden kişiler kısmen de olsa göç kaynağı olan ülkelerindeki risk düzeylerini de beraberlerinde getirirler. Dean ve Kurtzke'nin araştırmaları, 15 yaşından önce göç etmiş olan kişilerde MS gelişme riskinin orada doğanlarla aynı olduğunu, 15 yaşından sonra göç edenlerde ise doğdukları yerlerdeki oranların geçerli olduğunu göstermiştir (35, 36). Kritik yaşın 15 olduğu görülmektedir. MS hastalarının %15'inde ailede etkilenmiş bir kişi daha vardır. Bu genetik geçişin yanı sıra aynı çevresel faktöre maruz kalmayı yansıtır olabilir. Evli eşlerde MS sıklığının düşük olması, başlatıcı enfeksiyon yahut çevresel faktör varsa bile bunlara maruziyetin yaşamın erken dönemlerinde olması gerektiğini telkin eder. Schapira ve ark. 2 veya daha fazla MS hastası bulunan ailelerde yaptıkları bir çalışma ortak maruziyetin yaklaşık 14 yaşından önce gerçekleştiğini ortaya koymuştur (36).

2.3. Etyoloji

Charcot'un MS hastalığını tanımlamasının ardından 150 yılı aşkın zaman geçmiş olmasına rağmen, MS'in etyolojisi hâla bilinmezliğini korumaktadır. Ancak şimdiye kadar yapılmış epidemiyolojik çalışmalara dayanarak MS'in bazı coğrafi bölgelerde, bazı ırklarda, belli yaş gruplarında, birtakım çevresel faktörlerin etkisi altında kalmış olanlarda, bazı viral hastalıkları geçirenlerde ve HLA-DR (2)'nin bazı alt gruplarına sahip olanlarda daha fazla görüldüğünü söylemek mümkündür.

MS'in ailesel kümelenmesi bilinen bir gerçektir. Sadovnick ve ark. tarafından yapılan toplum temelli bir çalışmada, indeks hastaların yaklaşık %20'sinin bir başka hasta akrabası olduğu gösterilmiştir; burada da en yüksek risk kardeşlerde bulunmuştur. MS'in familial ve herediter doğasını belirleme amacıyla yapılan çalışmalar içinde en önemlileri ikiz çalışmalarıdır (36). Ebers ve ark. (37) tarafından yapılan çalışmada monozigot ikizler arasındaki konkordans oranı %34 iken bu oran dizigotik ikizler arasında %4 idi ve bu ikiz olmayan kardeşlerdekine benzerdi Bu bulgular genetik yatkınlığa işaret ediyor olsa da mendelyen kalıtım paterni gözlenmemiştir. Kalıtımın tek bir mendelyen genden çok poligenik olduğu kabul görmüştür (38). MS etyolojisinde genetik faktörlerin rolünü destekleyen bir diğer veri, MS hastalarında bazı histokompatibilite antijenlerinin (HLA-A3, B7, DR2/DQW1 haplotipleri) kontrollere oranla daha sık görülmesidir (39). İnsan lökosit antijen (HLA), "Miyelin basic protein" (MBP), T hücre reseptörü, mitokondrial genler ve immünglobülin zincir parçaları gibi pek çok gen MS gelişimi için aday gen olarak görünmektedir. Oysa MS yatkınlık genlerinin araştırıldığı genom taramalarında kromozom 6'daki HLA loküsü dışında major bir yer tespit edilmemiştir. Bu veriler non-mendeliyen poligenik kalıtımı destekler niteliktedir (40).

Henüz tam olarak ispatlanmış olmasa da MS'de otoimmüitenin muhtemel bir mekanizma olduğu düşünülür. MS'de otoimmün bir sebep olduğu deneysel alerjik ensefalomyelit (DAE) modeli ve MS hastalarındaki immün sistem çalışmaları ile desteklenmektedir. BOS immünglobülinlerinde artış olması MS için tipik bir bulgudur. Ayrıca vakaların çoğunda plazma hücrelerinin bir ürünü olan oligoklonal antikor tespit edilir (41). Viral enfeksiyonlar ve otoimmün reaksiyonlar arasında bağlantı olabileceği R.T. Johnson tarafından ileri sürülmüştür. Kendisi, pek çok farklı virüsün T hücrelerinin

MBP'e karşı sensitizasyonunu sağlayabileceğini göstermiştir. Bu da T lenfositlerinin hem virüste hem miyelin kılıfında bulunan ortak bir yapıyı tanıyabildiğini düşündürmektedir (36). Günümüzde MS gelişiminde hem genetik, hem otoimmün hem de çevresel faktörlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel ve/veya viral enfeksiyonlar gibi major çevresel faktörler MS ataklarını hem başlatmakta hem de presipite etmekte rol oynuyor olabilirler (22). Diyet, ağır metaller, emosyonel stres, lomber ponksiyon, cerrahi ve anestezi, doğum, travma ve egzersizi içeren pek çok faktörün MS'in seyrini kötüleştirdiği yahut semptomların başlangıcını tetiklediği iddia edilmiş ancak belirgin ilişki henüz net olarak ortaya konulamamıştır (42).

2.4. Patofizyoloji

MS, SSS'de beyaz cevher ön planda olmak üzere gri cevheri de etkileyebilen fokal demiyelize plaklarla karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır (43). Bu plaklar, SSS'de myelinin var olduğu her yerde bulunabilir (44). MS'in patofizyolojisi, hasar ve tamir mekanizmalarının yer aldığı dinamik bir süreçtir. Hasar ve tamir mekanizmaları arasındaki etkileşim hastalığın klinik seyrini belirler (45, 46). MS'in belirti ve bulguları SSS'de aksonların göreceli olarak korunduğu ancak enflamasyon ve demiyelinasyonun görüldüğü patolojik sürecin bir yansımasıdır. Buna rağmen akut ataklarda bile MS plaklarında az çok akson kaybı olabilir (40). Normal miyelinize aksonun demiyelize hale gelmesi durumunda değişen fizyolojik özelliklerin anlaşılması, MS'in belirti ve klinik özelliklerinin temellerini kavramada bize yardımcı olacaktır.

2.4.1. Myelinli Liflerin Yapısı ve Fonksiyonu

SSS'deki miyelin oligodendrositlerin lipidden zengin plazma membranıdır ve akson boyunca ilerleyen elektriksel uyarılar için izolasyon görevi yapar (40). Bir çok biyolojik membranın aksine lipid oranı daha yüksektir. %70-85'ini lipidler, %15-30'unu proteinler oluşturur. Myelini oluşturan hücre, aksonun sadece bir segmentinin myelinini oluşturmaktadır. Myelin kılıfta periyodik kesintiler vardır, miyelin fonksiyonu için önemli olan bu noktalar "ranvier boğumları" olarak adlandırılır ve bu alanlarda akson

kılıfsızdır (47). Myelinize olmayan aksonlarda impuls iletimi lokal devreler halindedir. Aksonal membranın aktif bölgesinden komşu membranın depolarize olmasıyla impuls ilerler. Myelinli aksonlarda ise sadece ranvier boğumlarındaki aksonal membran uyarılabilir. Ranvier düğümleri dışında kalan aksonal membran myelin kılıfla kaplanmıştır. Myelin kılıf aksonal membrana göre daha düşük elektriksel aktiviteye, fakat daha yüksek elektriksel dirence sahiptir. Myelinli liflerde depolarizasyon ve repolarizasyon olayları ranvier düğümlerinde olmaktadır. Düğümden düğüme atlayarak ilerleyen sinyal hem daha hızlı yayılmakta, hem de dar bölgelerin depolarize ve repolarize olması daha az enerji tüketimi ile gerçekleşmektedir. Myelinli liflerdeki bu iletime “saltatory” iletim denir (47-49). Ranvier düğümünde bulunan voltaj bağımlı Na kanallarının açılmasıyla akım indüklenir, Na’ın içeri doğru girişi bir akım başlatır ve bu akım sonraki ranvier düğümüne doğru ilerler, çünkü akım myelinize internodal segmentlerden dışarı doğru çıkamaz. Potasyum kanallarının açılması akımı sonlandırır ve repolarizasyona yol açar (40). İletim hızı myelinli liflerde çap ile orantılı, myelinsiz liflerde ise çapın karekökü ile orantılıdır. Sinir sisteminde myelinin bu kolaylaştırıcı iletimi yer ve enerji tasarrufu sağlamaktadır (47).

2.4.2. Demiyelinasyon

Demiyelinasyon internodal aksonal akımın izolasyonunu ortadan kaldırarak akımı kesintiye uğratır. Bir veya iki internodal yol kadar kısa segmentler için demiyelinasyon kritik değildir, çünkü iletim eşik değerinin 5-7 katı gibi yüksek güvenlik faktörü ile gerçekleştirilir. Ancak daha uzun segmentleri tutan demiyelinasyon akımı kesintiye uğratabilir, çünkü akım sürekli “propagasyon” yoluyla ilerlemelidir (40). Persistan nörolojik bulgular ve negatif MS semptomları büyük plakların bulunduğu bölgelerde devam eden bu iletim bloku yüzündendir. Fonksiyonların geçici kötüleşmesi ise parsiyel demiyelize aksondaki fizyolojik değişiklikler sebebiyle güvenlik sınırındaki düşmeyi yansıtır. Demiyelinasyon sürecinde aksonların normalde belirgin etkisi olmayan bir dizi çevresel etkene karşı duyarlılığında bir artış olmaktadır. Vücut ısısındaki artış iletim bloğu yapar ve klinik bulguları kötüleştirir (Uhthoff fenomeni). Demiyelize aksonların mekanik stimülasyonu da aksonda aksiyon potansiyeli oluşturabilir ve bu da boynun

fleksiyonu ile oluşan elektriksel şok hissini (Lhermitte fenomeni) izah edebilir. Yine, demiyelize aksonlarda spontan aksiyon potansiyelleri ortaya çıkabilir. Bu da trigeminal nevralkji, miyokimi, paraspinal kas spazmı ve görsel fosfenler gibi MS'in paroksizmal pozitif belirtilerini açıklamaktadır (21,40).

2.5. İmmünoloji

MS'de görülen periferik kan anormallikleri, BOS bulguları, SSS patolojisi ile ilgili deliller MS patogenezinde otoimmün mekanizmaların rolü olduğunu düşündürmektedir. Özellikle sekonder progresif MS'de SLE ve diğer otoimmün hastalıklardakine benzer şekilde süpresör CD8+T hücrelerinde, CD4+CD45RA+ süpresör indükleyici T hücrelerinin sayısında ve otreaktif hücre süpresyonunda önemli bir indikasyon olarak gözüken otolog mikst lenfosit reaksiyonu (AMLR) aktivitesinde azalma olur. Yardımcı-indükleyici CD4+CDw29+ T hücrelerinde ise özellikle MS'in akut fazında artma olur. Antikor salgılayan B hücreleri de MS'de aktive olur. BOS'daki IgG miktarı ve IgG sentez hızı da artar; hücrelerin sadece az sayıda klonu aktive olduğundan cevap oligoklonaldır. Bu SSS'deki stimülasyona sınırlı bir cevap gibi gözükmektedir, çünkü benzer oligoklonal IgG'ler serumda ya hiç bulunmaz ya BOS'a göre daha düşük konsantrasyonlarda bulunur (50). MS'in deneysel modeli olarak kabul edilen deneysel alerjik ensefalomyelit oluşumunda CD4 T hücrelerinin anahtar rol oynaması da MS'in primer olarak T hücrelerce yönetilen bir hastalık olduğu düşüncesini destekler (51).

2.6. Patoloji

Beyin yüzeyinin gros görünümü genellikle normaldir; uzun süreli hastalığı olanlarda atrofi, serebral sulkuslarda genişleme ve ventriküler dilatasyon görülebilir. Beynin kesit yüzeyinde, başta ak madde ve periventriküler bölgeler olmak üzere serebral hemisferlerde, sınırları net olarak ayırt edilemeyen sarı veya pembe renkli aktif plaklar ile mavi gri renkli sınırları keskin ve düzensiz eski plaklar görülebilir (40,50). Omuriliğin makroskopik görünümü de genellikle normaldir. Az sayıda vakada kord hafifçe büzölmüş, pia ve araknaoid ise kalınlaşmıştır. Eğer akut kord lezyonu varsa

kordun birkaç segment boyunca şiştiği görülür. Serebrumda görülen plakların benzerleri kordun enine kesitlerinde tespit edilebilir (50).

MS'in en belirgin histopatolojik bulgusu aksonların kısmen korunduğu, belirgin demiyelinasyon alanları içeren, boyutları bir milimetreden daha ufak olabileceği gibi birkaç santimetreye de ulaşabilen, başlıca beyin ve omuriliğin ak maddesini etkileyen, ancak kranial ve spinal sinirlerin kök giriş bölgesinden öteye geçmeyen plaklardır. Bu plakların esas olarak beyaz cevherde perivenüler olarak yerleştiği görülür, ancak bazen serebral korteks, bazal ganglia ve beyin sapı gri cevherinde de miyelinize lifleri etkileyen, sadece mikroskop ile görülebilen küçük plaklara rastlanabilir (36,40).

Lezyon içinde değişen derecede miyelin destrüksiyonu, nisbeten daha az derecede nöron hasarı ve glial hücre proliferasyonu tespit edilir. Zemin yapıları iyi korunmuştur, sadece nadiren hasar zemin yapıyı da etkiler ve kist oluşur. Lezyondaki miyelin kılıflarının çoğu zarar görmüştür ve geride kalanların çoğu şiş ve fragmantedir. Nöron hasarının derecesi değişkenlik gösterir. Daha ağır lezyonlarda aksonlar tamamen zarar görebilir, fakat sıklıkla aksonların çok azında ağır derecede hasar vardır ve geriye kalanlar normal gözükür ya da sadece minör değişiklikler sergilerler. Bununla birlikte en erken evre MS plaklarında bile akson kaybı tespit edilebilir. Aksonlar belirgin derecede hasar gördüğünde, uzun traktuslarda sekonder dejenerasyon gelişir. Plak sayısı ve büyüklüğünden ziyade aksonal kayıp ve buna sekonder beyin atrofisi geri dönüşümsüz klinik fonksiyon bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir (50). Akut aksonal hasar, hem normal hem plak çevresindeki ak maddede gözlenmektedir. Hasarlanmanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İnflamatuar medyatörler rol oynuyor olabilir (45). Akut faz sonrası MS plaklarında tam olmayan bir remiyelinasyon başlar, kronik plaklarda görülen remiyelinasyon alanlarının parsiyel demiyelinasyondan mı yoksa tam olmayan remiyelinasyondan mı kaynaklandığı bilinmemektedir (50). Remiyelinasyon oluşumunda ilk basamak, demiyelize alana oligodendrosit öncül hücrelerinin göçüdür. Sonra bu öncül hücrelerin miyelin yapan hücrelere diferansiasyonu gerçekleşir, akabinde proliferolurlar ve remiyelinasyonu sağlarlar. Bu kaskadın her basamağında inflammatuar hücreler, akson, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi pek çok faktör etkili olduğundan remiyelinasyon mekanizması oldukça komplike bir hadisedir (52). Ayrıca remiyelinasyonun bazı vakalarda yaygın, bazılarında ise yetersiz olmasının sebebi

bilinmemektedir. Lezyon lokalizasyonu önemli olabilir; subkortikal yada derin beyaz cevherde yerleşen lezyonların periventriküler yerleşimli olanlara nazaran daha yüksek remiyelinasyon kapasitesine sahip olduğu bildirilmiştir (51).

Akut MS hastalarının aksine kronik MS hastalarında kortikal demiyelinizan lezyonlara daha sık rastlanır. Bu lezyonlarda daha az inflamasyon ve daha az gliosis görülür, miyelin tamiri ak maddeye göre daha iyi düzeyde gerçekleşir. Kortikal ve derin gri cevherdeki demiyelinizan plaklar nöronal hücre gövdeleri ile yakın komşuluk gösterir. Bu bulgu, nöron ve sinapsların immün süreç tarafından doğrudan hasarlanmış olabileceğini düşündürür (45).

Tüm MS olgularında enflamatuar aracılı demiyelinasyon ana olay olsa da lezyonlar patolojik heterojenite gösterir. Lucchinetti ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada aktif lezyonların 4 farklı immünolojik patern sergiledikleri gösterilmiştir.

Tip I: Makrofaj ilişkili demiyelinasyon

Tip II: Antikor/ kompleman- ilişkili demiyelinasyon

Tip III: Distal dying-back oligodendrogliopati

Tip IV: Primer oligodendrosit dejenerasyonu

Bu çalışmada hastalar arasında heterojenite gözlenmesine rağmen, aynı hastadaki tüm lezyonların aynı tipte immünolojik patern sergilediği bildirilmiştir (10, 45).

2.7. Klinik Özellikler

MS'de enflamasyon SSS'nin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir; dolayısıyla MS, SSS ile ilişkili her türlü semptomu yol açabilir. MS'de görülen inflamatuvar süreç MSS dışında herhangi bir organ veya sistemi etkilemez. Klinik tablo akut olarak başlayabileceği gibi prodromal belirtilerle de ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda nörolojik bulgular ortaya çıkmadan birkaç hafta veya birkaç ay öncesinde yorgunluk, enerji azlığı, kilo kaybı ve müphem kas ve eklem ağrıları gibi yakınmalar olabilir. Ayrıca nörolojik

başlangıcın akut bir şekilde olması da her zaman mutad değildir. Bulgular dakikalar içinde yerleşebileceği gibi saatler ve günler içinde hatta bazen daha da yavaş olarak haftalar ve aylar içinde tedricen de yerleşebilir (36).

Akut atak veya alevlenme, beyaz cevher traktlarını etkileyen fokal fonksiyon bozukluğu olarak Schumacher ve ark. tarafından tarif edildi. Tipik olarak akut atak birkaç günlük peryod boyunca ilerler, 1 haftadan daha kısa bir zaman zarfında maksimum seviyeye ulaşır ve sonra yavaşça geriler. Tam düzelme hastalığın erken dönemlerinde siktir. Ataklar bir veya daha fazla aktif odağa işaret edebileceği gibi, asemptomatik aktif odaklar da olabilir (53).

Ataktan sonra fonksiyonların geri dönüş mekanizmaları multifaktöryeldir. Kan-beyin bariyerinin iyileşmesi, ödemin çözülmesi, enflamasyonun azalması ve remiyelinasyon düzelme evresinde izlenen değişikliklerdir. Pek çok hasta atak sonrası öyle hızlı düzelme gösterir ki bunu remiyelinasyon ile izah etmek mümkün değildir. İyileşme morfolojik olarak değişmemiş, demiyelize bile olmamış liflerin tekrar fonksiyonel hale gelmelerine atfedilir. MS'de sık görülen paroksizmal semptomlar da strüktürel bozulmadan ziyade anormal fizyolojinin bir tezahürüdür (53).

2.7.1. MS'in Seyri ve Klinik Kategorileri

Akut veya subakut klinik disfonksiyona sebep olan, günler veya haftalar içinde zirve yapan, ardından belirti ve bulguların kısmen ya da tamamen düzeldiği remisyonla sonlanan relapslar MS için karakteristiktir (40). Klinik belirtilerin relaps kabul edilebilmesi için 24 saatten daha uzun sürmesi gerektiği 1965'te Schumacher ve ark. tarafından bildirilmiştir (26). Bir relaps yeni lezyon oluşumuna yahut önceki lezyon boyutunda artışa işaret eder. Ateş, enfeksiyon, fiziksel aktivite, metabolik bozukluk önceden varolan klinik bulguların kötüleşmesine sebep olabilir. Saatler veya günlerce sürebilen bu durum, halihazırda demiyelize aksonlardaki ileti bloğunun bir yansıması olup relaps olarak değerlendirilmezler (40).

1996 yılında Ludbin ve Reingold tarafından hastalık seyri ve paternini belirlemek için dört kategori tanımlanmıştır:

- Relapsing-Remitting (RR)MS: Sekelli veya tamamen iyileşme gösteren net olarak tanımlanmış relapslar
- Sekonder Progresif (SP)MS: Hastalık başlangıcında relaps ve remisyonlarla giden dönemi relapslar, minör remisyonlar ve platolar gösteren seyir takip eder.
- Primer Progresif (PP)MS: Başlangıçtan beri progresyon gösterir, ara ara plato ve geçici minör iyileşmeler olur
- Progresif Relapsla Giden (PR)MS: Tam iyileşme gösteren ya da göstermesin net olarak tanımlanmış akut relapslar arasında başlangıçtan itibaren progresyonun devam etmesiyle karakterizedir (54).

Bu dört kategorinin yanısıra polisemptomatik olarak başlayan birkaç ay içinde ağır özürülülüğe hatta ölüme ilerleyen “Akut MS” ve RRMS’in bir alt kategorisi olarak kabul edilen 10-15 yıllık hastalık periyodu boyunca anlamlı nörolojik defisit meydana getirmeyen (EDSS <3) “Benign MS” olarak isimlendirilen 2 farklı seyir daha vardır (53).

2.8. Klinik Semptom ve Bulgular

• Hemisferik fonksiyonlara dair semptom ve bulgular

Deprese bilinç düzeyi, koma, uyku bozuklukları, kognitif ve psikiyatrik değişiklikler, yorgunluk, nöbet, hipotermi, ateş, uygunsuz ADH salınımı görülebilir (53).

• Duysal semptomlar

Sensorial kayıp, “kullanışsız el” sendromu (53), Lhermitte belirtisi, ağrı (55).

• Motor semptom ve bulgular

Kuvvet kaybı (56), patolojik refleksler (55), cladicatio intermittant (56), spastisite (53).

- **Görsel semptom ve bulgular**

Pupiller defektler (57), pars planitis ve retinal venöz kılıflanma (56), retinal sinir lifi tabakasında kayıp (53), vizyon kaybı (57).

- **Kranial sinirler ve beyin sapı ile ilişkili semptom ve bulgular**

Anosmi ve tad duyusu kaybı, göz hareket bozuklukları, trigeminal motor ve duysal semptomlar, fasial paralizi, vertigo, disfaji, dizartri, solunum problemleri (53).

- **Serebellar semptom ve bulgular**

İntensiyonel tremor, titubasyon, yürüyüş ataksisi, trunkal ataksi, serebellar dizartri (53).

- **Ekstrapiramidal semptom ve bulgular**

Spesifik anatomik lokalizasyonlardaki lezyonlara bağlı olarak hemiballismus, distoni, kore, koreatetoz (53).

- **Otonom fonksiyon bozuklukları**

Mesane, bağırsak, seksüel disfonksiyon ve postüral hipotansiyon, paroksismal atrial fibrilasyon, hipotermi, aşırı egzersizle indüklenen taşikardi, nefes darlığı, paretik bacakta soğukluk ve mavi siyanotik beneklenme, anormal sempatetik deri cevabı, anhidroz, nörojenik pulmoner ödem otonomik değişiklikler (53).

- **Diğer semptom ve bulgular**

Paroksismal semptomlar, amyotrofi, periferik nöropati (53).

2.9. Tanı Kriterleri ve Tanı Yöntemleri

2.9.1. Tanı Kriterleri

MS tanısının temeli hikâye ve nörolojik muayene bulgularına dayanır. Tanı koydurabilecek patognomonik bir laboratuvar testi yoktur, ancak kullanılan birtakım testler vardır ki bunlara tanıyı desteklemek yahut alternatif tanıları ekarte etmek amacıyla başvurulur. MS esas olarak klinik bir teşhisdir ve halen Charcot'un klinikopatolojik tanımını altın standarttır; "MS, santral sinir sisteminin multifokal (alansal dağılım) özellik gösteren tekrarlayan ataklar veya progresif gidiş ile (zamansal dağılım) seyreden inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığıdır." (27).

İlk kez 1965 yılında Schumacher ve ark. hikaye ve muayene bulgularına dayandırılan tanı kriterlerini ortaya koydu. Bu kriterlerde lezyonların zaman ve mekan içinde dağılımları dikkate alınarak hastalar "klinik kesin", "muhtemel", "mümkün" olarak sınıflandırıldılar (27).

1970-80'li yıllarda geliştirilen teknoloji ile klinik olarak semptom ve bulgu vermeyen sessiz plakların varlığı görsel, işitsel, somatosensoriyal uyarılmış potansiyellerin incelenmesi ile ortaya konulmuş, BT ile başlayan görüntüleme yöntemleri bugün özellikle erken tanıda altın standart olan MR ile tanının vazgeçilmezlerinden olmuş, tanı ve ayırıcı tanıda BOS'da oligoklonal bant varlığı ve IgG (immünglobülin G) indeks artışının tespiti de MR kadar katkı sağlayan testlerden olmuştur. 1983'de Poser başkanlığında toplanan komite MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesini de göz önüne alarak MS kriterlerini yeniden tanımlamıştır (27).

2000 yılında Londra'da ABD Ulusal MS Derneği ve Uluslararası MS Dernekleri Federasyonu McDonald başkanlığında toplanan komite daha iyi uygulanabilecek, daha erken ve daha doğru tanıya ulaşabilecek bir tanı algoritması oluşturmuş ve bu algoritma McDonald Kriterleri adıyla 2001 yılında yayınlanmıştır. MR kriterleri için Barkof ve ark. ile Tintore ve ark. nın yaptıkları çalışmalar dikkate alınarak oluşturulan bu algoritma (27), 2005 yılında 2. kez ve 2010'da 3. kez revize edilmiş ve en son revizyon şubat 2011'de yayınlanmıştır. Bu son revizyonda zamanda ve mekanda yayılım kriterleri uygulamayı kolaylaştıracak ve erken tanıya müsaade edecek şekilde basitleştirilmiştir (58).

Tablo 2.1. 2010 Revize McDonald tanı kriterleri

Klinik Prezantasyon	Tanı İçin Gerekli Ek Veri
2 veya daha fazla atak ve 2 veya daha fazla lezyona işaret eden objektif klinik delil veya önceki bir atağın hikayesi ile birlikte 1 lezyonun objektif klinik delili	Yok
2 veya daha fazla atak ve 1 lezyonun objektif klinik delili	MRG'de mekanda yayılım* veya Farklı bölgeyi tutan yeni atağı bekle
1 atak ve 2 veya daha fazla lezyona işaret eden objektif klinik delili	MRG'de zamanda yayılım** veya İkinci klinik atağı bekle
1 atak ve 1 lezyonun objektif klinik delili (Klinik izole sendrom)	MRG'de mekanda yayılım* (+) veya farklı bölgeyi tutan yeni atağı bekle ve MRG'de zamanda yayılım**(+) veya ikinci klinik atağı bekle
MS'i telkin eden sinsi nörolojik progresyon (PPMS)	1 yıllık progresyon (retrospektif/ prospektif) ve Aşağıdakilerden ikisinin varlığı: 1. MS'in karakteristik bölgelerin (periventriküler, juxtakortikal ve infratentorial) en az 1'inde 1 veya daha fazla T2 lezyon varlığı 2. Spinal kord 2 veya daha fazla T2 lezyon varlığı 3. Pozitif BOS ***

*** Mekanda Dağılım İçin McDonald MRG Kriterleri**

Şu 4 alanın en az 2'inde 1 veya daha fazla T2 lezyonunun varlığı (kontrast tutulumu gerekli değildir.)

1. Periventriküler 2. Juxtakortikal 3. İnfratentorial 4. Spinal kord

**** Zamanda Dağılım İçin McDonald MRG Kriterleri**

1. Referans MRG ile karşılaştırıldığında (referans MRG'nin zamanı ne olursa olsun) takip eden MRG'de bir yeni T2 lezyonu ve/veya kontrast tutan lezyon/lezyonların varlığı

2. Asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların herhangi bir zamanda simültane varlığı

***** Pozitif BOS:**

İzoelektrik foküsleme tekniği ile gösterilen oligoklonal bant varlığı ve /veya artmış IgG indeksi

2.9.2. Tanı Yöntemleri

a) Beyin omurilik sıvısı analizi: BOS incelemesi tek başına tanı koydurmaz ya da MS tanısını dışlatmaz, klinik kriterlere yardımcı test olarak kullanılır (40). Hastaların 2/3'ünde toplam lökosit sayısı normaldir (milimetreküpte 5'ten az) (59). 1/3'ünde akut başlangıç veya alevlenme sırasında hafif bir mononükleer pleositoz görülebilir (genellikle milimetreküpte 6-20 arasında hücre bulunur, her durumda hücre sayısı 50'nin altındadır; 50'den fazla olduğunda başka tanılar düşünülmelidir)

Günlük IgG sentez hızı: Tourtellotte formülüne göre hesaplanır, normal değer -9,9 ile 3,3 mg arasındadır (59). *IgG indeksi:* IgG indeksinin 0,7'den yüksek olması MS lehinedir (59).

Oligoklonal bant (OKB): Bu bantın oluşumunun MS plaklarındaki plazma hücrelerinin varlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple serumda bulunmaması gerekir (59). Bu bantlar bir veya daha fazla plazma hücre klonu tarafından aşırı antikor üretimini yansıtır (40). BOS'ta oligoklonal bant müsbetliği MS tanısı için önemlidir: ancak ilk atakta hatta hastalığın daha ileri dönemlerinde tespit edilmediği de olur. Diğer taraftan ilk atakta bu tip bantların bulunması kronik tekrarlayıcı MS gelişme ihtimalini artırır (36).

b) Uyarılmış potansiyeller (evoked potansiyeller, EP): Somatosensoryel uyarılmış potansiyel (SEP), motor uyarılmış potansiyel (MEP), görsel uyarılmış potansiyel (VEP), işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP) gibi elektrofizyolojik testler de MS teşhis ve takibinde kullanılır (60-62).

c) Görüntüleme yöntemleri: MS'te görüntüleme yöntemleri olarak BBT ve MRG kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri ile MS ile uyumlu lezyonların yanı sıra, MS'te erken dönemden itibaren olan diffüz doku kaybının bir yansıması olarak atrofi, beyin volümünde ve spinal kord çapında azalma, ventriküler dilatasyon hakkında bilgi edinilir (63).

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT): MS hastalarında bazen BT incelemesi beklenmedik bir biçimde serebral lezyonları gösterebilir. Lezyonlar hipodens alanlar

olarak görülürler. Kontrast maddenin çift doz verilmesi ve infüzyon sonrası çekimin 1 saat kadar geciktirilmesi ile yeni bir ekzaserbasyona ait akut lezyonlar kan beyin bariyerinin yıkımına sekonder olarak kontrast tutan lezyonlar olarak görüntülenebilirler (28,56). BBT’de patoloji tespit edilmesi tanıda pozitif bir bulgudur, ancak normal olması hastalığı ekarte ettirmez (36).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MS’te MR görüntüleme 3 temel bilgiyi sağlar:

1. Demiyelinizan lezyonların SSS boyunca yerleştiği alanlar: Mekanda yayılım kriteri
2. Tekrarlayan zamanlarda çekilen MR tetkiklerinde lezyonların zamansal değişimi: Zamanda dağılım kriteri.
3. Ayırıcı tanı (63)

MS plakları tipik olarak periventriküler bölge, korpus kallozum ve sentrum semiovalede bulunur, daha az sıklıkta görüldüğü yerler ise derin beyaz cevher alanları ve bazal ganglionlardır (40). Tipik MS plaklarının 3 mm’den büyük ve ovoid olması, periventriküler yerleşimli ise ventriküle dik yerleşmesi beklenir (Dawson işareti) (15,32). Periventriküler yerleşimli küçük plakların daha iyi görünmesinin sağlanması amacıyla BOS’un hipointens, plakların hiperintens görüldüğü FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sekansların ve perikalozal lezyonlar için sagittal kesitlerin dahil edilmesi, infratentoryal bölgenin de BOS’un rölatif hipointens, plakların hiperintens görüldüğü proton dansitesi ağırlıklı sekanslarda değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Aktif lezyonlar T1 ağırlıklı sekanslarda gadolinium enjeksiyonu sonrasında santral kısmı hipointens çevresinde halkasal özellikte kontrast tutulumu (açık halka) veya multifokal homojen kontrast tutulumu gösterirler (27). Yine T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens lezyonların (kara delikler) görülmesi demiyelinasyona ilaveten aksonal kaybın varlığına işaret eder ve kötü prognoz ile ilişkilidir (40). Spinal kordda MS’i düşündüren lezyonlar, servikal/torakal yerleşimli fokal T2 ve Proton dansitesi (PD) ağırlıklı MRG’de hiperintens olan, 2 vertebral segment uzunluğunu aşmayan, kesit alanının yarısından az olmak üzere lateral ve dorsal funnikulusların tutulduğu lezyonlardır. Tüm bu özellikler MS’i düşündüren MRG bulgularıdır, ancak

patognomonik değildirler. MS tanısında MRG'nin sensitivitesi %90, spesifitesi ise %70-80'dir (27).

2.10. Ayırıcı Tanı ve MS Varyantları

MS tanı kriterleri erken tanıyla kesin tanı arasındaki dengeyi sağlayacak şekilde dizayn edilmiştir. Bu kriterlerin esas olarak tipik MS hastalarından elde edilen bilgilere dayandığı unutulmamalıdır. Özelleşmiş MS kliniklerinde bile yanlış tanı oranı %10'a ulaşır (64). MS ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar ataklı gidiş veya progresif seyir göstermelerine göre aşağıdaki gibi gruplandırılabilir (63, 64, 65):

A. Klinikte ataklar ve iyileşmelerle seyreden MS benzeri klinik tablolar gösteren hastalıklar

- 1) Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)
- 2) Antifosfolipid antikor sendromu
- 3) Sistemik lupus eritematosus (SLE)
- 4) Behçet hastalığı
- 5) Sjogren sendromu
- 6) Santral sinir sistemi vaskülit
- 7) Serebrovasküler hastalıklar
- 8) CADASIL (serebral otozomal dominant arteriopati, subkortikal enfarkt, lökoensefalopati)
- 9) Sarkoidoz
- 10) İnfeksiyon hastalıkları:

Lyme hastalığı, sfiliz, HIV, progresif multifokal lökoensefalopati, Whipple hastalığı, SSPE (subakut sklerozan panensefalit), nörobruselloz

- 11) Primer serebral lenfoma
- 12) Mitokondrial hastalık
- 13) Fabry hastalığı
- 14) Myastenia gravis

- 15) Komplike migren
- 16) Migratör duyuşal nöropati
- 17) Konversiyon bozukluğu
- 18) Kronik yorgunluk sendromu

B. Progresif seyir izleyen MS benzeri klinik tablolar gösteren hastalıklar

- 1) Herediter ataksiler ve paraplejiler
- 2) Lökodistrofiler
- 3) Vitamin B12 eksikliği
- 4) Multipl sistem atrofi
- 5) Paraneoplastik sendrom
- 6) Omurilik kompresyonları
- 7) Spinal dural arteriovenöz malformasyonlar
- 8) Tropikal spastik parapleji (HTLV-1 myeliti)
- 9) Santral pontin myelinolizis
- 10) Wilson hastalığı (Hepatolitiküler dejenerasyon)
- 11) Progresif multifokal lökoensefalopati
- 12) Vaskülit
- 13) Radyasyon injurisi
- 14) Serebrovasküler hastalıklar

C. Multipl skleroz varyantları

MS'in çeşitli varyantları vardır. Progresif hastalığa ilerleyen relaps-remisyonlarla seyreden hastalığın tipik formu "*Charcot varyantı*" olarak adlandırılır. Bu sık görülen formdan farklı olan "*kronik progresif MS varyantı*" nda klinik seyir başlangıçtan itibaren neredeyse sürekli olarak progresyon gösterir, ekzaserbasyonlar olmaz. Tüm MS olgularının %10'unu teşkil eder ve nisbeten daha yaşlı erkeklerde görülür (50). Hastalık sıklıkla kronik asimetrik spastik paraparezi şeklinde prezente olur (36). Beyin MRG'de lezyon ya çok azdır ya da yoktur, esas olarak omurilik sendromu olarak görülür. Ama nadir olmayarak VEP ile gösterilen optik nöropati tespit edilir. Charcot varyantına kıyasla daha az immün enflamatuvar bileşen varlığı sergiler. Bununla birlikte OKB hastaların yarısından fazlasında müsbettir. Tipik MS'e kıyasla tedaviye cevap zayıf olup

amansız bir seyir sergiler (50). Akut MS olarak da bilinen “*Marburg varyantı*”, klinik olarak hızlı progresyon gösterir. Serebral, beyin sapı ve spinal bulguların bir kombinasyonu birkaç hafta içinde ilerleyerek, hastada uyanıklılık kusuruna yol açabilir, koma ve deserebre postür gelişebilir. Herhangi bir remisyon görülmezsizin birkaç hafta ile birkaç ay içinde ölümlerle sonlanabilir. Tipik MS’ten farklı olarak çok büyük akut MS plakları vardır, plakların çoğu aynı yaşadadır ve pek çok perivenöz demiyelinasyon zonu konfluens gösterir. “*Nöromiyelitis Optica (Devic hastalığı) varyantında*” optik sinirlerin ve omuriliğin eşzamanlı veya hemen birbiri ardından tutulumu söz konusudur. (36). NMO-IgG nöromiyelitis optika olgularının yarısında bulunan ve MS hastalarında bulunmayan bir belirteçtir. Beyin sapı ve serebellumda kapillerlere karşı gelişen bir antikordur; bu da Devic sürecinin hümmoral bir hastalık olduğunu, MS gibi hüccresel bir hastalık olmadığını düşündürmektedir (36, 66). Son zamanlarda MS’ten ayrı bir antite olduğu düşünülmektedir (50). Bir diğer MS varyantı “*Schilder’in Diffüz Serebral Sklerozu*”dur. Burada tek bir geniş odak veya birkaç odak halinde görülen masif demiyelinasyon vardır, asimetrik yerleşimli bu alanlar bir lobu hatta bütün bir hemisferi içine alır, tipik olarak korpus kallozumdan öbür hemisfere yayılım gösterir. Çocuklukta ve adolesan çağda erişkin döneme göre daha sık görülür (36). Çocukluk çağının fulminan MS’i olarak kabul edilir (50). *Balo’nun Konsantrik Sklerozu* da primer olarak çocuklarda görülür. Seyir sıklıkla tipik MS’tekine benzer fakat lezyonların patolojisi çok farklıdır. Lezyonlar soğan zarına benzer. Konsantrik enflamasyon ve demiyelinasyon halkaları ile miyelinin korunmuş olduğu alanların iç içe bulunmaktadır (50,65). Kitle etkisi ve çevresel ödemi olan büyük MS plakları ile karakterize olan olgular ayrı bir grup olarak ele alınmakta ve “*Tümeaktif MS*” olarak adlandırılmaktadırlar. Bu olguların tümörler ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (65).

2.11. Tedavi

2.11.1. MS’te Atak Tedavisi

a) **Kortikosteroidler:** Akut ataklar kortikosteroidler ile tedavi edilirler. Akut atağın tedavi endikasyonu fonksiyonel kayıp ve eşlik eden objektif nörolojik bir bulgunun olmasıdır. Bu sebeple hafif duysal ataklar tedavi gerektirmez (40).

b) Plazmaferez: Kortikosteroide cevap vermeyen ataklarda plazmaferez denenebilir.

c) İntravenöz immünglobülin (IVIG)

Hamilelikte atak tedavisi: Hamile MS hastalarında atak tedavisine yönelik çalışma yoktur, ancak ciddi ataklar için genellikle kısa dönem steroidlerin güvenli olduğu düşünülür. Bununla beraber ilk trimesterde tedaviden kaçınılması tavsiye edilir (67).

2.11.2. MS'te İmmünmodülatuar Tedavi

İmmünmodülatuar tedaviler hastalığın progresyonunu yavaşlatan, özür lülüğü geciktiren tedavilerdir (68). MS tedavisinde hastalık modifiye edici olarak onaylanan ilk ajan *interferon (IFN) beta 1b*'dir (40). Diğer bir interferon ise Çin hamsterinin yumurtalık hücrelerinden doku kültürü teknolojisi ile üretilen *interferon beta 1a*'dır; bu insan interferonu ile birebir aynı yapısal özelliğe sahiptir (68). Bir diğer immünmodülatuar ilaç *Glatiramer asetat (GA) (eski adıyla kopolimer I)* doğal 4 aminoasidin (L-glutamik asit, L-alanin, L-tirozin, L-lizin) sentetik asetat tuzlarından oluşan bir polipeptittir; immünomodülatuar ve nöroprotektif etkileri vasıtasıyla hastalığı süprese eder ya da hastalık seyrini modifiye eder (68-70).

İnterferon betalar ve glatiramer asetat RRMS'te hastalık seyrini değiştirici ilk basamak tedavi olarak kabul görmüşlerdir. Klinik olarak kesin MS tanısı konmuş bir hastaya bu ajanlardan herhangi birisi ile tedaviye başlanabilir (68). İlk basamak immünmodülatuar tedaviler (IFN betalar ve GA) halen atakları devam eden sekonder progresif MS hastaları ve klinik olarak kesin MS geliştirme riski yüksek olan olgular (klinik izole sendromlar) için de tavsiye edilmektedir (2, 68, 71-74). Tek atak geçirmiş yüksek riskli olgularda kullanımın yararlı olabileceğine dair tavsiyeler kontrollü çalışmalara dayanmaktadır (2, 68, 71-76). Ataksız seyreden sekonder progresif MS ve primer progresif MS olgularında IFN'lerin ve GA'nın faydalı olduklarına dair yeterli delil bulunamadığından bu gruptaki hastalara immunomodülatuar tedavilerin verilmesi tavsiye edilmez. Yine demiyelinizan hastalık spektrumu içinde yer alan nöromiyelitis optikada da immunomodülatuar tedavilerin yararı gösterilememiştir. Bu sebeple bir

hastaya immunomodülatuar tedavi başlamadan önce tanının doğruluğundan ve hastalık alt grupları içinde doğru kategorizasyonundan emin olunmalıdır (2, 68, 73, 74, 77, 78). Relapsla giden MS formları için onay alan bir diğer immünmodülatuar ilaç *Natalizumab* (*Tysabri*) bir monoklonal antikordur; hedefi lökosit yüzeyindeki bir adezyon molekülü olan alfa 4 integrindir (79). Günümüzde natalizumab diğer immünmodülatuar tedaviler ile hastalık aktivitesi durdurulamayan ya da daha başlangıçta hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda monoterapi olarak onay almıştır (80). En son çıkan, üstelik oral tablet formu sebebiyle oldukça ilgi çekici bir ilaç olan *FTY720* (*Fingolimod*) lenfatik organlardan lenfosit çıkışını ve enflamasyon alanına göçünü engeller (81). RRMS'li hastalarda yapılan çalışmalar MR parametreleri ve atak sıklığı üzerine olumlu etkilerini ortaya koymuştur (82).

2.11.3. MS'te İmmünsüpresif Tedavi

İmmünsüpresif ilaçlar, immünmodülatuar tedavilere yeterli cevap alınamayan olgularda, atakların sık olduğu RRMS'de, progresif relapsla giden MS'te (PRMS) ve SPMS'de kullanılmaktadır. İmmünsüpresif tedavi seçenekleri haftada 1 kez uygulanan düşük doz *methotrexate* (7,5-15 mg), 1-3 ayda bir uygulanan *mitoxantrone* (1 keredede 12 mg/metrekaire), *azathioprine* (150-200 mg/gün) veya peryodik pulse *cyclophosphamide* tedavileridir (2).

2.11.4. MS'te Semptomatik Tedavi

MS'li hastalar hastalığın erken veya ileri dönemlerinde, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmelerini güçleştiren spastisite, yorgunluk, depresyon, mesane ve bağırsak disfonksiyonu, cinsel işlev bozukluğu, ağrı, paroksizmal semptomlar, tremor, vertigo ve kognitif işlev bozukluğu gibi bir dizi semptomla baş etmek zorunda kalabilirler. Yaşam kalitesini arttırmak için bu semptomların giderilmesi önem arz eder (83).

2.12. Prognoz

Kişisel farklılıklar olmakla birlikte prognoz üzerine etkili değişik faktörler tanımlanmıştır (40):

Cinsiyet: MS, kadınlarda erkeklere göre daha iyi seyreder.

Başlangıç yaşı: Erken başlangıç yaşının prognoz üzerine etkisi olumlu iken, geç yaşın etkisi biraz daha kötüdür. Değişik yaş gruplarında hastalığın seyri değişkendir; relaps ve remisyonla giden form gençlerde progresif form ise yaşlılarda daha sıktır. Benzer paternde hastalığı olanlarda prognozun yaşa bağlı farklılık gösterip göstermediği hakkında yeterli veri yoktur.

Hastalığın başlangıç şekli: Relapsla giden formun prognozu progresif hastalıktan daha iyidir. Erken dönemde relaps sayısı yüksek olanlarda EDSS skorunun 6'ya ulaşma süresi daha kısadır.

Başlangıçtaki yakınmalar: İlk yakınmaların duysal sistem ya da kranial sinir disfonksiyonuna bağlı olması, özellikle oprik nörit ile başlangıç iyi prognostik işaret olarak kabul görmüş, pramidal, beyin sapı ve serebellar belirtilerin varlığı ise kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

2.13. MS'de Özürlülüğün Değerlendirilmesi

SSS'nin progresif bir hastalığı olan MS dinamik bir sürece sahiptir. Hastalığın gidişatı boyunca özürlülüğün değerlendirilmesi kilit öneme sahiptir; bilhassa tedavi kararını belirlemede çok önemlidir. Hastalığın fiziksel, ruhsal, kognitif ve sosyal yönleri düşünüldüğünde özürlülüğün değerlendirilmesi oldukça karmaşık bir hal alır. Bu amaçla pek çok ölçek geliştirilmiş olsa da MS hastalarının değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılanı *Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale-EDSS)* dir (84). İlk kez 1955 yılında Kurtzke tarafından Disability Status Scale (DSS) olarak sunulmuş, 1983 yılında tekrar düzenlenerek EDSS olarak kullanıma girmiştir (85). EDSS puanı, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik muayene temel alınarak elde edilir. 0,5 aralıklı 20 basamaktan oluşan bu ölçekte, basamaklardan 0, normal

nörolojik muayeneyi; 10, MS'e bağılı ölümü ifade eder. 0'dan sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0,5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir. EDSS puanı 1.0-4.0 arası fonksiyonel sistemlerin (FS) muayenesine dayanır. Piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, görsel, bağırsak-mesane, mental ve diğere FS olmak üzere 7 FS vardır. EDSS 4.0-8.0 puan arasında ambulasyon durumunu gösterir. 6.0 puandan itibaren hastanın destek ihtiyacını göstermektedir. 6.0, hastanın tek taraflı desteğe; 6.5 ise iki taraflı desteğe ihtiyaç olduğunu gösterir. 7.0'dan itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur. Ancak bu skalanın bazı handikapları vardır (84):

1. Düşük EDSS puanlarının hesaplanmasında temel alınan FS'lerin değerlendirilmesi öznelidir.
2. Orta değerdeki puanlarda EDSS bir ambulasyon indeksi gibidir.
3. Yüksek puanlarda EDSS basamakları farkları belirlemede yetersiz olacak biçimde çok geniştir.
4. Herhangi bir puan düzeyinde MS için çok önemli bir özürllülük sebebi olan kognitif işlevlerin değerlendirilmesinden uzak bir ölçektir.
5. EDSS, 4.0-6.5 puanlar arasında üst ekstremite işlevlerinin değerlendirilmesine duysarsızdır.

EDSS (85) klavuzu Ek-1'de sunulmuştur.

2.14. MS'de Manyetik Rezonans Görüntüleme

SSS'deki MS lezyonlarının belirlenmesinde MRG en sensitif test olarak ön plana çıkmaktadır (17). MS'in patolojik markeri SSS içinde zamanda ve mekanda yayılım gösteren "MS plağı" olarak adlandırılan demiyelinizan lezyonlardır. MS'in patolojisi ve patofizyolojisi hakkında bildiklerimiz gelişen MR teknikleriyle birlikte artmaktadır. Konvansiyonel MR teknikleriyle normal olarak görüntülenen normal görünümlü beyaz cevher (NGBC) ve normal görünümlü gri cevherin (NGGC) hakikatte normal olmaktan uzak olduğu, hastalığın erken evrelerinde bile beyin ve spinal kord atrofisinin geliştiğı, nörolojik bozukluk gelişmeden önce adaptif kortikal reorganizasyonun vuku bulunduğu yeni geliştirilen nonkonvansiyonel MR teknikleriyle ortaya konmuştur (86).

MRG'de bir eksternal manyetik alana maruz bırakılan kişinin dokularındaki protonlar eksternal magnete paralel ya da antiparalel olarak dizilirler. Uygulanan radyofrekans (RF) pulse protonların oryantasyonu değiştirir. RF pulse kesildiğinde protonlar başlangıç noktalarına relakse olurlar. Taranan dokuya bağlı olarak değişen bu relaksasyon fazının karakteristikleri ölçülür ve MR imajlarını elde etmek için kullanılabilir (87). İmajlardaki kontrast esas olarak relaksasyon zamanlarındaki (T1, manyetik alan doğrultusundaki manyetizasyonun geri dönüşü için geçen süre yani longitudinal relaksasyon zamanı; T2, manyetik alana dik plandaki manyetizasyonun geri dönüşü için geçen süre yani transvers relaksasyon zamanıdır) dokuya spesifik farklılıklardan elde edilir (88).

Konvansiyonel MRG teknikleri, T2 ağırlıklı görüntüleme, proton dansitesi ağırlıklı görüntüleme (PD), FLAIR görüntüleme, standart T1 ağırlıklı görüntüleme ve kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülemeleri ihtiva eder (86).

T2 relaksasyon zamanında uzamaya yol açan patolojiler T2 ağırlıklı imajlarda hiperintens olarak görülür. İnflamatuvar ödem veya doku destrüksiyonunda (su hacminde artış vardır bu da makromoleküllerin birbiri ile etkileşiminde azalmaya sebep olur) ve beyin beyaz cevherindeki glioziste T2 relaksasyon zamanı uzayacaktır. Bu sebeplerle MS lezyonları hastalığın hem erken hem de geç evrelerinde T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintensiteler (erken evrede inflamasyona, geç evrede gliozise bağlı olarak T2 relaksasyon zamanı uzamıştır). Bu lezyonların karakteristik gelişim evreleri vardır; yeni ortaya çıkan bir lezyon maksimum büyüklüğüne yaklaşık 4 haftada ulaşır, müteakip 6-8 hafta zarfında küçülmekle birlikte doku hasarının bir işareti olarak T2 ağırlıklı imajlarda görüntülenmeye devam eder. Bu sebeple T2 ağırlıklı imajlarda ölçülen total lezyon volümü MS'deki hastalık yükünün bir ölçümü olarak sıklıkla kullanılır. Dahası zaman içinde lezyon sayı ve volümündeki değişiklikler hastalık aktivitesinin ve tedaviye cevabın bir indikatörü olarak da kullanılabilir (86). T2 ağırlıklı görüntüleme anormallikleri ile histolojik incelemelerle ortaya konan anormal bulgular arasında güçlü bir ilişki vardır (89, 90). Ancak herhangi bir zamandaki klinik özüllülük ile total serebral T2 ağırlıklı lezyon yükü arasında sadece ılımlı bir korelasyon söz konusudur (91, 92). Yine de T2 ağırlıklı lezyonlar, gelecekte klinik olarak kesin MS geliştirme risk tayini için bilhassa uzun dönemde güçlü prediktif değere sahiptir. T2 ağırlıklı lezyon

yükü ile eşzamanlı klinik özürllülük arasındaki sadece ılımlı bir korelasyon olması birkaç faktör ile izah edilebilir (86):

1. T2 ağırlıklı anormalliklerin patolojik olarak spesifitesi yoktur.
2. Nörolojik özürllülüğün kantitatif olarak belirtilmesinde güçlükler vardır; primer olarak ambulatuvar kapasiteyi ölçen EDSS'nin kapsamı sınırlıdır.
3. Lezyon ile fonksiyonel sistemdeki özürllülük arasındaki korelasyon lezyonun lokasyonuna göre farklılık arzeder (mesela sensorimotor disfonksiyon sadece zayıf olarak serebral lezyon yükü ile ilişkili iken, spinal kord lezyonundan kaynaklanması kuvvetle muhtemeldir).
4. Özürllülüğün sorumlu tek patolojik durum sadece bu lezyonlar değildir, bilhassa hastalığın geç evrelerinde nörodejeneratif süreçlerin etkileri daha bariz olabilir.
5. Beynin hasara karşı adaptasyon potansiyeli vardır.
6. Fokal lezyonların diffüz etkileri olabilir.

Serebral T2 ağırlıklı lezyonların lokalizasyonu ile EDSS'de değerlendirilen fonksiyonel bozukluklar arasında direk güçlü bir ilişkiyi göstermek güçtür (93). Ancak olfaktör fonksiyon (94), verbal çalışma belleği (95), devamlı kompleks dikkat ve vizüel fonksiyon (96) gibi bazı spesifik fonksiyonlarla ilişkilendirilmiş, SSS bölgelerine lokalize olmuş, T2 ağırlıklı lezyon yükü ile korele olduğu gösterilmiş spesifik fonksiyonel defisit örnekleri de vardır.

T2 ağırlıklı imajlarda gri cevher hipointensiteleri de görülebilir. Bunlar beyin dejenerasyonun ve patolojik demir birikiminin bir yansımasıdır (97). Bakshi ve ark. yaptıkları çalışmalarda gri cevher T2 hipointensitelerinin klinik durum ve prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (98-100).

T2 ağırlıklı incelemeler MS'teki parankimal değişikliklerin gösterilmesinde, lezyonların T2 relaksasyon zamanları daha uzun olduğundan dolayı, en sensitif yöntem olsa da bu sekanslarda periventriküler veya subkortikal parlak lezyonları BOS'un yüksek sinyal intensitesinden ayırmak zor olabilir. Eğer BOS sinyali daha az alınacak olursa çok daha iyi bir lezyon-BOS kontrastı elde edilebilir. Bu PD görüntüleme ile gerçekleştirilebilir (17). PD, T1 ve T2 ağırlıklı imajlar arasında ara geçiş sekansıdır. PD uzun relaksasyon

kısa eko zamanına sahip olduğu için BOS hipointens lezyonlar ise hiperintens olarak görülür (86).

T1 ağırlıklı imajlar, su proton eksitasyonu gerçekleştirecek ardışık uyarılar için gerekli repetitif zaman miktarını kısaltmak suretiyle elde edilir. BOS'taki ve ekstraselüler ödem yahut strüktürel bütünlüğün kaybıyla ilişkili olarak su yoğunluğu artmış dokulardaki protonların T1 relaksasyon zamanları uzundur. Bu yüzden T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens olarak görülürler. T1 ağırlıklı imajların hem su muhtevsindeki hem de gliosisteki değişikliklere sensitivitesi T2 ağırlıklı imajlara göre daha azdır. Mamafih, akut, enflamatuar lezyonlar fazla miktarda ödemle ilişkili olarak T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens olarak görülebilirler (86). Ne var ki kronik T1 ağırlıklı hipointensiteler T2 ağırlıklı hiperintensitelere nazaran doku destrüksiyonunun çok daha spesifik indikatörüdürler (101-103). T1 ağırlıklı imajlardaki bu hipointens lezyonları tarif etmek için “black hole” terimi kullanılmıştır (104). Ancak, bu terimin genellikle geri dönüşü olmayan doku yıkımıyla bir ilişkiyi ima ettiği göz önüne alındığında, T1 ağırlıklı imajlarda kronik olarak hipointens görüntülenen lezyonlar için kullanılması daha uygundur. İlginçtir ki yeni T2 ağırlıklı lezyonların sadece %30'u kronik black hole (kara delik) lere dönüşür (86,105). Pek tabii ki T1 ağırlıklı sekanslarda hipointensite gösteren lezyonlar T1'de izointens olan lezyonlara göre MS'teki özürlülük ile daha güçlü olarak koreledir (86). Cid ve ark. RRMS'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada T1 ağırlıklı imajlardaki hipointensite ile, hem “BOS tarafından indüklenen nöronal apoptozis” miktarı ile hem de “relapstan kötü iyileşme” arasında ciddi bir ilişkili bulmuşlardır (106).

T1 ağırlıklı sekansların sensitivitesini artırmak için kontrast madde kullanılabilir (87). Bu amaçla gadoliniumun (Gd) şelatlanmış formu enjekte edilir; su ile etkileşime giren Gd onun T1 relaksasyon zamanını kısaltır (107). Normalde gadolinium kan beyin bariyerini (KBB) geçemez. Ancak, bir MS atağı sırasında ortaya çıkan fokal enflamasyon sıklıkla KBB'nin bozulması ile ilişkilidir (108). Gd geçiş miktarı, permeabilededeki artış miktarına, verilen Gd dozuna ve enjeksiyondan sonra MR imajları elde edilene kadar geçen süreye bağlı olarak değişir (109, 110). Daha önce izah edildiği üzere akut inflamatuvar süreç geçicidir. Lezyonlar, konvansiyonel MR teknikleri ile tespit edilebilir hale geldikten 2 ila 6 haftaya kadar kontrast tutmaya

devam ederler (109, 111). Bundan dolayıdır ki kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslar yakın bir zamanda ortaya çıkmış inflamatuvar lezyonları zamansal olarak uzak olanlardan ayırt etmeye yardım eder (112). Gerçekte, MS'deki hastalık aktivitesinin MRG ile değerlendirilmesi sıklıkla T1 ağırlıklı sekanslarda kontrast tutulumu gösteren lezyon sayısına dayanır (86). Kontrast tutan lezyonların çoğunluğu nodülerdir, ancak %25 kadarı yüzük şeklinde kontrast tutulumu gösterir (113). Böyle yüzük şeklinde kontrast tutan lezyonlar daha ciddi klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuş ve onların daha destrüktif bir patolojiyi yansıttığı ileri sürülmüştür (114).

T1 ağırlıklı imajlarda kontrast tutan çoğu lezyon akut enflamasyondan sonra T2 ağırlıklı imajlarda tesbit edilebilir olmaya devam eder. MS'li hastalarda pek çok T2 ağırlıklı lezyon T1 ağırlıklı imajlarda gadolinium tutulumunun ilk değişebilir periyodu ile ilişkilidir. Gadolinium tutan lezyonlar ve T2 ağırlıklı lezyonlar tek bir patolojik sürecin farklı iki evresini temsil eder. Ancak T2 ağırlıklı görüntülerdeki lezyonların bazıları gadolinium tutulumundan bağımsız olarak gelişebileceğini telkin eden bazı deliller vardır. Bunun sebebi ya kontrast tutulumu ile tespit edilemeyen düşük gradeli bir inflamasyonun varlığıdır veyahut inflamasyondan başka mekanizmaların lezyonlardaki progresyondan sorumlu olmasıdır (86). Peki, gadolinium tutulumunun klinik olarak anlamı nedir? MS'li hastaların yaklaşık %50'si her hangi bir zamanda en az 1 gadolinium tutan lezyona sahip olacaktır. Bu klinikoradyolojik olarak bir paradokstur. Çünkü lezyonların büyük bir kısmı klinik manifestasyonlar ile ilişkili değildir. Hakikaten gadolinium tutan lezyonlar klinik relapslardan 10 kat daha sık vuku bulur (86, 115-117). Klinik ekzaserbasyonlar ile yeni kontrast tutan lezyonların ortaya çıkış sıklığı arasında çarpıcı bir fark olmasına rağmen yine de aralarında güçlü bir ilişki vardır (118). Buna ek olarak tek bir skendeki kontrast tutan lezyonların sayısı müteakip relaps hızı için prediktiftir ve hem sonradan kontrastlanan lezyon aktivitesiyle hem de T2 ağırlıklı lezyon yükündeki değişikliklerle koreledir (119). Bir veya daha fazla gadolinium tutan lezyon varlığı klinik olarak kesin MS'e dönüş için prediktif değer taşır (120). Oysa gadolinium tutulumu, EDSS ile ölçülen özürülük veya kümülatif bozukluğun gelişimi için güçlü bir prediktör değildir (118). Bu bulgular, uzun dönem özürülük gelişiminden ve relapsların ortaya çıkışından farklı patolojik mekanizmaların sorumlu olabileceğini iddia eden hipotezlerle uyumludur (86).

FLAIR, BOS sahalarına yakın lezyonların ayırt edilebilmesini sağlayan bir su baskılamalı yöntemdir (17). FLAIR sekansı, BOS sinyalinin bir ters çevrim (inversion recovery) pulsusu ile baskılayan bir sekans olup, lezyonların kontrastını BOS komşuluğundaki alanlarda daha belirgin olmak üzere arttırdığı bilinmektedir (86). İnfratentoryal lezyonları göstermekte daha az sensitif olsa da kortikosubkortikal lezyonların da kontrastını artırır (121,122). FLAIR bilhassa gri cevherdeki lezyonlar için PD veya T2 ağırlıklı imajlara göre daha iyi kontrast sağlar (87). Ancak korteks ve subkortikal beyaz cevher arasındaki kesin anatomik sınırı FLAIR imajlarda belirlemek e güç olabilir bu da lezyonların jukstakortikal, intrakortikal ya da miks beyaz cevher-gri cevher yerleşimli olup olmadığına karar vermekte güçlüklerle yol açar. Bu problemin üstesinden gelmek DIR sekansları ile mümkün olabilmektedir (18).

Şimdiye kadar bahsi geçen konvansiyonel MRG teknikleri, oldukça büyük sensitivite ile MS lezyonlarının görüntülenmesine müsaade etseler de, MS'li hastalardaki doku hasarının derecesini tam olarak karakterize ve kantifiye etmeye muktedir değildirlere. Bu amaçla son zamanlarda bir dizi nonkonvansiyonel MRG tekniği geliştirilmiştir: Manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG), Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG), Proton Magnetik Rezonans Spektroskopisi (H-MRS), fonksiyonel MRG (fMRG) ve DIR.

2.15. Double Inversion Recovery (DIR) ve DIR'in 3D Versiyonu

Kortikal gri cevher değişikliklerinin eşlik ettiği şizofreni, MS, alzheimer, strok, tüberoskleroz ve epilepsiyi içeren pek çok nörolojik hastalıkta gri cevher görüntülenmesi önem arz eder. Fakat neokorteks gibi gri cevherin görüntülenmesi bir problemdir. Neokorteksi görüntüleme girişimleri onun ince kıvrımlı yapısı ve parsiyel volüm etkisi tarafından sınırlanır. Bundan dolayı yüksek rezolüsyonlu, ince kesitli datalar elde edilmelidir. Ancak voxel büyüklüğünü azaltmak sinyal gürültü oranını (signal-to-noise ratio, SNR) azaltır ve bu yüzden elde edilen ile vazgeçilen değerler arasında bir denge sağlanmalıdır. Bir diğer problem parsiyel volüm etkisidir; öyleki her piksel değişik miktarlarda gri cevher, beyaz cevher ve BOS ihtiva eder. Voksel büyüklüğünü azaltmak

keza parsiyel volüm etkisini de azaltabilir. Bu problemlerin üstesinden gelmek için DIR sekansı geliştirilmiştir (123).

DIR sekansı, Redpath ve Smith tarafından 1994'te geliştirilmiştir (15). DIR sekansı, BOS'tan gelen sinyalleri süprese etmek için kullanılan FLAIR sekansına ikinci bir 180 derece RF pulse ilave edilmesi suretiyle elde edilir. Bu T1 relaksasyon zamanları farklı olan iki ayrı dokudan gelen sinyallerin eş zamanlı olarak süprese edilmesine imkan tanır (15, 124). Bu teknik gri cevheri (GC) ayrı tutarak beyaz cevher (BC) ve BOS'u süprese etmek için oldukça uygundur. Mesela bir voxel %50 GC, %25 BC ve %25 BOS'tan gelen sinyalleri ihtiva etmekteyken, BOS ve BC'den karışan sinyallerin uzaklaştırılması neticesinde bu vokselin artık sadece GC'den gelen sinyalleri ihtiva ettiği farzedilebilir. Bu vokselde gelen sinyal intensitesi %100 GC içeren bir vokselin sinyal intensitesiyle karşılaştırıldığında %50 az olacak ancak bu imajda sadece GC sinyali mevcut olacaktır. Bu teknik ile BC'yi ayırarak BOS ve GC'yi ya da BOS'u bırakarak BC ve GC'yi süprese etmek de mümkündür (123). 2 boyutlu (2D) DIR görüntüleme SNR limitasyonu ve kesitlerin birbirine karışması sebebiyle kesit kalınlığı 3 mm ile sınırlıdır. 3D görüntüleme SNR'yi ve rezolüsyonu artırmasına rağmen verilerin toplanma zamanı çok uzun zaman almıştır. Bu sebeple Boulby ve arkadaşları tarafından OIL (optimized interleaved) 3D DIR sekansı geliştirilmiştir (123). 3D DIR beyaz cevher (BC) ve gri cevher (GC) sınırında (miks BC-GC) veya intrakortikal olarak yerleşmiş lezyonların daha iyi tespitine müsaade eder. Öyleki yapılan çalışmalarda 2D DIR da jukstakortikal olarak sınıflandırılmış lezyonlar 3D DIR imajlarda tekrar değerlendirildiğinde bunların bir kısmı kortikal veya miks BC-GC olarak tekrar klasifiye edilmiştir (20).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Temmuz 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında daha önce servisimizce McDonald kriterlerine göre MS teşhisi konulan ve tarafımızdan takip edilen ya da ardı sıra Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğine yatırılıp ilk defa (de novo) MS olarak teşhis edilen toplam 34 hastada (20 kadın, 14 erkek) gerçekleştirildi.

Her hastanın ayrıntılı nörolojik muayenesi yapıldı. Hastalar kurumlaşmış diagnostik ve klinik kriterler temelinde üç gruba ayrıldı (54, 125, 126): RRMS, PPMS, SPMS. RRMS'li hastalardan 3 aydır remisyonda olanların konvansiyonel kranial ve servikal MRG ve DIR görüntüleri çekildi ve eş zamanlı olarak fonksiyonel kapasiteleri EDSS ile belirlendi. Hastalarda klinik olarak ister subjektif ifadeye isterse de objektif gözleme dayansın, en az 24 saat süren nörolojik bozukluğun varlığı yeni bir atak olarak değerlendirildi. Bu hastalar ise atak tedavilerinden sonra taburcu edilip takibe alındılar. Takip sırasında 3 ay içinde yeni atak geçirmeyenler, yani 3 aydır remisyonda olan hastalar çağrılıp ikinci kez servisimize yatırıldı ve bu yatışlarında MRG tetkikleri tekrar yapıldı ve eş zamanlı EDSS skorları belirlendi. PPMS ve SPMS'li hastalar ise teşhislerini takip eden 3. ayın sonunda nörolojik ve radyolojik olarak tekrar tetkik edildiler.

Hastaların bütün MR sekansları 1,5 T süper iletken magnet (Philips achieve) MRG cihazında 8-16 kanallı standart kafa sargısı ile gerçekleştirildi. Konvansiyonel MRG protokolü dahilinde transvers T2-ağırlıklı (TR: 5291 msn, TE: 110 msn, matriks: 300x212, NEX: 2, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit aralığı: 1 mm, çekim süresi: 1.10 dk.), FLAIR (TR: +1000 msn, TE: 120 msn, TI: 2000 msn matriks: 264x149, NEX: 2, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit aralığı: 1 mm, çekim süresi: 1.30 dk) sekansları elde edildi. 3D DIR görüntüleri ise şu teknik özelliklerle elde edildi: TR: 8000 msn, TE: 254 msn, TI: 3100, matriks: 208x206, kesit kalınlığı:0.6 mm, çekim süresi 12 dk. Elde edilen sekansların radyolojik değerlendirmeleri hastaların klinik bulgularından ve paraklinik testlerin sonuçlarından habersiz biri nöroradyolog biri nörolog iki hekim tarafından yapıldı. Bütün T2, FLAIR ve DIR imajlarında hiperintens sinyaller lezyon olarak

yorumlandı. Ancak sinüslerden ya da büyük damarlardan kaynaklanan ya da ekstrakortikal şerit tarzında uzanan hiperintens sinyaller lezyon olarak değil artefakt olarak değerlendirildi. Tespit edilen lezyonlar kortikal, jukstakortikal, derin beyaz cevher, derin gri cevher, miks beyaz cevher-gri cevher, periventriküler beyaz cevher, infratentoryal olmak üzere 7 anatomik bölgeye ayrıldı ve lezyon sayısı her bölgeye göre belirlendi. Ayrıca her hastanın T2 spinal görüntüleri elde edildi. Değerlendirme lezyon sayısı sayılarak değil lezyon “var” veya “yok” olarak yapıldı.

Öncelikle kesikli ve sürekli değerlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Veri analizi yapılırken iki grup olan değişkenlerin sürekli değişkenlerinden kendi birimi cinsinden aldığı değerler karşılaştırılırken parametrik test ön şartlarını sağlayan verilere bağımsız 2 grup t testi, parametrik test ön şartlarını sağlamayan verilere ise Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Üç grup veya daha fazla grubu olan değişkenlerin sürekli değişkenlerinden kendi birimi cinsinden aldığı değerler karşılaştırılırken parametrik test ön şartlarını sağlayan verilere bağımsız tekyönlü varyans analizi, parametrik test ön şartlarını sağlamayan verilere ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Tek yönlü varyans analizi sonucunda anlamlı bulunan değişkenlerin karşılaştırılmasında çoklu karşılaştırmalardan Tukey testi, Kruskal wallis testi sonucunda ise Dunn testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplar analiz edilirken sürekli değişkenlerinden kendi birimi cinsinden aldığı değerler karşılaştırılırken parametrik test ön şartlarını sağlayan verilere tekrarlanan ölçümler varyans analizi, parametrik test ön şartlarını sağlamayan verilere ise Friedman testi kullanılmıştır. Ölçülen iki sürekli değişken için parametrik önşartları sağlamadığı için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Yukarıda bahsedilen tüm parametrik testler normallik önşartı, varyansların homojenliği gibi ön şartları sağladıkları yapılan analizler sonucunda test edildikten sonra analizler uygulanmıştır. İstatistik anlamlılık sınırı $p=0.05$ olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for social science) for Windows 15.0 programı ile yapıldı.

Çalışmamız için hastanemiz etik kurulundan onay, hastaların herbirinden ise “bilgilendirilmiş olur” alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın 20'si (%58.8) kadın ve 14'ü (%41.2) erkek olup yaş ortalamaları 38 ± 20 yıl idi. Kadınların yaş aralığı 18-49 yıl, erkeklerin ise 20-58 yıl idi. MS hastalarının 30'u (%88.2) RRMS (erkek/ kadın = 11/ 19), 2'si (%5.88) SPMS (erkek/ kadın = 1/ 1), 2'si (%5.88) PPMS (erkek/ kadın = 2/ 0) idi. Otuzdört MS hastasının 22'sinde (%64.7), 14 erkek hastanın 9'unda (%64), 20 kadın hastanın 13'ünde (%65) spinal lezyon vardı. Spinal lezyon "varlığı" bakımından kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,762$). MS'li hastaların EDSS skorları 0-7.5 arasında değişiyordu. En yüksek EDSS skorlarına PPMS'li ve SPMS'li hastalar sahip idi (4-7.5). MS'li hastaların bazı demografik, klinik, radyolojik özellikleri ve EDSS skorları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. MS'li hastaların bazı demografik, klinik, radyolojik özellikleri ve EDSS skoru

<i>Hasta</i>	<i>Yaş</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>MS alt tipi</i>	<i>Spinal lezyon</i>	<i>EDSS skoru</i>
ZGK	22	E	RRMS	yok	1
EG	21	K	RRMS	var	1
ZA	31	K	RRMS	var	1
ŞA	23	K	RRMS	yok	1
KP	26	K	RRMS	var	4
MA	20	K	RRMS	var	1.5
MC	36	K	RRMS	var	0
ÖY	46	E	RRMS	yok	3
ÖA	25	K	RRMS	var	2
BT	28	E	RRMS	var	1
0Y	28	E	RRMS	yok	1.5
AH	18	K	RRMS	var	1
ŞÇ	28	K	RRMS	var	1.5
SK	30	E	RRMS	var	1.5
ZÇ	21	K	RRMS	var	1
NÇ	40	K	RRMS	yok	4
NK	27	K	SPMS	var	7.5
CK	24	K	RRMS	var	1
EO	49	K	RRMS	yok	1
KY	32	E	RRMS	yok	3.5
HT	47	E	RRMS	var	3
NG	25	K	RRMS	yok	2
FK	31	E	RRMS	yok	3
MK	31	E	RRMS	var	2
HÖ	20	E	RRMS	var	3
ÖÜ	48	E	SPMS	var	4
SB	21	K	RRMS	yok	1.5
GÖ	40	K	RRMS	yok	1.5
HB	28	K	RRMS	var	2
MÖ	47	K	RRMS	var	2
NM	41	E	PPMS	var	6
MG	58	E	PPMS	var	6
YT	31	K	RRMS	yok	0
MÖ	45	E	RRMS	var	1

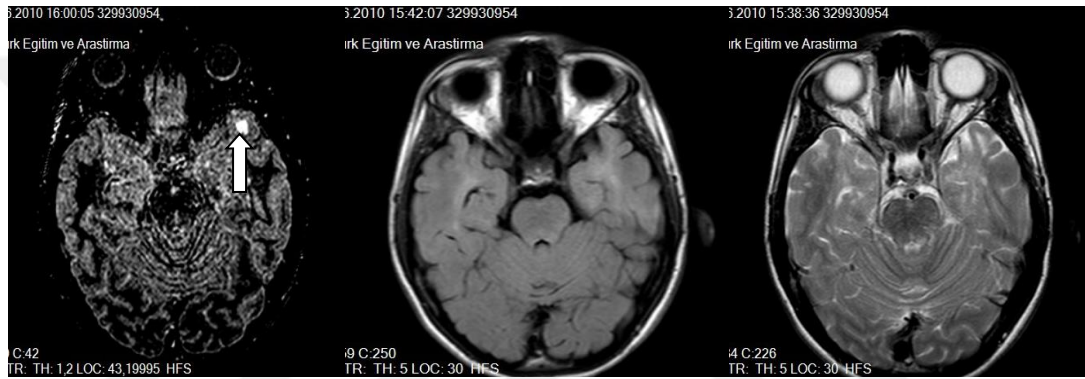
Hastaların T2 görüntülerinde elde edilen total kortikal lezyon sayısı 16, ortalama lezyon sayısı 0.4 ± 0.9 , total jukstakortikal lezyon sayısı 188, ortalama lezyon sayısı 5.5 ± 4.4 , total derin beyaz cevher lezyon sayısı 230, ortalama lezyon sayısı 6.7 ± 5.8 , total derin gri cevher lezyon sayısı 14, ortalama lezyon sayısı 0.4 ± 0.6 , total miks beyaz cevher-gri cevher lezyon sayısı 7, ortalama lezyon sayısı 0.2 ± 0.7 , total periventriküler beyaz cevher lezyon sayısı 482, ortalama lezyon sayısı 14.1 ± 9.5 , total infratentoryal lezyon sayısı 63, ortalama lezyon sayısı 1.8 ± 1.5 idi. Hastaların tüm bölgelerinin total T2 lezyon sayısı 1000, total ortalama lezyon sayısı ise 29.4 ± 15.8 idi. Hastaların FLAIR görüntülerinde elde edilen total kortikal lezyon sayısı 92, ortalama lezyon sayısı 2.7 ± 3.1 , total jukstakortikal lezyon sayısı 321, ortalama lezyon sayısı 9.4 ± 8.8 , total derin beyaz cevher lezyon sayısı 241, ortalama lezyon sayısı 7.0 ± 6.5 , total derin gri cevher lezyon sayısı 11, ortalama lezyon sayısı 0.3 ± 0.4 , total miks beyaz cevher-gri cevher lezyon sayısı 2, ortalama lezyon sayısı 0.1 ± 0.2 , total periventriküler beyaz cevher lezyon sayısı 677, ortalama lezyon sayısı 19.9 ± 12.1 , total infratentoryal lezyon sayısı 25, ortalama lezyon sayısı 0.7 ± 0.8 idi. Hastaların tüm bölgelerinin total FLAIR lezyon sayısı 1369, total ortalama lezyon sayısı ise 40.2 ± 24.8 idi. Hastaların DIR görüntülerinde elde edilen total kortikal lezyon sayısı 345, ortalama lezyon sayısı 10.1 ± 7.4 , total jukstakortikal lezyon sayısı 271, ortalama lezyon sayısı 7.9 ± 6.7 , total derin beyaz cevher lezyon sayısı 176, ortalama lezyon sayısı 5.1 ± 5.1 , total derin gri cevher lezyon sayısı 13, ortalama lezyon sayısı 0.3 ± 0.5 , total miks beyaz cevher-gri cevher lezyon sayısı 57, ortalama lezyon sayısı 1.6 ± 2.0 , total periventriküler beyaz cevher lezyon sayısı 462, ortalama lezyon sayısı 13.5 ± 9.3 , total infratentoryal lezyon sayısı 30, ortalama lezyon sayısı 0.8 ± 1.2 idi. Hastaların tüm bölgelerinin total DIR lezyon sayısı 1354, total ortalama lezyon sayısı ise 39.8 ± 23.7 idi.

Bir hastaya ait MS lezyonlarını gösteren T2, FLAIR ve DIR görüntüleri resim 4.1A-E'de gösterilmiştir.

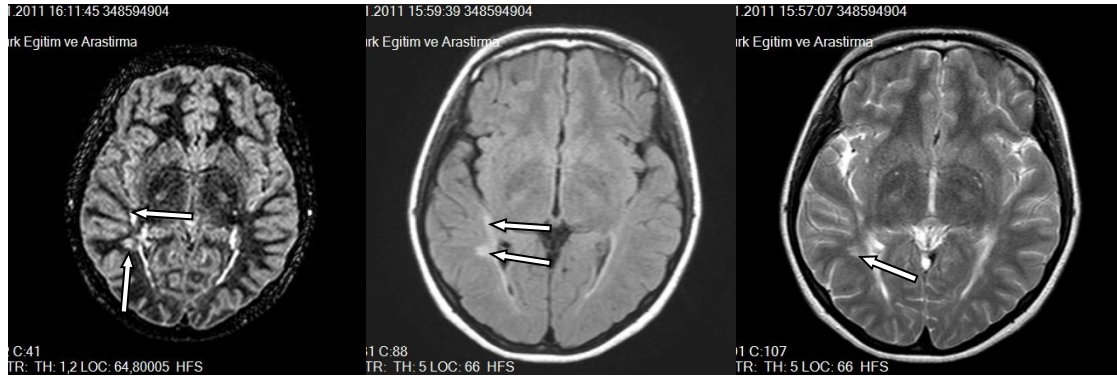
Resim 4.1A-E Bir hastaya ait MS lezyonlarını gösteren T2, FLAIR ve DIR görüntüleri



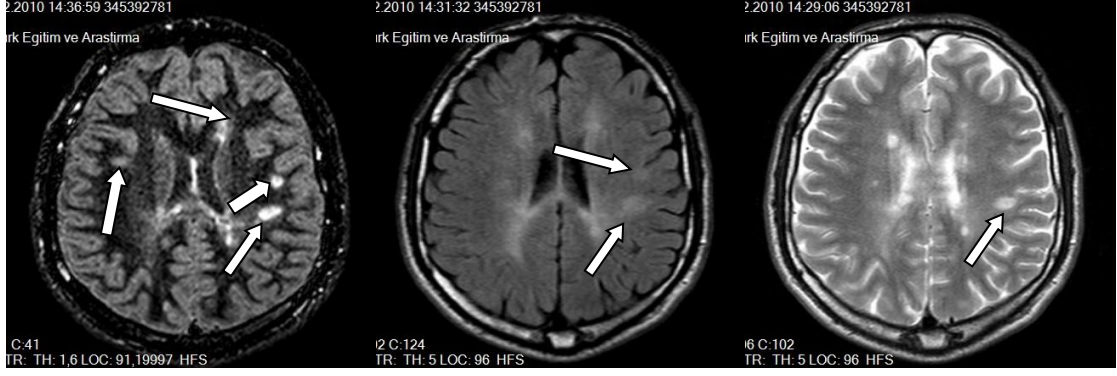
Resim A. DIR ve T2'de görülen FLAIR imajda görülemeyen infratentoryal yerleşimli bir lezyon



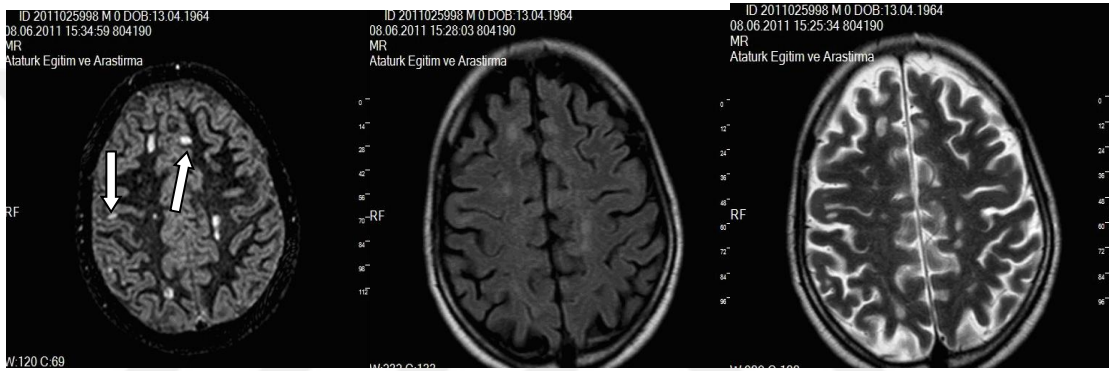
Resim B. DIR'da görülen FLAIR ve T2 imajlarda izlenmeyen miks beyaz cevher-gri cevher yerleşimli bir lezyon



Resim C. Jukstakortikal yerleşmiş iki lezyon DIR ve FLAIR belirgin, bir lezyon ise T2'de



Resim D. DIR'da izlenen 3 jukstakortikal lezyonun ancak ikisi FLAIR'da, biri T2'de görülmekte, periventriküler yerleşimli lezyon ise FLAIR ve T2'de belirgin değildir.



Resim E. Kortikal lezyonlar en belirgin olarak DIR'da görülmekte.

MS'li hastaların T2, FLAIR ve DIR görüntülemelerinde elde edilen 7 anatomik bölgeye göre lezyon ve ortalama lezyon sayıları tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Kortikal bölgede ortalama lezyon sayısı T2'de 0.4 ± 0.9 , FLAIR'da 2.7 ± 3.1 , DIR'da 10.1 ± 7.4 idi. Kortikal bölgede DIR ile belirlenen ortalama lezyon sayısı T2 ve FLAIR ile belirlenen ortalama lezyon sayısından anlamlı olarak fazla idi ($p=0.00$, $p=0.00$, sırasıyla). Jukstakortikal bölgede ortalama lezyon sayısı T2'de 5.5 ± 4.4 , FLAIR'de 9.4 ± 8.8 , DIR'da 7.9 ± 6.7 idi. Jukstakortikal bölgede DIR ile tespit edilen ortalama lezyon sayısı T2 ile tespit edilen ortalama lezyon sayısından anlamlı olarak fazla idi ($p=0.002$). FLAIR ile tespit edilen jukstakortikal ortalama lezyon sayısı DIR ile tespit edilen ortalama lezyon sayısından fazla olmasına rağmen aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.231$). Derin beyaz cevher ortalama lezyon sayısı T2'de 6.7 ± 5.8 , FLAIR'de 7.0 ± 6.5 , DIR'da 5.1 ± 5.1 idi. Derin beyaz cevherde T2 ve FLAIR ile tespit edilen ortalama lezyon sayıları, DIR ile tespit edilen ortalama lezyon sayısından anlamlı olarak fazla idi ($p=0.022$, $p=0.027$, sırasıyla). Derin gri cevher ortalama lezyon sayısı T2'de 0.4 ± 0.6 , FLAIR'de 0.3 ± 0.4 , DIR'da 0.3 ± 0.5 idi. T2 ile DIR, DIR ile FLAIR derin gri cevher ortalama lezyon sayıları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.813$, $p=0.527$, sırasıyla). Miks beyaz cevher-gri cevher ortalama lezyon sayısı T2'de 0.2 ± 0.7 , FLAIR'de 0.1 ± 0.2 , DIR'da 1.6 ± 2.0 idi. Miks beyaz cevher-gri cevherde DIR ile tespit edilen ortalama lezyon sayısı T2 ve FLAIR ile tespit edilen ortalama lezyon sayılarından anlamlı olarak fazla idi. ($p=0.000$, $p=0.000$ sırasıyla). Periventriküler beyaz cevherde ortalama lezyon sayısı T2'de 14.1 ± 9.5 , FLAIR'de 19.9 ± 12.1 , DIR'da 13.5 ± 9.3 idi. Periventriküler beyaz cevherde T2 ile tespit edilen ortalama lezyon sayısı DIR ile tespit edilen ortalama lezyon sayısından fazla idi, ancak aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.398$), FLAIR ile tespit edilen periventriküler beyaz cevher ortalama lezyon sayısı DIR ile tespit edilenden anlamlı olarak fazla idi ($p=0.000$). İnfratentoryal bölge ortalama lezyon sayısı T2'de 1.8 ± 1.5 , FLAIR'de 0.7 ± 0.8 , DIR'da 0.8 ± 1.2 idi. İnfratentoryal bölgede T2 ile tespit edilen ortalama lezyon sayısı DIR ile tespit edilenden anlamlı olarak fazla idi. ($p=0.001$), DIR ile FLAIR infratentoryal ortalama lezyon sayıları arasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p=0.802$). T2 total ortalama lezyon sayısı 29.4 ± 15.8 iken FLAIR total ortalama lezyon sayısı 40.2 ± 24.8 , DIR total ortalama lezyon sayısı ise 39.8 ± 23.7 idi. DIR total ortalama lezyon sayısı ile T2 total ortalama lezyon sayısı arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.126$). FLAIR total ortalama lezyon sayısı ile DIR total ortalama lezyon sayısı arasındaki fark da anlamlı değildi ($p=0.996$). Gruplar arasındaki istatistiksel değerler tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Lezyon lokalizasyonlarına göre T2, FLAIR ve DIR sekansları arasında istatistiksel değerler

	<i>K</i>	<i>JK</i>	<i>DBC</i>	<i>DGC</i>	<i>MBCGC</i>	<i>PVBC</i>	<i>İT</i>	TOTAL
DIR - T2	p=0 ^a	p=0.002 ^a	p=0.022 ^a	p=0.813 ^b	p=0.00 ^a	p=0.398 ^b	p=0.001 ^a	p=0.126 ^b
DIR - FLAIR	p=0.000 ^a	p=0.231 ^b	p=0.027 ^a	p=0.527 ^b	p=0.000 ^a	p=0.000 ^a	p=0.802 ^b	p=0.996 ^b

a: istatistiksel olarak anlamlı, b: istatistiksel olarak anlamsız

RRMS'li hastalarda EDSS skor aralığı 0-4, SPMS'li hastalarda 4-7.5, PPMS'li hastalarda 6-6 arasında değişiyordu. EDSS skoru en kötü olanlar PPMS ve SPMS'li hastalardı. Ancak çalışmaya alınan PPMS ve SPMS hastalarımızın sayısı az idi. Bu alt tiplerin EDSS skorlarının nasıl değiştiğini anlamak için daha fazla sayıda SPMS ve PPMS ihtiva eden çalışmalara ihtiyaç vardır.

T2 ağırlıklı imajlarda kortikal, jukstakortikal, derin beyaz cevher, derin gri cevher, miks beyaz cevher-gri cevher, infratentoryal lezyon sayıları ile EDSS skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (r=0.122, p=0.491; r=0.314, p=0.07; r=0.098, p=0.581; r=-0.092, p=0.603; r=0.166, p=0.348; r=0.134, p=0.45, sırasıyla). Ancak T2 ağırlıklı imajlarda periventriküler beyaz cevher lezyon sayısı ile EDSS skoru arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (r=0.463, p=0.006). FLAIR imajlarda kortikal, jukstakortikal, derin beyaz cevher, derin gri cevher, miks beyaz cevher-gri cevher, periventriküler, infratentoryal lezyon sayısı ile EDSS skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (r=0.035, p=0.842; r=0.164, p=0.353; r=0.083, p=0.641; r=0.02, p=0.912; r=0.078, p=0.662; r=0.273, p=0.119; r=-0.179, p=0.31, sırasıyla). DIR imajlarda kortikal, derin beyaz cevher, derin gri cevher, miks beyaz cevher-gri cevher, infratentoryal lezyon sayısı ile EDSS skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (r=0.044, p=0.806; r=0.092, p=0.605; r=-0.038, p=0.83; r=0.156, p=0.379; r=0.144, p=0.417, sırasıyla). Ancak DIR imajlarda jukstakortikal ve periventriküler beyaz cevher lezyon sayısı ile EDSS skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (r=0.398, p=0.02; r=0.465, p=0.006, sırasıyla). T2 imajlardaki total lezyon sayısı ile EDSS skorları arasında anlamlı bir korelasyon var iken (r=0.383, p=0.025). FLAIR ve DIR imajlardaki total lezyon sayısı ile EDSS skorları arasında

anlamli bir korelasyon yoktur ($r=0.234$, $p=0.182$; $r=0.272$, $p=0.119$, sirasiyla). Her bir sekansta 7 ayri lokalizasyonda sayilan lezyon sayilari ve total lezyon sayilari ile EDSS skorlari arasindaki iliski tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4. Her bir sekansta 7 ayri lokalizasyonda sayilan lezyon sayilari ile EDSS skorlari arasindaki iliski

	K	JK	DBC	DGC	MBCGC	PVBC	IT	TOPLAM
T2-EDSS	$p=0.491^b$ $r=0.122$	$p=0.07^b$ $r=0.314$	$p=0.581^b$ $r=0.098$	$p=0.603^b$ $r=-0.092$	$p=0.348^b$ $r=0.166$	$p=0.006^a$ $r=0.463$	$p=0.45^b$ $r=0.134$	$p=0.025^a$ $r=0.383$
FLAIR-EDSS	$p=0.842^b$ $r=0.035$	$p=0.353^b$ $r=0.164$	$p=0.641^b$ $r=0.083$	$p=0.912$ $r=0.02$	$p=0.662^b$ $r=0.078$	$p=0.119^b$ $r=0.273$	$p=0.31^b$ $r=-0.179$	$p=0.182^b$ $r=0.234$
DIR-EDSS	$p=0.806^b$ $r=0.044$	$p=0.02^a$ $r=0.398$	$p=0.605^b$ $r=0.092$	$p=0.83^b$ $r=-0.038$	$p=0.379^b$ $r=0.156$	$p=0.006^a$ $r=0.465$	$p=0.417^b$ $r=0.144$	$p=0.119^b$ $r=0.272$

a: anlamlı ($p < 0.05$), b: anlamsız ($p > 0.05$)

5. TARTIŞMA

MS, hastalığın seyri sırasında ılımlıdan ağır dereceye kadar farklı özürölülöklere yol açan enflamatuvar demiyelinizan kronik bir hastalıktır. Her ne kadar MS klasik kabulde beyaz cevher hastalığı olarak kabul edilse de günümüzde pek çok klinik ve otopsi çalışmalarından gelen verilerden gri cevher tutuluşunun da söz konusu olduğu anlaşılmıştır. Yani artık MS'i hem beyaz hem de gri cevher hastalığı olarak kabul edebiliriz (3,9,18,127-130). Gerçi gri cevher tutuluşunu, kortikal lezyonların identifiye edilmesini 1916 yılına kadar geriye götürmek mümkündür (5). Hala kortikal lezyonların klinik anlamı, dağılım ve prevalansı, patogenezi ve natürü tam anlaşılamamıştır. MS'de beyaz cevher lezyonu hakkındaki bilgilerimiz MRG'nin kullanıma girmesinden bu yana daha iyi ve büyük oranda artmıştır. Belirli sınırlılıklarına rağmen MRG diagnostik kriterlerle birlikte hastalığı teşhis etmede ve hastalık aktivitesinin monitörize edilmesinde vazgeçilmez bir teknik olmuştur (6). Gri cevher lezyonu, artık hastalığın bir parçası olarak kabul edilmesine rağmen konvansiyonel MR görüntülemelerinde rutin olarak belirlenemez. Bu kısmen kortikal lezyon ve etrafını çevreleyen gri cevher arasındaki zayıf kontrasttan dolayıdır. Esasında normal şartlarda beyaz cevher, gri cevher ve BOS arasında da çok belirgin bir kontrast yoktur. Bu sebeple bu bölgelerin lezyonlarını göstermek için konvansiyonel MRG'de farklı "çekim setleri" kullanılır. Ayrıca bir vokselden gelen bilgide özellikle gri cevher-beyaz cevher, beyaz cevher-BOS bölgelerinde her bölgeye ait birbirinden farklı sinyallerin geleceğı de unutulmamalıdır. Bu da bahsedilen birbirine yakın bölgelerde ya lezyonların gizlenmesine ya görünebilirliklerinin belirgin olmamasına yol açmaktadır. Yani her halükarda MS lezyonlarını daha iyi belirleyebilmek için farklı çekim setlerine sahip MR görüntüleme tekniklerini kullanmamız gerekir (7,17-20). Nitekim T1 ağırlıklı görüntülerde ağır aksonal kayıp, yani "kara delik" gelişmediğı takdirde gri veya beyaz cevherde herhangi bir lezyonun tespit edilemediğı iyi bilinmektedir. T2 ağırlıklı görüntülerde ise lezyonlar hiperintens lezyonlar olarak çok iyi belirlenir ve bu çekim tekniğı beyaz cevherdeki lezyonları göstermede altın standarttır. Ancak yine de infratentoryal bölge lezyonlarını ya da korpus kallozum lezyonlarını daha iyi göstermek için proton ağırlıklı MR görüntülemelerine ihtiyaç vardır (17). Yukarda bahsedilen görüntüleme teknikleri

özellikle BOS beyaz cevher birleşim yerlerindeki lezyonları göstermede yetersiz kalmaktadır. Bunun için de FLAIR tekniği geliştirilmiştir (9,17,131-133). Klinik tecrübeden de biliyoruz ki MS'li hastalarda kognitif fonksiyon bozuklukları, epileptik nöbetler, psikişik bozukluklar gibi kortikal tutuluşa işaret eden bulgular da görülmektedir. Bu da konvansiyonel MRG teknikleriyle (T2, proton, FLAIR) gösterilemeyen ancak varolduğu düşünülen kortikal lezyonlara işaret eder. Her ne kadar kortikal lezyonları, postmortem, in vitro, immünohistolojik çalışmalarla göstermek mümkün olsa da pratikte mümkün değildir. Kortikal lezyonları in vivo gösterme ihtiyacı yeni MR görüntüleme tekniklerinin kullanıma sokulmasını zaruri kılmıştır (5,8,9). Nitekim ülkemizde MS teşhis ve takibinde rutin olarak kullanılsa da 1998'de DIR tekniği kullanıma sokuldu. Bu teknik aynı anda bir vokseldeki beyaz cevher ve BOS sinyallerini süprese ederek sadece gri cevherden gelen sinyalleri değerlendirir.

MS hastalığının seyri hiç veya ılımlı özürüllükle birlikte olabileceği gibi (benign MS) birkaç ay içerisinde ağır özürüllüğe ve ölüme götürebilecek tarzda da olabilir (Marburg formu). Diğer MS alt formlarında seyir ve özürüllük derecesi bu iki uç arasında bir yerde bulunur. Hastalık süreleri aynı olan hastalar arasında birbirinden farklı özürüllük derecelerinin ortaya çıkması yani bazı hastaların özürüllüğü az iken bazı hastaların tekerlekli sandalyeye mahkum olmaları tam iyi anlaşılabilmiş değildir. Farklı özürüllük derecelerinin ortaya çıkışında altta yatan patolojinin yol açtığı lezyon yükü, volüm kaybı ve kortikal atrofi söz konusu olabilir. Farklı derecede lezyon yükü, farklı derecede volüm kaybı, farklı derecede kortikal atrofi elbette farklı derecede özürüllüğe yol açacaktır. Bu parametrelerdeki farklı derecelilik, genetik bir temele ve çevre şartlarına dayanır ve bu şartlar temelinde farklı immünreaksiyon ve inflamatuvar cevap ortaya çıkıyor olabilir. Gri ve beyaz cevherde bu enflamatuvar cevabın farklı olduğu da düşünülmektedir (1,4,10,43,84,134). Nitekim biz bu çalışmamızda henüz ülkemizde yaygın kullanım imkanı bulmamış DIR ile tespit edebileceğimiz gri ve beyaz cevher lezyon yükünü konvansiyonel MR görüntüleme teknikleriyle elde edeceğimiz gri ve beyaz cevher lezyon yükü ile sayısal olarak karşılaştırmayı ve bunların EDSS skorları ile korelasyonunun olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Elbette çalışmamızın önemli bir eksikliği volümetrik çalışma yapamamamızdır. Buna teknik imkanlarımız müsait değildi.

Biz bu çalışmada MS'li hasta beyinlerinin aynı bölgelerinin hem konvansiyonel (T2, FLAIR) hem DIR sekanslarını elde ettik.

Bizim bu çalışmamızda da kullandığımız 3D DIR görüntüler kortikal yerleşimli lezyonları spesifik olarak daha iyi vizualize ederler. İntrakortikal lezyonlar DIR görüntülerde çok daha iyi görünülebilir hale getirilebilirken bu lezyonlar T2 ağırlıklı görüntülerde jukstakortikal lezyonlarla veya parsiyel volüm artefaktlarıyla karıştırılabilir, FLAIR imajlarda ise atlanabilirler. Yani bizim çalışmamızın da gösterdiği gibi 3D DIR sekanslar T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslara göre çok daha fazla sayıda pür intrakortikal lezyon tespit edebilirler. Biz DIR sekanslarda 345 pür intrakortikal lezyon tespit ederken, FLAIR' de bu sayı 92, T2 ağırlıklı görüntülemeye ise 16 idi. DIR ile tespit edilen pür intrakortikal lezyon sayısı FLAIR ve T2 ile elde edilen lezyon sayısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi. Ayrıca yukarıda resim 4.1A-E' de görülebileceği gibi DIR ile tespit edilen intrakortikal lezyonlar FLAIR ve T2 ile belirlenen intrakortikal lezyonlardan daha vizüable (görünebilir) idi; sınırları daha belirgindi. Bu DIR tekniğinin kortikal lezyonları belirlerken aynı anda kortekse komşu BOS' tan ve beyaz cevherden gelen sinyalleri baskılamasından dolayıdır. Bu bize göre çok önemli bir sonuçtur. Zira T2 ağırlıklı sekanslar MS'de lezyon sayısını belirlemede hala altın standarttır. Herhalde bundan sonra hiç olmazsa kortikal lezyonları daha iyi belirlemede ve kortikal lezyonlarla korele olabilecek özüllülüğü ortaya çıkarmada DIR sekanslarının da rutin olarak kullanılması zaruri olacaktır.

Moraal ve ark. (20) yaptıkları bir çalışmada DIR, FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde tespit edilen lezyon yüklerini karşılaştırdılar ve en fazla intrakortikal lezyonun DIR ile tespit edildiğini, hem DIR hem de FLAIR tekniği ile tespit edilen intrakortikal lezyon sayısının T2 ağırlıklı sekanslara göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu, DIR ile FLAIR imajlar arasında ise anlamlı bir fark tespit etmediklerini rapor ettiler. Biz ise DIR ile tespit edilen intrakortikal lezyon sayısını hem FLAIR hem de T2 ile tespit edilenden anlamlı olarak daha fazla bulduk.

Geurts ve ark. (18) tarafından MS'li hastalarda yapılan bir çalışmada DIR sekansları ile tespit edilen intrakortikal lezyon sayısı hem FLAIR'den hem de T2'den daha fazla idi ve kazanç sırasıyla %152 ve %538 idi. Ancak bu araştırmacılar 3D DIR sekansları ile

görüntülenen lezyon sayılarının konvansiyonel MR teknikleri ile görüntülenebilen lezyon sayısından fazla olduğunu rapor etmelerine rağmen görüntülenen intrakortikal lezyon sayısının histopatolojik çalışmalarla belirlenen lezyon sayısından çok düşük olduğunu rapor ettiler. Geurts ve ark. nin rapor ettikleri bulgular bizim bulgularımızla uyumluydu.

Calabrese ve ark. (135) tarafından yapılan 163 RRMS, 101 SPMS ve 116 klinik izole sendromlu toplam 380 hastayı ihtiva eden bir çalışmada DIR sekansı ile intrakortikal lezyonlar araştırıldı. Bu çalışmada intrakortikal lezyonları (İKL) hastaların %58'inde tespit ettiler. İKL, SPMS'li hastalarda klinik izole sendromlu hastalardan ve RRMS'li hastalardan daha fazla idi. İKL'li hastalar yüksek EDSS skoruna sahiptiler. İKL sayısı ile EDSS skoru arasında korelasyon ve erkek cinsiyet arasında anlamlı birliktelik vardı. Bizim çalışmamızda ise sadece jukstakortikal lezyonlarla EDSS skorları arasında anlamlı bir ilişki vardı. Ayrıca bu araştırmacılar gri cevher yani kortikal lezyonların beyaz cevher lezyonlarından farklı enflamatuar özellikler gösterdiklerini ve bu lezyonların daha çabuk rezolüze olduklarını ve aktif remiyelinasyona uğradıklarını ancak zamanla stabil hale geldiklerini iddia ettiler. Ek olarak gri madde hasarının disabilitenin gelişimiyle ilgili olabileceğini ileri sürdüler. Gerçekten de İKL immünohistolojik tetkiklerle postmortem dokularda çok iyi tanınmasına rağmen konvansiyonel MRG sekanslarıyla bunların ancak çok az bir kısmı gösterilebilir. İtrakortikal lezyonları göstermek gerektiğinde DIR sekanslarının da tatbiki unutulmamalıdır. Bu sekans immünohistolojik metodlardan daha az sayıda İKL belirlemesine rağmen DIR'ın sensitivitesi ex vivo çalışmalarla ele alınması muhtemel olmayan bazı meseleleri açıklamaya yardım edebilir.

Moraal ve ark. (20) en fazla jukstakortikal lezyon sayısını T2 ağırlıklı imajlarda en az lezyon sayısını ise DIR imajlarda belirlediklerini rapor ettiler. Ancak sayılar arasında anlamlı bir fark sekanslar için yoktu. Biz ise jukstakortikal yerleşimli lezyonları en çok FLAIR imajlarda tespit ettik ancak DIR ile tespit edilen lezyon sayısı ile arasında anlamlı bir fark yoktu. DIR, T2' ye göre ise anlamlı olarak daha fazla lezyon tespit etmişti.

Geurts ve ark. (18) yaptıkları bir çalışmada en fazla jukstakortikal lezyonu T2' de, en az FLAIR'de tespit ettiklerini bildirdiler. Biz ise en fazla jukstakortikal lezyonu FLAIR ile en az ise T2 ile tespit ettik. Bu bulgularımız Geurts ve ark. bulgularıyla uyumlu değildi.

Wattjes ve ark. (19) yaptıkları bir çalışmada ise jukstakortikal bölgede tespit edilen lezyon sayısı en fazla FLAIR'de iken en az T2 ağırlıklı sekanslarda idi. DIR sekansı ile hem FLAIR hem de T2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştı. Biz çalışmamızda DIR ile 271, FLAIR ile 321, T2 ile 188 lezyon tespit ettik. Sonuçlarımız Wattjes ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzemekle birlikte farklı olarak DIR'ı T2' den anlamlı olarak yüksek bulduk.

Moraal ve ark. (20) DIR, FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde tespit edilen lezyon yükünü karşılaştırdıkları çalışmalarında en fazla miks beyaz cevher-gri cevher lezyonunu DIR ile tespit ettiklerini, miks beyaz cevher-gri cevher lezyon yükünün DIR ile FLAIR arasında farklılık arzetmediğini, ancak bu iki teknikte tespit edilen lezyon yükünün T2 ağırlıklı imajlarla görüntülenebilen lezyon yükünden anlamlı olarak fazla olduğunu rapor ettiler. Bizim çalışmamızda ise DIR ile 57, FLAIR ile 2, T2 ile 7 lezyon tespit edildi. Moraal ve ark. (20) çalışmasına benzer şekilde en fazla lezyonu DIR ile tespit ettik ve lezyon sayısını T2'den anlamlı olarak yüksek bulduk. Ancak bizim FLAIR ile tespit edebildiğimiz lezyon sayısı T2'den de düşüktü.

Geurts ve ark. (18) bir çalışmasında miks beyaz cevher-gri cevher lezyon sayısı en fazla DIR'da, en az T2'de idi. Biz de en fazla miks beyaz cevher-gri cevher lezyonlarını DIR sekansları ile elde ettik; DIR'da tespit ettiğimiz lezyon sayısı hem T2 hem de FLAIR'den anlamlı olarak daha yüksekti..

Wattjes ve ark. (19) çalışmalarında miks beyaz cevher-gri cevher lezyonlarını en fazla DIR'ın en az T2'nin gösterdiğini, ancak hem DIR ile FLAIR hem de DIR ile T2 lezyon sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını rapor ettiler. Bu çalışmaya benzer olarak biz de çalışmamızda en fazla lezyonu DIR ile tespit ettik Ancak bu çalışmadan farklı olarak FLAIR ve T2 sekanslara göre DIR'ın bu üstünlüğü istatistiksel olarak anlamlı idi.

İntrakortikal lezyonlar için artmış sensitivitenin yanı sıra 3D DIR imajların ikinci avantajı miks beyaz cevher-gri cevher, jukstakortikal ve pür intrakortikal lezyonları daha iyi ayırt etmeye muktedir olmasıdır. T2 ağırlıklı MR sensitif bir teknik olsa da onunla bu 3 tip lezyonu ayırmak güç olabilir. Geurts ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada T2 de jukstakortikal bölgeye lokalize edilen lezyonların DIR'da miks beyaz cevher-gri cevher lokasyonunda değerlendirildiği, bunun DIR imajlarda jukstakortikal bölgede sayılan lezyon sayısında azalmayla birlikte olduğu rapor edildi (18). Biz çalışmamızda hem jukstakortikal hem miks beyaz cevher-gri cevher lezyon sayılarını DIR lehine anlamlı olarak yüksek bulduk. Her iki lokasyonda da DIR, T2 imajlara üstünlük sağlamış olsada T2'de bu 3 bölgedeki total lezyonun %89.1'i jukstakortikal, %3.3'ü miks beyaz cevher-gri cevherde iken DIR imajlarda bu oranlar %40.2 ve %8.4 idi. Bu da T2'de jukstakortikal olarak değerlendirilen lezyonların bir kısmının DIR'da miks lezyon kategorisine dönüştüğü bilgisini destekler gözükmektedir. Beyaz cevher ve gri cevher arasındaki kontrast farkı düşük olduğundan dolayı miks beyaz cevher-gri cevher lezyonlarını pür intrakortikal veya jukstakortikal lezyonlardan ayırt etmek zordur. 3D DIR sekansları ile temin edilen kontrastın, kortikal lezyonları birbirinden ayırmada sensitif olabileceği söylenmektedir. DIR'ın bu sensitivitesine rağmen Calabrese ve ark. (135) DIR'ın histopatolojik tetkiklerle tespit edilen kortikal lezyonlardan daha az sayıda kortikal lezyon tespit edebileceğini özellikle subpial lezyonları gözden kaçırabileceğini ve ek olarak DIR sekansının akım artefaktlarından etkilenip lezyonların "görünülebilirliklerini" maskeleyebileceğini rapor ettiler.

Moraal ve ark.(20) yaptıkları bir çalışmada periventriküler beyaz cevher bölgesinde en fazla lezyonu FLAIR imajlarda tespit ettiklerini, FLAIR ile DIR arasında anlamlı fark olmadığını ancak hem DIR hem de FLAIR'in, T2 ağırlıklı imajlardan anlamlı olarak daha fazla lezyonu vizüalize ettiğini rapor ettiler. Biz de periventriküler beyaz cevher lezyon sayısını en çok FLAIR ile tespit ettik, ancak DIR'ın T2'ye üstünlüğü yoktu.

Geurts ve ark. (18) en fazla periventriküler lezyonu DIR ile tespit ettiklerini bildirdiler. Bizim çalışmamızda ise DIR hem FLAIR'den hem de T2'den daha az lezyon gösterdi.

Wattjes ve ark. (19) da periventriküler bölgede en fazla lezyonu DIR ile en az ise T2 ile tespit ettiklerini bildirdiler. DIR ile FLAIR lezyon sayıları arasında farkın olmadığını,

DIR ile T2 lezyon sayıları arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğunu rapor ettiler. Bizim bulgularımız bu çalışma ile uyumlu değildi.

Moraal ve ark. (20) yaptıkları çalışmada derin beyaz cevherde en fazla lezyonu FLAIR ile en az lezyonu ise DIR ile tespit ettiler ve ikisi arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı buldular. Bu bölgede T2 ile DIR arasında ise anlamlı bir fark tespit etmediklerini belirttiler. Biz de derin beyaz cevherde en fazla lezyonu FLAIR ile en az lezyonu ise DIR ile tespit ettik. Moraal ve ark. sonuçlarıyla uyumlu olarak FLAIR ile DIR arasındaki farkı anlamlı bulduk, ancak bu istatistiksel anlamlılık bizim çalışmamızda T2 ve DIR arasında da vardı.

Geurts ve ark.(18) derin beyaz cevher lezyon sayısının en fazla FLAIR’de iken en az T2’de olduğunu rapor ettiler. Biz en az lezyonu DIR ile tespit ettik.

Wattjes ve ark. (19) yaptıkları bir çalışmada tespit edilen derin beyaz cevher lezyon sayısının en fazla FLAIR’de olduğunu, DIR ve T2’deki lezyon sayılarının eşit olduğunu, hem DIR ile FLAIR hem de DIR ile T2 lezyon sayıları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını rapor ettiler. Bu çalışmayla uyumlu olarak biz de en fazla lezyonu FLAIR ile tespit ettik, ancak biz çalışmamızda hem FLAIR hem de T2 ile tespit edilen lezyon sayısını DIR’da tespit edilen lezyon sayısından anlamlı olarak fazla bulduk.

Moraal ve ark. (20) derin gri cevherde DIR, FLAIR ve T2 imajlarda tespit edilen lezyon yükünün bu 3 yöntem arasında farklı olmadığını rapor ettiler. Biz de derin gri cevherde sekanslar arasında anlamlı bir fark bulmadık.

Geurts ve ark. (18) bir çalışmasında DIR sekansları ile tespit edilen derin gri cevher lezyon sayısı hem FLAIR hem de T2 sekanslarında tespit edilenden daha fazla idi. Biz ise bütün sekanslarda benzer sayıda lezyon bulduk.

Moraal ve ark.(20) infratentoryal bölgede DIR, FLAIR ve T2 imajlarda benzer sayıda lezyon tespit ettiler. Geurts ve ark. (18) ise DIR ile infratentoryal bölgede hem T2 hem de FLAIR’den daha fazla lezyon tespit ettiklerini rapor ettiler. Wattjes ve ark. (19) da infratentoryal lezyon sayısını en fazla DIR’da en az FLAIR’de tespit ettiler ve hem DIR

ile FLAIR hem de DIR ile T2 lezyon sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark buldular. Bizim bulgularımız yukarıdaki üç çalışmanın bulguları ile uyumlu değildi. Wattjes ve ark. infratentoryal lezyon yükünün uzun süreli özürüllüğü belirlemek için büyük bir prognostik değere sahip olduğunu ileri sürdüler. DIR sekanslarında kısa eko zamanının lezyonları belirlemede DIR sensitivitesini düşürebileceğine ve DIR sekanslarının akım artefaktlarından etkilenip bazı lezyonların artefakt olarak değerlendirilmesine yol açabileceğine dair raporlar vardır. DIR’da infratentoryal lezyonları belirlemede görülen farklılıklar buna bağlı olabilir.

Moraal ve ark. (20) MS’li hastalarda yaptıkları daha önce de bahsi geçen çalışmalarında DIR, FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde tespit edilen total lezyon yükünü kıyasladıklarını en fazla lezyonu FLAIR’de, en az lezyonu ise T2’de tespit ettiklerini, hem FLAIR ile DIR arasında hem de DIR ile T2 arasında anlamlı fark yok iken, FLAIR ve T2 arasındaki farkı ise anlamlı bulduklarını rapor ettiler.

Geurts ve ark. (18) yaptıkları bir çalışmada DIR sekansları ile tespit edilen total lezyon sayısı hem FLAIR’den hem de T2’den fazla idi.

Wattjes ve ark.(19) ise yaptıkları çalışmada total lezyon sayısının en fazla DIR’da en az T2’de olduğunu, hem DIR ile FLAIR hem de DIR ile T2 lezyon sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu bildirdiler.

Biz total lezyon sayısını en fazla DIR ile FLAIR’de en az lezyon sayısını ise T2 sekanslarında elde ettik. Tespit edilen lezyon sayıları arasında hem DIR ile FLAIR hem de DIR ile T2 arasında anlamlı bir fark bulamadık. Bu bulgu Moraal ve ark.nın yaptığı çalışma ile uyumlu iken Wattjes ve ark.nın sonuçlarıyla uyumlu değildi.

MS’li hastalar zaman içerisinde ılımlıdan ağıra kadar değişen farklı derecelerde özürüllük geliştirirler. Tabi ki bu özürüllük hem mental hem fiziksel özürüllüktür. Aynı hastalık süresinde niçin farklı derecede özürüllük geliştiği hala tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak MS hastalığında özürüllük lezyon yüküne, volüm kaybına, serebral atrofiye bağlı olmalıdır. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz MS’e ait lezyonlar tabi ki altta yatan patolojik değişikliklerin sadece indirek bir morfolojik görüntüsüdür. Histopatolojik çalışmalardan da anlaşıldığı üzere bu indirek morfolojik görüntülerin

yani gerek DIR gerekse nonkonvansiyonel MRG sekanslarıyla elde edilen lezyonların bulunduğu bölgelerin dışında da yaygın bir miyelin ve akson tutuluşu söz konusudur. Dolayısıyla MR görüntüleri ile elde edilen morfolojik değişikliklerin fonksiyonel değişiklikler ile uyumlu olup olmadığını belirlemek zordur. Bu bakımdan bizim çalışmamızda yaptığımız gibi sadece lezyon yükü ile özürülülüğü korele etme çalışmalarının baştan yetersiz olduğunu kabul etmeliyiz.

Özürülülüğün tespitinde pek çok test kullanılsa da EDSS bunlar içerisinde en sık kullanılanıdır. EDSS özürülülüğü tespit etmede faydalıdır ama kendi içinde bazı kısıtlılıkları vardır (84). Günümüzde benign MS'in en sık kabul edilen tanımlaması 3.0 ya da daha düşük EDSS skorunu gerektirir ki bu da tam bir ambulatuar hasta manasına gelir yani benign MS'li hasta EDSS'e göre belirgin fiziksel özürülü değildir, halbuki yapılan pek çok çalışmada benign MS'li hastaların %45'inden fazlasında kognitif özürülülük tespit edilmiştir. Bu da EDSS skorlamasının hastalığın yol açtığı bazı fonksiyonel etkileri hafife aldığını göstermektedir (136). Bir başka kısıtlılık da EDSS'nin üst ekstremitate fonksiyonlarını göz önüne almamasıdır. Bunun da ötesinde uygun yere yerleşmiş birkaç spinal lezyon serebral lezyonlar olmasa bile MS'li hastanın parapleji ile yani 7 skorluk EDSS ile gelmesine yol açar. Nitekim bizim hastalar içerisinde sayısı az da olsa en fazla EDSS skoruna sahip olanlar spinal tutuluşla başlayan PPMS ve SPMS'li hastalar idi, ki bunların MRG'lerinde spinal lezyonları mevcuttu. Bu kısıtlılıklar lezyon yükü ile özürülülük arasında yapılan korelasyon çalışmalarında çelişen bulgulara sebep olabilir.

Neema ve ark. (134) 97 MS hastası ile yaptıkları bir çalışmada derin gri cevherde T2 hipointensitesi ile özürülülük progresyonu arasında anlamlı ilişki bulduklarını oysa konvansiyonel T2 görüntülerde global hiperintens lezyon miktarı ile klinik progresyon arasında anlamlı bir ilişki bulmadıklarını rapor ettiler. Bu data derin gri cevher tutulumunu da ihtiva eden hastalığın nörodejeneratif ve destrüktif yönlerinin özürülülükle, beyaz cevherin inflamasyon ve demiyelinasyonuna nazaran daha yakın ilişkili olduğunu ima eder. T2 hiperintens lezyonlar altta yatan MS patolojisini tarif etmede ve klinikle ilişkili diffüz gizli hastalığı ortaya koymada yetersiz kalmaktadır.

Ciccarelli ve ark.(131) tarafından yapılan bir çalışmada FLAIR ile elde edilen lezyon yükünün T2 ile elde edilen lezyon yükünden %34 daha fazla olduğu ve bunun da EDSS skorları ile ılımlı bir korelasyona yol açtığı ancak bu korelasyonun T2 ve EDSS skorları arasında tespit edilen ılımlı korelasyondan daha fazla olmadığı rapor edildi.

Calabrese ve ark. (135) DIR tekniği ile yaptıkları bir çalışmada intrakortikal lezyon sayısı ile EDSS skorları arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu rapor ettiler. Yine aynı araştırmacılar yaptıkları bir başka çalışmada kortikal lezyon sayısı ve volümünün, takiplerinde klinik kötüleşme gösteren hastalarda göstermeyenlere göre daha yüksek olduğunu, kortikal lezyon volümünün hem EDSS hem de zamanla EDSS değişimi ile korelasyon gösterdiğini rapor ettiler (137).

Yedi anatomik bölgede DIR, FLAIR ve T2 sekansları ile tespit edilen lezyon sayısının EDSS skorları ile ilişkisini de incelediğimiz çalışmamızda, DIR görüntülerde jukstakortikal ve periventriküler beyaz cevher bölgelerinde tespit edilen lezyon sayısı ile EDSS skorları arasında pozitif korelasyon var iken, T2 imajlarda sadece periventriküler beyaz cevher lezyon sayısı ile EDSS skorları arasında bir ilişki vardı, FLAIR sekanslarda ise yedi bölgenin hiçbirinde lezyon sayısı ile EDSS skorları arasında korelasyon bulamadık. Total lezyon sayıları dikkate alındığında sadece total serebral T2 lezyon sayısı ile EDSS skorları arasında anlamlı bir korelasyon tespit ettik. Total DIR lezyon yükü ile EDSS skorları arasında ilişki bulunamaması kanatimize göre, 3D DIR'da tespit edilen lezyonların %51'inin kortikal olması ve primer olarak ambulatuar kapasiteyi ölçen EDSS'nin kortikal fonksiyonları değerlendirmede sınırlı kalmasının bir neticesidir.

Sonuç olarak bu çalışmamızda DIR tekniğinin MS'li hastalarda MS lezyonlarını daha fazla sayıda belirlemede, bu lezyonların görünülebilirliklerini arttırmada, anatomik lokalizasyonlarını daha belirgin hale getirmede, konvansiyonel MR tekniklerinden (T2, FLAIR) daha sensitif olduğunu bulduk. DIR tekniği ile tespit ettiğimiz birkaç anatomik lokalizasyondaki lezyonlar ile EDSS skoru arasında anlamlı bir ilişki bulmamıza rağmen, yine bu teknikle tespit ettiğimiz total lezyon yükü ile EDSS skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık. Bu itibarla DIR tekniği MS'li hastaların lezyonlarını tespit etmede rutin uygulamaya girmelidir ve ayrıca hastanın özür lülüğünü artıran ancak

EDSS skorlarına yansımayan ve sıklıkla göz ardı edilen kognitif kayıpların değerlendirilebileceği pratik test bataryaları geliştirilmelidir.



6. KAYNAKLAR

1. Peterson JW, Trapp BD. Neuropathobiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 107-129.
2. Uludüz D, Saip S, Siva A. Multipl Skleroz'da uzun süreli koruyucu tedaviler. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008; 45: 26-36.
3. Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2003; 62 (7): 723-732.
4. Kutzelnigg A, Lassmann H. Cortical lesions and brain atrophy in MS. *Journal of the Neurological Sciences* 2005; 233: 55-59.
5. Bo L, Geurts JJG, Mork SJ, van der Valk P. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113 (suppl.183): 48-50.
6. Paty DW, Moore GRW. Magnetic Resonance Imaging Changes As Living Pathology In Multiple Sclerosis. In: Paty DW, Ebers GC (Eds) *Multiple Sclerosis*, Arizona, CNS 1997; 328-369.
7. Dolezal O, Dwyer MG, Horakova D, Havrdova E, Minagar A, Balachandran S, et al. Detection of cortical lesions is dependent on choice of slice thickness in patients with multiple sclerosis. *International Review Of Neurobiology* 2007; Vol.79: 475-89.
8. Geurts JJG, Bo L, Pouwels PJW, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F. Cortical Lesions in Multiple Sclerosis: Combined Postmortem MR Imaging and Histopathology. *AJNR Am Neuroradiol* 2005; 26; 572-577.
9. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 17-26.

10. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 77-105.
11. De Coene B, Hajnal JV, Gatehouse P, et al. MRI of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 1555- 1564.
12. Mahmutyazıcıoğlu K, Özdemir H, Savranlar A, Sümer M, ve ark. Temporal lob epilepsisinde “double inversion recovery” sekansı: ön sonuçlar. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2004; 10 (3): 182- 188.
13. Tubridy N, Molyneux PD, Moseley IF, Miller DH. The sensitivity of thin-slice fast spin echo, fast FLAIR and gadolinium-enhanced T1-weighted MRI sequences in detecting new lesion activity in multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246: 1181-1185.
14. Melhem ER, Itoh R. Effect of T1 relaxation time on lesion contrast enhancement in FLAIR MR imaging: a study using computer-generated brain maps. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 537-539.
15. Redpath TW, Smith FW. Use of a double inversion recovery pulse sequence to image selectively grey or white brain matter. *Br J Radiol* 1994; 67: 1258-1263.
16. Turetschek K, Wunderbaldinger P, Bankier AA, et al. Double inversion recovery imaging of the brain: initial experience and comparison with fluid attenuated inversion recovery imaging. *Magn Reson Imaging* 1998; 16: 127-135.
17. Karagöz E. Multipl Skleroz Tanısında Magnetik Rezonans Görüntülemenin Yeri. *T Klin J Med Sci* 2001; 21: 69-76.
18. Geurts JJG, Pouwels PJW, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical Lesions in Multiple Sclerosis: Improved Detection with 3D Double Inversion Recovery MR Imaging. *Radiology* 2005; 236: 254 –260.
19. Wattjes MP, Lutterbey GG, Gieseke J, Träber F, Klotz L, Schmidt S, et al. Double Inversion Recovery Brain Imaging at 3T: Diagnostic Value in the Detection of Multiple Sclerosis Lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 54-59.

20. Moraal B, Roosendaal SD, Pouwels PJW, Vrenken H, Van Schijndel RA, Meier DS, et al. Multi-contrast, isotropic, single-slab 3D MR imaging in multiple sclerosis. *Eur Radiol* 2008; 18: 2311-2320.
21. Saraçođlu M. (ed). *Multipl Skleroz Ders Notları*.1992
22. Ebers GC. Introduction: A Historical Overview. In: Paty DW, Ebers GC (Eds) *Multiple Sclerosis, Arizona, CNS* 1997; 1- 4.
23. Mutlu M, Demir AG. Multipl Skleroz tanısında tarihsel gelişim ve son durum. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008; 45: 1-5.
24. Compston A, Lassmann H, McDonald I. The story of multiple sclerosis. In: Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller DH, Smith KJ, Wekerle H, Confavreux C (Eds). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4. edition, Cambridge, Churchill Livingstone 2005; 1-68.
25. Poser C, Brinar V. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2004; 106: 147-158.
26. Schumacher FA, Beeve GW, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122: 552-68.
27. Yüceyar NA, Kocaman SA. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri. *Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics* 2009; 2 (2): 22-28.
28. Poser C, Paty D, Scheinberg L, McDonald W, David F, Ebers G, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
29. Eraksoy M, Akman-Demir G. Merkezi Sinir Sisteminin Miyelin Hastalıkları. In: Öge AE, Baykan B (Eds) *Nöroloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi*, 2011; 603- 629.
30. Gilroy J. *Basic Neurology*. Karabudak R.(Çev. Ed.) *Temel Nöroloji, Güneş Kitabevi, İstanbul*, 2002; 199-223.

31. Azzimondi G, Stracciari A, Rinaldi R, et al. Multiple sclerosis with very late onset: report of six cases and review of the literature. *Eur Neurol* 1994; 34: 332.
32. Scarano FG, et al. Epidemiology. In: Mc Donald WI, Silberberg DH. (Eds) *Multiple sclerosis*, London, Butterworths 1986; 37-55.
33. Kurtzke JF. Epidemiologic contributions to MS an overview. *Neurology* 1980; 30: 61-79.
34. Kurtzke JF, Bebe GW, Norman JE. Epidemiology of MS in US veterans: 3 Migration and the risc of MS. *Neurology* 1985; 35: 672-678.
35. Kurtzke JF, Bebe GW, Norman JE. Epidemiology of MS in US veterans: I.Race, sex, end geographic distribution. *Neurology* 1979; 29: 1228.
36. Ropper AH, Brown RH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Çeviri Editörü Emre M. Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, 2006; 771-796.
37. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986; 315: 1638.
38. Compston A. Genetic factors in the aetiology of MS. In: McDonald WI, Silberberg DH.(Eds) *Multiple Sclerosis*, London, Butterworths, 1986; 56-73.
39. Olerup O, Hillert J. HLA Class II-associated genetic susceptability in multiple sclerosis. A critical evaluation. *Tissue Antigens* 1991; 38: 1-15.
40. Ludbin FD, Miller AE. Kurne A (çeviri). *Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları*. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenickel GM, Jankovic J (Eds). Tan E, Özdamar SE (çeviri editörleri). *Neurology in Clinical Practice*. İstanbul, Veri Medikal Yayıncılık, 2008; 1583-1614.
41. Hauser SL, Goodin DS. *Multipl Skleroz ve Diğer Demiyelinizan Hastalıklar*. In: Hauser SL (Ed), Çevik M (çeviri). *Harrison Nöroloji*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2009; 405-422.

42. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology. In: Paty DW, Ebers GC (Eds) Multiple Sclerosis, Arizona, CNS 1997; 5-28.
43. Lasamann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain Pathol 2007; 17 (2): 210-218.
44. Moore GRW. Neuropathology and Pathophysiology of the Multiple Sclerosis Lesion. In: Paty DW, Ebers GC (Eds) Multiple Sclerosis, Arizona, CNS 1997; 257- 327.
45. Altıntaş A. Multiple Sklerozun İmmunopatogenezi ve Patolojisi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009; 2 (2): 1-8.
46. Stadelman C, Brück W. Interplay between mechanisms of damage and repair in multiple sclerosis. J Neurol 2008; 255(suppl 1): 12-18.
47. Sabuncu N, Çalışkan E. Miyelinli Liflerin Yapısı ve Fonksiyonu. In: Tunçbay T. (Editör), Multipl Skleroz, İzmir, Ege Üni. Tıp Fak. Yayın Bürosu, 1991-1992; 9-12.
48. Morell P, Quarles RH, Norton WT. Formation, structure and biochemistry of myelin. In: Siegel G, Agranoff B, Albers RW, Molinoff P.(Eds) Basic Neurochemistry, 4.Edition, Newyork, Raven Pres 1989;109-135.
49. Morell P, Norton WT. Myelin. Scientific American 1980; 242: 88.
50. Sadiq SA. Multipl Skleroz. In: Rowland LP (Ed). Baslo B, Gürses C (çev. ed.) Merritt's Neurology, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevi, 2008; 941-962.
51. Altıntaş A, Esen F. Multipl Sklerozun İmmünopatogenezi. Nöropsikiyatri Arşivi 2008; 45 özel sayı:10-4.
52. Zhao C, Fancy SPJ, Kotter MR, et al. Mechanisms of CNS remyelination- the key to therapeutic advances. J of the Neurologic Scientific 2005; 233: 87-91.
53. Paty DW, Ebers GC. Clinical Features. In: Paty DW, Ebers GC (Eds) Multiple Sclerosis, Arizona, CNS 1997; 135-191.

54. Ludbin 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; 46: 907-911.
55. Boz C. Multipl Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(2): 9-14.
56. Anderson D, Cox T. Visual signs and symptoms. In: Paty DW, Ebers GC (Eds) *Multiple Sclerosis*, Arizona, CNS 1997; 229- 256.
57. Tunçbay T, Altıntaş A. Multipl Skleroz'un Klinik Özellikleri. In: Tunçbay T. (Editör), *Multipl Skleroz*, İzmir, Ege Üni. Tıp Fak. Yayın Bürosu, 1991-1992; 23-46.
58. 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; 69: 292–302.
59. Altıntaş A. Multipl Skleroz'un Tanı Kriterleri-Tanı Yöntemleri. In: Tunçbay T. (Editör), *Multipl Skleroz*, İzmir, Ege Üni. Tıp Fak. Yayın Bürosu, 1991-1992; 47-71.
60. Kıyhoğlu N. Multipl Skleroz Tanısında Elektrofizyolojik Yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(2): 58-66.
61. Fraser C, Klistorner A, Graham S, Garrick R, Bilson F, Grigg J. Multifocal visual evoked potential latency analysis: predicting progression to multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63 (6): 847-850.
62. Gil R, Zai L, Neau JP, Jonveaux T, Agbo C, Rosolacci T, et al. Event related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 88(3): 182-187.
63. Karabudak R, Multipl Skleroz Tanısında MR Görüntülemenin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(2): 45-49.

64. Çelik Y, Multipl Sklerozda Ayırıcı Tanı. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009; 2(2): 67-74.
65. Karataş M, Multipl Sklerozda Ayırıcı Tanı. J. Neurol. Sci. [Turk] 2008; 25:(2)# 15; 171-184.
66. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGovern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. Brain 2002; 125:1450.
67. Ünal A, Emre U. Multipl sklerozda atak tedavisi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009; 2(2): 75-78.
68. Efendi H. Multipl Sklerozda Uzun Süreli (İmmünmodülatuar) Tedaviler. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009; 2(2): 81-90.
69. Weber M, Hohlfeld R, Zamvil S. Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis. Neurotherapeutics 2008; 4: 647-653.
70. Khan O, Shen Y, Caon C, Bao F, Ching W, Reznar M, et al. Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2005; 11(6): 646-51.
71. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Ludbin FD, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. 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; 58: 169-78.
72. Haas J, Firzlaff M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone). European Journal of Neurology 2005; 12: 425-31.

73. International Working Group for Treatment Optimization in MS. Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *European Journal of Neurology* 2004; 11: 43-7.
74. Bashir K, Buchwald L, Coyle PK, et al. Optimizing immunomodulatory therapy for MS patients. *International Journal of MS Care* 2002; 4: 3-7.
75. Kieseier BC, Wiendi H, Leussink VI, Stüve O. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255(suppl 6): 15-21.
76. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, Boiko A, Chofflon M, Fazekas F, et al. International Working Group for Treatment Optimization in MS. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 61-71.
77. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics* 2006; 110: 35-56.
78. Freedman MS, Patry DG, Grand'Maison F, Myles ML, Paty DW, Selchen DH on behalf of the Canadian MS Working Group. Treatment optimisation in multiple sclerosis: recommendations from The Canadian Multiple Sclerosis Working Group. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2004; 31: 157-68.
79. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Antialpha 4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005; 64: 1336-42.
80. Yüceyar NA. Multipl Sklerozda Yeni Tedavi Seçenekleri. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(2): 106-14.
81. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, Lesneski MJ, Xu Y, Low C, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organ is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004; 427: 355-60.
82. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124-40.

83. Demirci S. Multipl Sklerozda Semptomatik Tedaviler. Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics 2009; 2(2): 91-96.
84. Özakbaş S. Multipl Sklerozda Özürlülüğün Değerlendirilmesi. Nöropsikiyatri Arşivi 2008; Özel Sayı: 45: 6-9.
85. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-1452.
86. Caramanos Z, Santos AC, Arnold DL. Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy: Insights into the Pathology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. In: McDonald WI, Noseworthy JH. (Eds) Multiple Sclerosis 2. London, Butterworth 2003; 139-167.
87. Arnold DL, Matthews PM. MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. Neurology 2002; 58(suppl 4): S23-S31.
88. Gadian DG. NMR and its Applications to Living Systems, ed. 2. Oxford, UK: Oxford University Press, 1996.
89. Li DK, Zhao G, Paty DW. T2 hyperintensities: findings and significance. Neuroimaging Clin North Am 2000; 10:717-738
90. De Groot CJ, Bergers E, Kamphorst W, et al. Post- mortem MRI-guided sampling of multiple sclerosis brain lesions: increased yield of active demyelinating and (p)reactive lesions. Brain 2001; 124: 1635-1645.
91. Schreiber K, Sorensen PS, Koch-Henriksen N, et al. Correlations of brain MRI parameters to disability in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2001; 104: 24-30.
92. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlations with expanded disability status scale (EDSS). Mult Scler 1999; 5: 283-286.
93. Riahi F, Zijdenbos A, Narayanan S, et al. Improved correlation between scores on the expanded disability status scale and cerebral lesion load in relapsing-remitting

multiple sclerosis: results of the application of new imaging methods. *Brain* 1998; 121: 1305-1312.

94. Zorzon M, Ukmar M, Bragadin LM, et al. Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. *Mult Scler* 2000; 6: 386-690.
95. Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ, et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol* 2001; 58: 115-121.
96. Caruana PA, Davies MB, Weatherby SJ, et al. Correlation of MRI lesions with visual psychophysical deficit in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 1471-1480.
97. Drayer BP, Burger P, Hurwitz B, et al. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: decreased signal in thalamus and putamen. *Ann Neurol* 1987; 22: 546-550.
98. Bakshi R, Dmochowski J, Shaikh ZA, Jacobs L. Gray matter T2 hypointensity is related to plaques and atrophy in the brains of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2001; 185: 19-26.
99. Bakshi R, Shaikh ZA, Janardhan V. MRI T2 shortening ("black T2") in multiple sclerosis: frequency, location, and clinical correlation. *Neuroreport* 2000; 11: 15-21.
100. Bakshi R, Benedict RH, Bermel RA, et al. T2 hypointensity in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2002, 59: 62-68.
101. van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1282-1288.

102. Barkhof F, Karas GB, van Walderveen MA. T1 hypointensities and axonal loss. *Neuroimaging Clin North Am* 2000; 10: 739-752.
103. van Waesberghe JH, Kamphorst W, D Groot CJ, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol* 1999; 46: 747-54.
104. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, et al. Accumulation of hypointense lesions (“black holes”) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1469-1476.
105. van Walderveen MA, Truyen L, van Oosten BW, et al. Development of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance images in multiple sclerosis: relation to inflammatory activity. *Arch Neurol* 1999; 56: 345-351.
106. Cid C, Alcazar A, Regidor I, et al. Neuronal apoptosis induced by cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients correlates with hypointense lesions on T1 magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 2002; 193: 103-109.
107. Rovaris M, Flippi M. Contrast enhancement and the acute lesion in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin North Am* 2000; 10: 705-716.
108. Rubin LL, Staddon JM. The cell biology of the blood-brain barrier. *Annu Rev Neuro Sci* 1999; 22: 11-28.
109. Silver NC, Good CD, Barker GJ, et al. Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis: effect of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging. *Brain* 1997; 120: 1149-1161.
110. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med* 1991; 17: 357-367.

111. Tortorella C, Codella M, Rocca MA, et al. Disease activity in multiple sclerosis studied by weekly triple-dose magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1999; 246: 689-692.
112. Lai M, Hodgson T, Gawne-Cain M, Webb S, et al. A preliminary study into the sensitivity of disease activity detection by serial weekly magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 339-341.
113. He J, Grossman RI, Ge Y, Manon LJ. Enhancing patterns in multiple sclerosis: evolution and persistence. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 664-669.
114. Morgen K, Jeffries NO, Stone R, et al. Ring-enhancement in multiple sclerosis: marker of disease severity. *Mult Scler* 2001; 7: 167-171.
115. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 3-24.
116. McFarland HF, Frank JA, Albert PS, et al. Using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging lesions to monitor disease activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1992; 32: 758-766.
117. Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116: 1077-1094.
118. Kappos L, Moeri D, Radue EW, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. *Lancet* 1999; 353: 964-969.
119. Molyneux PD, Flippi M, Barkhof F, et al. Correlations between monthly enhanced MRI lesion rate and changes in T2 lesion volume in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43: 332-339.

120. Brex PA, O’Riordan JI, Miszkiel KA, et al. Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS. *Neurology* 1999; 53: 1184-1190.
121. Flippi M, Yousry T, Baratti C, et al. Quantitative assessment of MRI lesion load in multiple multiple sclerosis. A comparison of conventional spin-echo with fast fluid-attenuated inversion recovery. *Brain* 1996; 119: 1349-55.
122. Stevenson VL, Gawne-Cain ML, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Imaging of the spinal cord and brain in multiple sclerosis: a comparative study between fast FLAIR and fast spin echo. *J Neurol* 1997; 244: 119-24.
123. Boulby PA, Symms MR, Barker GJ. Optimized interleaved whole-brain 3D double inversion recovery (DIR) sequence for imaging the neocortex. *Magnetic Resonance in Medicine* 2001; 51: 1181-1186.
124. Hajnal JV, Bryant DJ, Kasuboski L, Pattany PM, De Coene B, Lewis PD, et al. Use of fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequence in MRI of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 841-844.
125. 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; 50(1): 121-7.
126. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neur* 2005; 58: 840-46.
127. Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, et al. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci* 2002; 195: 103–109.
128. Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult Scler* 2003; 9: 323–331.

129. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Mannon LJ, McGowan JC. Magnetization transfer ratio histogram analysis of normal-appearing gray matter and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 62– 68.
130. Miller DH, Thompson AJ, Filippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 1407–1419.
131. Ciccarelli O, Brex PA, Thompson AJ, Miller DH. Disability and lesion load in MS: a reassessment with MS functional composite score and 3D fast FLAIR. *J Neurol*. 2002; 249(1): 18-24.
132. Gawne-Cain ML, O’Riordan JI, Coles A, Newell B, Thompson AJ, Miller DH. MRI lesion volume measurement in multiple sclerosis and its correlation with disability: a comparison of fast fluid attenuated inversion recovery (f FLAIR) and SPIN echo sequences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 197-203.
133. Lazeron RH, Langdon DW, Filippi M, et al. Neuropsychological impairment in multiple sclerosis patients: the role of (juxta)cortical lesion on FLAIR. *Mult Scler* 2000; 6: 280-285.
134. Neema M, Arora A, Healy BC, Guss ZD, Brass SD, Duan Y, et al. Deep Gray Matter Involvement on Brain MRI Scans Is Associated with Clinical Progression in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging* 2009; 19(1): 3-8.
135. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L et al. Detection of Cortical Inflammatory Lesions by Double Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging in Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2007; 64(10): 1416-1422.
136. Rovaris M, Rocca MA, Barkhof F et al. Relationship between brain MRI lesion load and short-term disease evolution in non-disabling MS: a large –scale, multicentre study. *Multiple Sclerosis Journal* 2010; 17(3): 319-326.

137. Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Perini P, et al. A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67(3): 376-83.



7. EKLER

Ek-1. EDSS (85)

0

Normal nörolojik bulgular (fonksiyonel sistemlerde tüm dereceler 0'dır, serebral derece 1 ise kabul edilebilir)

1.0

Özürlülük yok, bir FS'de 1. derece (serebral derece 1 hariç)

1.5

Özürlülük yok, birden fazla FS'de 1.derece (serebral derece 1 hariç)

2.0

Bir FS'de 2. derece, diğerleri 0/1

2.5

İki FS'de 2. derece, diğerleri 0/1

3.0

Tam ambulatuar hasta; bir FS'de 3. derece, diğerleri 0/1; ya da 3/4 FS'de 2. derece, diğerleri 0/1

3.5

Tam ambulatuar hasta; bir FS'de 3. derece ve 1/2 FS'de 2. derece; ya da 2 FS'de 3. derece; ya da 5 FS'de 2. derece, diğerleri 0/1

4.0

Yardımsız tam ambulatuar hasta, yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir; bir FS' de 4. derece ağır özürlülük, diğerleri 0/1 olmasına rağmen günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu.

4.5

Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir. Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir; bir FS'de 4. derece diğerleri 0/ 1; ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu.

5.0

Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir, özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi); bir FS'de derece 5, diğerleri 0/1; ya da daha düşük derecelerin 4.basamaktakini aşan kombinasyonları

5.5

Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir, özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır; bir FS'de 5. derece, diğerleri 0/1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları

6.0

Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir; ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk

6.5

Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir; ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk

7.0

Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir, yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazlasını tekerlekli sandalyede geçirebilir; birden fazla FS'de 4. derece ya da daha fazla; veya nadiren sadece piramidal 5. derece özürlülük

7.5

Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçiste yardım gerekebilir, tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir; birden fazla FS'de 4. derece ya da daha fazla özürlülük

8.0

Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir; kollarını efektif olarak kullanabilir; birkaç FS'den fazlasında 4. derece ya da daha fazla özürlülük

8.5

Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir; birkaç FS'den fazlasında 4. derece ya da daha fazla özürlülük

9.0

Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir; çoğu FS'de en az 4. derece özürlülük

9.5

Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yemek yiyemez/ yutamaz; hemen hemen tüm FS'lerde en az 4. derece özürlülük

10.0

Solunum paralizisi, bilinmeyen nedenli koma ya da tekrarlayan epileptik nöbetler sonucu MS'e bağlı ölüm

Skalada kullanılan fonksiyonel sistemlerdeki derecelendirme şöyledir:

Piramidal Fonksiyonlar:

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Minimal özürlülük

3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi

4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji

5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi

6. Kuadripleji

V. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar:

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi
4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

V. Bilinmeyen

X. İncelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra x eklenir.

Beyin Sapı Fonksiyonları:

0. Normal

1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

V. Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar (1982 revizyonuyla):

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duygusundan hafif azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru (mesela, şekil çizme)
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duygusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk
4. Bir ya da iki ekstremitede tek başına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duygusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

V. Bilinmeyen

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları:

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu
2. Orta derecede idrar duraklaması, idrara sıkışma, bağırsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği
5. Mesane fonksiyonunun kaybı

6. Mesane ve bağırsak fonksiyonunun kaybı
V. Bilinmeyen

Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar:

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom
2. Hasta gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30-20/59 arasında
3. Hasta gözde geniş skotom, ya da görme alanında orta derecede azalma; ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında
4. Hasta gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Hasta gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4.derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az

V. Bilinmeyen

X.Temporal pallor varsa, 0-6. derecelere X eklenir.

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar:

0. Normal

1. Yalnızca mood bozukluğu (EDSS skorunu etkilemez)
2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma
3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma
4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da kronik beyin sendromu - ağır ya da inkompetan

V. Bilinmeyen

Diğer Fonksiyonlar:

0. Yok

1. MS'e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılılandırınız)

V. Bilinmeyen