

T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**MULTİPLE SKLEROZ'LU HASTALARDA DİFFÜZYON TENSÖR
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ İLE NORMAL
GÖRÜNEN BEYAZ CEVHERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIK
DİSABİLİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Şadiye TEMEL

Ankara, 2012

T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOĞİ KLİNİĞİ

**MULTİPLE SKLEROZ'LU HASTALARDA DİFFÜZYON TENSÖR
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ İLE NORMAL
GÖRÜNEN BEYAZ CEVHERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIK
DİSABİLİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Şadiye TEMEL

Tez DanıŐmanı
Prof. Dr. Orhan DENİZ

Ankara, 2012

ÖNSÖZ

Nöroloji konusundaki bilgi ve kabiliyetimin gelişmesinde büyük emeği olan, ihtisasım süresince tecrübeleri ile eğitimime her türlü katkıda bulunan, hekimlik sanatını benimle paylaşmış olan; değerli hocam ve tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Orhan DENİZ'e saygılarımı sunar; teşekkürü borç bilirim.

Eğitimim süresince desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ömer ANLAR'a, Psikiyatri rotasyonum sırasında yakın ilgi gördüğüm ve bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Ali ÇAYKÖYLÜ'ye, Dahiliye rotasyonum sırasında eğitimime katkıda bulunan değerli hocam Doç. Dr. M. Murat SÜHER'e, Radyoloji rotasyonum sırasında eğitimime katkıda bulunan ve tezi hazırlama da büyük katkıları olan Prof. Dr. Halil ARSLAN'a, ayrıca tezi hazırlamamda büyük katkıları olan Uz. Dr. Karabekir ERCAN'a tüm yardımları için teşekkür ederim.

Bazıları çoktan uzman olup yuvadan uçmuş olan takım arkadaşlarım, bölümümüzün araştırma görevlileri, sizler bu yorucu yolculuğu çok daha eğlenceli yaptınız benim için, minnettarım.

Son olarak, hayatımdaki en değerli iki insan, annem ve babam...ve tüm aileme sonsuz destekleri için teşekkür ederim.

Şadiye TEMEL
Ankara, 2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

ÖZET

ABSTRACT

TABLOLAR DİZİNİ

ŞEKİLLER DİZİNİ

RESİMLER DİZİNİ

SİMGELER ve KISALTMALAR

1-GİRİŞ ve AMAÇ

2-GENEL BİLGİLER

2.1-MULTİPLE SKLEROZ

2.1.1-TANIM

2.1.2-TARİHÇE

2.1.3-İNSİDANS ve EPİDEMİYOLOJİ

2.1.4-ETYOLOJİ

2.1.5-MULTİPLE SKLEROZ PATOLOJİSİ

2.1.6-MULTİPLE SKLEROZ İMMUNOLOJİSİ ve PATOGENEZİ

2.1.7-SEMPTOMLAR ve KLİNİK BULGULAR

2.1.8-MULTİPLE SKLEROZ'UN KLİNİK TİPLERİ

2.1.9-MULTİPLE SKLEROZ'DA LABORATUVAR BULGULAR

MULTİPLE SKLEROZ TANISI ve TANI KRİTERLERİ

2.1.10-AYIRICI TANI ve MS'NİN KLİNİK VARYANTLARI

2.1.11-PROGNOZ

2.1.12-MULTİPLE SKLEROZ'DA TEDAVİ

2.2-EDSS

2.3-MULTİPLE SKLEROZ'DA MANYETİK REZONANS

GÖRÜNTÜLEME

2.3.1-KONVANSİYONEL MANYETİK REZONANS

GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

2.3.2-NON-KONVANSİYONEL MANYETİK REZONANS

GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

2.4-DİFFÜZYON TENSÖR MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

2.4.1-TARİHÇE

2.4.2-TANIMLAR VE TEMEL KAVRAMLAR

2.4.3-DİFFÜZYON TENSÖR MANYETİK REZONANS

GÖRÜNTÜLEME PRENSİPLERİ

2.4.4-DİFFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME İLE VERİ

TOPLAMA VE GÖRÜNTÜ OLUŞTURMA

2.4.5- DİFFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME'NİN

KLİNİK KULLANIMI

3-MATERYAL ve METOD

4-BULGULAR

5-TARTIŞMA

6-KAYNAKLAR

7-EKLER

8-ÖZGEÇMİŞ

ÖZET

ARKAPLAN ve AMAÇ

Multiple skleroz (MS) hastalar arası klinik manifestasyonu ılımlı formdan ağır özürüllüğe yol açan forma kadar değişiklik gösterebilen santral sinir sisteminin en sık görülen kronik, inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. Pek çok histopatolojik çalışma MS'li hastalarda ödem, demiyelinizasyon, aksonal yıkımı ve gliozis gibi diffüz patolojik değişiklikler göstermiştir. Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri, MS'de sensitif olarak lezyonları tespit edebilmesine rağmen, bu teknikler MS lezyonlarının histopatolojik özelliklerini spesifik olarak gösteremez. Beyin dokusunda su moleküllerinin diffüzyonunu bir tensör ile matematiksel olarak tanımlamak, beyin dokusunun intrinsek yapısını yansıtır. Günümüzde diffüzyon tensör manyetik rezonans görüntüleme (DT MRG) ile insan beyninde diffüzyon tensörünü noninvaziv olarak hesap etmek mümkündür. DT MRG doku içerisinde random olmayan su diffüzyonunu ölçer ve beyin mikroyapısal hasarının bir sonucu olarak su diffüzyonunu etkileyen patolojik süreçler hakkında *in vivo* önemli bilgiler sağlar. Yaptığımız çalışmanın amacı, MS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla plak, plak çevresi bölge ve plaktan uzak normal görünen beyaz cevherde (NGBC) su diffüzyonunun değişip değişmediğini kantitatif olarak tanımlamak ve bu değişikliklerin klinik özürüllük ile korele olup olmadığını değerlendirmektir.

YER

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara

MATERYAL ve METOD

30 MS'li hasta ve 15 yaş ve cinsiyetçe eşleştirilmiş sağlıklı bireye konvansiyonel MRG ve DT MRG uygulandı. Ayrıca MS'li hastalara servikal MRG de uygulandı. Fraksiyonel anizotropi (FA) ve görünür diffüzyon katsayısı (ADC) haritaları oluşturulup T2 ağırlıklı (T2A) imajlarla birleştirildi. İlgili bölgeler (ROI) aynı tarafta plak, plak çevresi beyaz cevhere ve karşı taraf NGBC'ye ve kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin beyaz cevher bölgelerine yerleştirilerek kıyaslamaları yapmak için FA ve ADC değerleri elde edildi.

BULGULAR

MS'li hastalarda ortalama FA plak için 0.400 ± 0.13 , plak çevresi için 0.460 ± 0.100 , NGBC için 0.465 ± 0.100 idi. Kontrol grubunda ortalama FA değeri ise 0.510 ± 0.110 idi. MS'li hastalarda ortalama ADC plak için 1.080 ± 0.26 , plak çevresi için 0.910 ± 0.14 , NGBC için 0.850 ± 0.156 idi. Kontrol grubunda ortalama ADC değeri ise 0.790 ± 0.09 idi. MS'li hastalarda beyinsapı dışında tüm bölgelerde plaktan uzaklaştıkça ortalama FA'nın arttığı ortalama ADC'nin ise azaldığı görüldü. Periventriküler bölge, serebellar pedikül ve lokalizasyon ayrımı gözetmeksizin tüm ROI'lerde en yüksek FA ve en düşük ADC kontrol grubunda bulundu. MS'li hastalarda lokalizasyon ayrımı gözetmeksizin incelenen tüm ROI'lerde kontrollere göre anlamlı fark vardı ($p < 0.001$, tüm kıyaslamalar için). MS'li hastalarda diffüzyon parametreleri ve genişletilmiş özürülük durum ölçeği (EDSS) skoru arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

SONUÇ

FA ve ADC değerlerinin çoğu, kontrol grubuna kıyasla MS'li hastalarda plak, plak çevresi bölge ve NGBC'de anormaldi, fakat bu anormallikler EDSS skoru ile korele değildi. DT MRG hastalık yıkımının tespiti için T2A sekanlardan daha doğru bilgi sağlayabilir, fakat bu hastalık yıkımı, EDSS skoru ile ölçülen klinik özürülük ile korele olmayabilir.

Anahtar kelimeler: Multiple skleroz, Diffüzyon tensor manyetik rezonans görüntüleme, Fraksiyonel anizotropi, Görünür difüzyon katsayısı, Normal görünen beyaz cevher.

ABSTRACT

BACKGROUND and PURPOSE

Multiple Sclerosis (MS) is the most frequent chronic, inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system, occurring with the wide inter-patient variability of its clinical manifestation, which range from mild forms leading to severe disability. A lot of histopathological studies showed that patients with MS had diffuse pathological changes, such as inflammatory, edema, demyelination, axonal breakdown and gliosis. Whereas conventional MR techniques can sensitively detect lesions in MS, these techniques can not specifically show histopathologic properties of MS lesions. To determine the diffusion of water molecules mathematically by a tensor in brain tissue reflects its intrinsic microstructure. It is now possible to estimate the diffusion tensor noninvasively in the human brain using diffusion tensor magnetic resonance imaging (DT MRI). DT MRI quantifies the amount of nonrandom water diffusion within tissues and provides *in vivo* important information about pathologic processes that affect water diffusion as a result of brain microstructural damage. The aim of our study was quantitatively to determine whether water diffusion changes in plaque, periplaque region and normal-appearing white matter remote from plaque in patients with MS compared to healthy controls and to evaluate whether these changes are correlated with clinical disability.

SETTING

Neurology Department of Atatürk Education and Training Hospital, Ankara.

MATERIALS and METHODS

Conventional and DT MR images were obtained in 30 patients with MS and in 15 age and sex-matched control subjects. Cervical MRI also was performed in all patients. Fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) maps were generated and coregistered with T2-weighted MR images. Regions of interest (ROI) were placed on plaques, periplaque white matter regions (PWM) in ipsilateral side of the brain, and normal-appearing white matter (NAWM) regions in the contralateral side of the brain, and white matter (WM) regions in control subjects to obtain FA and ADC values which were compared with similar WM regions.

RESULTS

In MS patient, the mean FA was 0.400 ± 0.13 for plaques, 0.460 ± 0.100 for PWM, 0.465 ± 0.100 for NAWM. The mean FA was 0.510 ± 0.110 for control subject WM. In MS patient the mean ADC was 1.080 ± 0.26 for plaques, 0.910 ± 0.14 for PWM, 0.850 ± 0.156 for NAWM. The mean ADC was 0.790 ± 0.09 for control subject WM. In MS patient, in all regions except the brainstem, FA was increased and ADC was decreased remote away from the plaque. In periventricular region, cerebellar peduncle and all ROIs without localization distinction, the highest FA and the lowest ADC were found in control subjects. There were significant differences in examining all ROIs without localisation distinction in patient with MS compared with control group ($p < 0.001$, for all comparisons). In patient with MS, there was no significant correlation between diffusion parameters and expanded disability status scales (EDSS).

CONCLUSIONS

Most mean FA and ADC values were abnormal in plaques, periplaque regions and NAWMs in patient with MS compared with healthy controls but these abnormalities didn't correlate with EDSSs. DT MRI may be more accurate than T2-weighted MR imaging for assessment of disease burden but this disease burden may not correlate with clinic disability examined by EDSSs.

Key words: Multiple sclerosis, Diffusion tensor magnetic resonance imaging, Fractional anisotropy, Apparent diffusion coefficient, Normal-appearing white matter.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH: Adrenokortikotrofik hormon

ADC: Görünür difüzyon katsayısı

ADEM: Postenfeksiyöz ensefalomyelitis

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BSUP: Beyin sapı uyarılmış potansiyelleri

DAG: Diffüzyon ağırlıklı görüntü

DOE: Deneysel otoimmün ensefalomyelit

DTG: Diffüzyon tensör görüntüleme

EBV: Ebstein- barr virus

EDSS: Genişletilmiş özürülük durum ölçeği

EPI: Eko planar görüntüleme

FA: Fraksiyonel anizotropi

fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

FS: Fonksiyonel sistem

HHV-6: Human herpes virus-6

HLA: İnsan lökosit antijeni

H-MRS: Proton manyetik rezonans spektroskopi

IFN- β : İnterferon- β

IFN- γ : İnterferon- γ

Ig: İmmunglobulin

Ig G: İmmunglobulin G

IL: İnterlökin

IVIG: İntra venöz immünoglobulin

KBB: Kan beyin bariyeri

LP: Lomber ponksiyon

MAG: Myelin –ilişkili glikoprotein

MBP: Myelin basic protein

MD: Ortalama diffusivite

MHC: Major histokompoabilite kompleksi

MOG: Myelin-oligodentrosit glikoprotein

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRS: Manyetik rezonans spektroskopi

MS: Multiple skleroz

MTG: Manyetik transfer görüntüleme

MTO: Manyetizasyon transfer oranı

NAA: N-Asetil aspartat

NGBC: Normal görünen beyaz cevher

OKB: Oligoklonal G bandı

PLP: Proteolipid protein

PPM: Part per million

PPMS: Primer progresif multiple skleroz

PROPELLER: Periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction

RA: Rölatif anziotropi

RF: Radyo frekans

ROI: İlgili alan

RPMS: Relapsing progresif multiple skleroz

RRMS: Relapsing remitting multiple skleroz

SE: Spin EKO

SPMS: Sekonder progresif multiple skleroz

SS- FSE: Single-shot fast spin EKO

SSFP: Steady state free precession

SSS: Santral sinir sistemi

SUP: Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller

T1A: T1 Ağırlıklı

T2A: T2 Ağırlıklı

TGF- β : Transforme edici growth faktör- β

Th: T Helper

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α

TNF- β : Tümör nekrozis faktör- β

TR: Relaksasyon zamanı

VEP: Vizüel uyarılmış potansiyel

VR: Volume ratio

VTM: Voksel temelli morfometri

TABLolar DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 4.1: Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet karşılaştırması

Tablo 4.2: Hastaların bazı demografik, klinik, radyolojik özellikleri ve EDSS skorları

Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grubunda periventriküler bölgede ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC ve ortalama voksel sayısı ve p değerleri

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol grubunda serebellumda ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri

Tablo 4.5: Hasta ve kontrol grubunda beyin sapında ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri

Tablo 4.6: Hasta ve kontrol grubunda serebellar pedinkülde ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri

Tablo 4.7: Hasta ve kontrol grubunda subkortikal beyaz cevherde ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri

Tablo 4.8: Hasta ve kontrol grubunda lokalizasyon farkı gözetmeksizin bütün ROI'lerde hesap edilen ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri

Tablo 4.9: Plak ortalama FA, plak ortalama ADC, plak ortalama fiber

FA, plak ortalama fiber ADC arasındaki korelasyonlar

Tablo 4.10: NGBC ortalama FA, NGBC ortalama ADC, NGBC ortalama

fiber FA, NGBC ortalama fiber ADC arasındaki korelasyonlar

Tablo 4.11: EDSS skorları ile diğler parametreler arasındaki korelasyon analizleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: MS seyrinin özellikleri

Şekil 2.2: İzotropik ve anizotropik diffüzyonun şematik görünümü

Şekil 2.3: Diffüzyon tensör elipsoidinde eigen vektörler ve eigen değerler arasındaki ilişki

Şekil 2.4: Diffüzyon elipsoidleri

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1: DTG'nin bazı örnekleri

Resim 2.2: Aksiyel bir FA haritasının

Resim 2.3: DTG renk kodlu görüntüleme örnekleri

Resim 2.4: ROI'lerin yerleştirilmiş olduğu FA ve D haritaları

Resim 3.1: ROI'lerin belirlenmesi

Resim 4.1: MS'li bir hastanın T2 ve DT MR görüntüleri

Resim 4.2: Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bir bireyin FA ve ADC haritası

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple skleroz (MS) etyolojisinde genetik, viral ve immunolojik faktörlerin rol oynadığı inflamatuvar, demiyelinizan, kronik bir hastalıktır (1). MS’de ön planda beyaz cevher etkilemekle birlikte korteks ve derin gri cevher yapıları da tutulabilir (2). Hastalık genellikle genç erişkinlerde başlar ve kadınlarda daha sık görülür (3).

MS, klinik prezentasyonu ve seyri oldukça heterojen bir hastalıktır (4). MS’nin klinik paternleri uluslararası bir konsensus tarafından bildirilmiştir. Başlangıçta hastaların yaklaşık %85’i tam ya da tama yakın düzelmeye takip ettiği bir ya da birden fazla atak ile seyrederek (5). Bu klinik patern, MS’nin relapsing remitting formu (RRMS) olarak adlandırılır. Ortalama 10 yıl sonra, tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık %50’si sekonder progresif faza geçer (SPMS) (6). Bu faz, ataklar olsun ya da olmasın adım adım kötüleşen özürllük ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık %10’u başlangıçtan itibaren progresif seyrederek. Bu form primer progresif MS (PPMS) olarak adlandırılır. Bir grup hastada ise hastalık başlangıcından 15 yıl sonra bile nörolojik fonksiyonların tama yakın korunduğu gözlenir ki bu durum benign MS olarak tarif edilir (5).

MS heterojen bir hastalık olduğu için konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tespit edilen lezyon sayısı ile klinik tablonun şiddeti arasında çok belirgin bir korelasyon bulunmamaktadır (7). Son zamanlarda yayınlanan bazı histopatolojik çalışmalarda normal görünümlü beyin dokusunda bile yaygın bozukluğun varlığı ve hastalığın çok erken döneminde de ciddi aksonal kayıpların olduğu rapor edilmektedir (8). MS’li hastaların santral sinir sisteminde (SSS), demiyelinizasyon, aksonal hasar, gliosis ve remiyelinizasyon mikroskopik olarak gösterilebilirken, nörogörüntüleme metodlarını kullanarak bu özelliklerin invivo belirlenmesi zordur. T2 ağırlıklı (T2A) ve gadolinyumlu T1 ağırlıklı (T1A) MRG sekansları yüksek sensivite ile beyaz cevher MS lezyonlarını gösterir ve MS tanısında yardımcıdır (9). Fakat konvansiyonel MRG inflamasyon ve gadolinyum tutulumu arasındaki ilişkiden başka MS’nin diğer histopatolojik özelliklerini gösteremez (10). MS patolojisini yansıtmada, konvansiyonel MRG’nin yetersizliği, konvansiyonel MRG ve özürllük arasında korelasyonun neden çok az olduğunun major sebeplerinden biri olabilir (11, 12).

Diffüzyon tensör görüntüleme (DTG), beyin beyaz madde yolaklarının niceliksel bilgisini ve bu yolakların yöneliminin tahminini noninvazif olarak in vivo sağlayabilen

önemli bir görüntüleme tekniğidir (13). DTG tekniğinde beyin içerisinde suyun diffüzyonunun hangi yönlerde ne miktarda kısıtlandığı diffüzyon ağırlıklı görüntülerden (DAG) hesaplanır. Beyaz cevher içerisindeki ölçümlerde suyun belli yönlerde daha çok kısıtlandığı görülür. Diffüzyonun kısıtlanmasına sebep olan yapıların bulunmadığı, su moleküllerinin her yöne yaklaşık eşit miktarda hareket ettiği dokularda elipsoid izotropik, diffüzyonun kısıtlandığı dokular için hesaplanan elipsoid ise anizotropiktir. DTG'nin temelinde yatan varsayım, farklı dokulardaki serbest su protonlarının 'Brownian hareketlerinin', beyin dokusundaki miyelince zengin aksonlara dik yönde, paralel olandan daha fazla kısıtlanmasıdır. Serbest protonlar hareket yönüne dik akson ve liflerin arasından geçerken yavaşlar. Böylece beyaz cevher yolaklarına paralel yöndeki diffüzyon en fazla olurken, onlara dik yönde olan diffüzyon en az olur (14). Suyun diffüzyon davranışındaki bu farklılıklar, patolojik süreçlerden etkilenebilir ve DTG ile ölçülüp tespit edilebilir (15). MS beyni global olarak etkiler ve konvansiyonel MRG'de normal görünen beyaz cevherde (NGBC) mikroskobik düzeyde anormallikler vardır (7). Hastalık süreci, sadece T2A veya T1A imajlarda görünen plaklarda görülmez, makroskobik olarak normal görünen lezyonlara uzak beyaz cevherde de görülür. Konvansiyonel MRG'nin mikroskobik düzeyde görünür lezyonları tespit etmede sensitivite ve spesifitesi azdır. Son zamanlarda, rutin MRG sekansları ile tespit edilemeyen patolojik değişiklikleri ölçmek için non-konvansiyonel MRG teknikleri geliştirilmiştir. DTG, normal görünen beyin dokusunda mikroyapısal mimari değişiklikleri tespit etme de, sensitiviteyi artırmaya gücü yetebilen, yeni geliştirilmiş MRG tekniklerinden biridir (16).

Kantitatif MRG teknikleri ile ölçülen NGBC hasarı, MS'li hastaların özürüllüğüne katkıda bulunduğu için önemli bir klinik anlama sahip olabilir görülüyor (17-21). Bu çalışmada biz, MS'li hastalarda DTG tekniği ile NGBC'de su diffüzyon değişikliklerini kantitatif olarak ölçüp NGBC'deki mikroyapısal değişiklikleri tespit ederek bu değişikliklerin hastalık özürüllüğü ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Böylece konvansiyonel MRG ile NGBC'deki hasarın *invivo* olarak tespiti, MS'nin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını ve hastalık sürecinin daha iyi monitörize edilmesini sağlayabilir.

2- GENEL BİLGİLER

2.1-MULTİPLE SKLEROZ

2.1.1-Tanım

MS, sıklıkla genç erişkinlerde görülen, tekrarlayıcı nörolojik fonksiyon bozukluğu ile seyreden, SSS'nin değişik yerlerini tutarak farklı belirti ve bulguların ortaya çıkmasına yol açan, esas olarak SSS beyaz cevherini tutmakla birlikte son zamanlarda gri cevher tutulumunun da olduğu bildirilen, etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı, muhtemelen otoimmün, inflamatuvar demiyelinizasyona ve akson kaybına sebep olan kronik bir hastalıktır (22).

2.1.2-Tarihçe

Tıbbi literatürdeki ilk MS vakası, 1824'de Charles Prosper Ollivier d'Angers tarafından bildirilmiştir. Hastalığın patolojik tanımı ise ilk olarak 1838'de Robert Carswell ve 1841'de Jean Cruveilhier tarafından yapılmıştır (23-25). Charcot 1868 yılında, bugün MS olarak bilinen fakat o zamana dek gizemli kalan hastalık bulguları ile postmortem doku örneklerinden elde edilen patolojik değişiklikler arasındaki bağlantıyı kurmuştur. Hastalığın klinik spektrumunu tanımlamış ve inflamasyon ve miyelin kaybının MS'nin temel histopatolojik görünümü olduğuna dikkat çekmiştir. Ayrıca patolojik bulguları "Sclerose en plaques" olarak isimlendirmiştir (26). Yirminci yüzyılın ilk yarısında hastalığın etyolojisinde spiroket ve sifiliz gibi enfeksiyöz ajanlarının, vasküler mekanizmaların rolü olduğu ileri sürülmüş ve buna yönelik tedaviler yapılmıştır. 1933'te Rivers, Sprint ve Berry, MS'nin bir hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit'i (DOE) tanımlamışlardır ve MS immünoopatogenezinin anlaşılmasında, DOE modelinin belirgin katkısı olmuştur. 1946'da McAlpine, MS'nin bir enfeksiyon sonrası gelişen immün reaksiyonlarla ortaya çıktığını ileri sürmüştür. 1948 yılında Evlin Kabat hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS), oligoklonal immünglobulinlerin arttığını göstererek, hastalığın inflamatuvar natürüne dikkat çekmiştir (26). Schumacher ilk MS tanı kriterlerini 1965'te yayınlamıştır (24). Günümüzde ise MS teşhisinde Mc Donald (2001) tanı kriterleri kullanılmaktadır (9). İnsan lökosit antijenleri (HLA) ile genetik birlikteliği 1972'de rapor edilmiştir (27). 1980'li yıllarda immünosupresif ajanlar hastalığın tedavisinde kullanılmaya

başlanmıştır (24). 1980’de, MS tedavisinde interferon (IFN) β ’nın etkinliği araştırılmış, etkin bulunmuş ve hala bir immunomodölatör olarak kullanılmaktadır (28).

2.1.3-İnsidans ve epidemiyoloji

Başlangıç yaşı

Başlangıç yaşı unimodal bir dağılım gösterir. Hastalık 20-30 yaşlarında pik yapar (29). Ortalama başlangıç yaşı 29-32’dir. Kadınlarda tepe başlangıç yaşı erkelere göre 5 yıl daha erkendir. PPMS’in ortalama başlangıç yaşı 35-39’dur (30, 31). 10 yaşından erken ve 60 yaşından geç görülmesi nadirdir (29).

Cinsiyet dağılımı

Kadınlar hastalıktan daha sık etkilenir. Kadın/Erkek oranı: 1.77/1.00’dir. Hastalığın cinsiyetle olan bu güçlü ilişkisi hormonal, genetik ve immun faktörlere bağlanmaktadır (31). Daha ileri yaşta ortaya çıkan MS’lilerde cinsiyet oranı eşitlenme eğilimi göstermektedir (29). Diğer klinik subtiplerden farklı olarak PPMS’de cinsiyet oranı eşittir (31, 32, 33).

Coğrafi ve ırksal dağılım

Prevelansın yüksek olduğu ülkeler tüm Avrupa, Güney Kanada, Kuzey Amerika, Yeni Zellanda ve Güney Avustralya’dır. Düşük riskli alanlar Güney Amerika, Meksika, Asya’nın çoğu bölgeleri ve tüm Afrika’dır. Bu da MS’in enlem gradienti ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. 15 yaş ve daha öncesinde vatanından göç edenlerde risk, yeni yerleşilen yerin riski ile neredeyse aynıdır (29).

Mortalite

Toplumda tüm nedenlere bağlı ölüm yaşı ortalama 70.5 ken, MS’li hastalarda ortalama ölüm yaşı 58.1 dir (30). MS’li hastalarda ölümlerin yaklaşık yarısı doğrudan hastalığa bağlıdır (30, 34).

2.1.4- Etyoloji

Hastalık ilk tanımlandığı zamandan günümüze dek hastalığın etyolojisi konusunda değişik fikirler öne sürülmüştür. Bu hastalığın sebebi günümüzde de belli değildir. Hastalığın, genetik yatkınlığı olan kişilerde, bazı viral enfeksiyonlar başta olmak üzere çevresel faktörlerin katkısıyla, SSS’de gelişen otoimmün cevap sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (24, 35-37).

Genetik yatkınlık

Aile ve ikiz çalışmaları MS'nin kalıtsal bir hastalık olduğunu desteklemekte ve genetik yatkınlığı göstermektedir. Yüksek prevalans bölgelerindeki genel popülasyonda ömür boyu MS geliştirme riski % 0.00125 dir. MS hastalarının kardeşlerinde risk yaklaşık %2.6, ebeveynlerinde %1.8, çocuklarında %1.5 dir. İkiz çalışmalarından elde edilen verilere göre, monozigotik ikizlerde konkordans hızı yaklaşık %25, aynı cinsiyete sahip dizigotik ikizlerde ise % 2.4 dür. Bu çalışmalar güçlü bir genetik yatkınlığı gösterir. Birden fazla etkilenmiş üyesi olan ailelerden çıkarılan aile ağaçlarında multiple ve bağımsız genlerin hastalıkta etkili olduğu görülmüştür. Kromozom 6 üzerindeki MHC antijenleri T hücrelerine antijen sunumunda rolü olan histokompoabilite antijenlerinin genlerini kodlamaktadır. Özellikle MS'de sıklıkla HLA DR15, DQ6, DW2 ve DR2 birlikteliği görülür (34, 38, 39).

Otoimmünite

Pek çok viral ve bakteriyel peptidler miyelinin önemli proteinleri ile yapısal benzerlik taşır; bunların bir kısmı MS'li hastalarda spesifik T hücre klonlarını aktive edebilir. Yardımcı indükleyici T hücreleri, hücrelerin çoğunu oluşturur ve periferik dolaşımdan çok BOS'da daha yüksek bulunur. Her ne kadar, MS'li hastaların BOS'unda bazı T hücreler aktive olsa da, antijenik uyaran tam olarak bilinmemektedir. T hücresinin miyelin basic protein (MBP) ve proteolipid proteininin (PLP) çeşitli epitoplarına karşı reaktivite gösterdiği belirlenmiştir. Her bir T hücre klonu için özel olan T hücre reseptör geni analizi sonucuna göre immun yanıt poliklonaldır (29, 30). MS'de otoimmünitenin muhtemel nedensel mekanizma olduğu düşünülse de henüz bu düşünce tam ispatlanmış değildir (30).

Enfeksiyon

MS'nin etyolojileri arasında mikrobiyal enfeksiyonun rolü yıllardır süregelen tartışma konusudur. Son zamanlarda Human Herpes Virus-6 (HHV-6), Epstein-Barr Virus (EBV) ve C.pneumonia MS'nin potansiyel tetikleyicisi olarak ilgi odağı olmuşlardır (30).

2.1.5- Multiple skleroz patolojisi

MS relaps ve progresyon olmak üzere iki temel klinik fenomenden oluşur (40, 41). Relapsların patolojisinde akut fokal veya multifokal inflamatuvar demiyelinizasyon varken, progresyon patolojik olarak kronik demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis

ile ilişkilidir (40). Hastalığın erken dönemlerinde semptomların remisyonu muhtemelen inflamasyonun rezolüsyonu ve remiyelinizasyonla ilişkilidir, fakat tekrarlayan ataklarla remiyelinizasyon yeteneği sınırlanır (42). Bütün bunlar göz önünde bulundurularak MS lezyonları patolojik olarak 4 grupta incelenmektedir: aktif lezyonlar, kronik lezyonlar, MS’de gri cevher patolojisi, MS’de NGBC patolojisi (40).

Aktif lezyon

Akut MS’nin en erken bulgularından biri kan beyin bariyerinin (KBB) bozulmasıdır. Aktif plakların histolojik incelemesi perivasküler lenfositler, makrofajlar ve bazen plazma hücreleri ile infiltrasyon olduğunu gösterir (30). Plakta içinde miyelin debrisleri olan lipid yüklü makrofajlar bulunur patolojik sürecin şiddetli olduğu durumlarda aksonlarda yıkılıp fragmente olabilir (30, 40). Bir plağın aktif olduğunun göstergeleri makrofajlar içerisinde miyelin degradasyon ürünlerinin kimyasal birikimleridir. Miyelin-oligodendrosit glikoprotein (MOG) veya miyelin-ilişkili glikoprotein (MAG) gibi minör miyelin proteinleri fagositozdan 1-2 gün sonra makrofaj içerisinde hızla azalır. MBP ve PLP gibi major miyelin proteinleri ise 6-10 gün persiste kalır (40).

Kronik lezyon

Kronik demiyelinize plaklar aktif miyelin yıkım ürünleri olmayan hiposellüler bir plaktır (40). Kronik demiyelinize plakların ciddi tek bir demiyelinizasyon atağından ziyade aynı bölgede rekürren demiyelinizasyon atakları ile oluştuğu düşünülür. Oligodendrogliaların plak merkezinde miyelin kaybı ile orantılı olarak azaldığı periferde ise remiyelinizasyon göstergesi olarak azalmadığı veya arttığı düşünülür. Kronik inaktif plaklar çevre dokudan keskin sınırlarla ayrılır ve hiposellüler özellik gösterir (30).

MS’de gri cevher patolojisi

Son patolojik çalışmalar MS’de gri cevher üzerine yoğunlaşmıştır ve derin gri yapılarda ve korteksde anlamlı lezyon yükü bulmuştur (30). İntrakortikal lezyonların yapısı beyaz cevherinkilerden farklıdır. Bu lezyonlarda inflamasyon az fakat reaktif mikrogliozis vardır (30, 43).

MS’de normal görünen beyaz cevher hasarı

Fokal demiyelinize plaklar yanında, normal görünen beyaz cevherde diffüz global hasar MS’li hastalarda bulunmuştur. Bu diffüz patolojik değişiklikler bazı nörogörüntüleme çalışmaları ile desteklenmiştir (43). Manyetik Rezonans Spektroskopisi

(MRS) PPMS'li hastaların NGBC'sinde azalmış N-Asetil Aspartat (NAA) ve artmış kreatinin düzeyleri gösterir (18, 44, 45). Ayrıca MS'li hastalarda tespit edilen beyin atrofi T2 lezyon yükünden kısmen bağımsızdır. Bu, NGBC patolojisinin sadece makroskopik lezyonlarda yer alan aksonların wallerian dejenerasyonunu yansıtmaz aynı zamanda MRG ile tespit edilemeyen diffüz ve mikroskobik lezyonların varlığını telkin eder (46). MS'de NGBC patolojisi esas olarak diffüz CD8+ T hücre infiltrasyonu, gliozis, mikroglial aktivasyon, diffüz aksonal hasar ve sinir lif dejenerasyonu ile karakterizedir (47, 48).

2.1.6-Multiple skleroz immunolojisi ve patogenezi

MS'de hücreli immun cevap

MS'nin immünojenitesi, T lenfositler üzerine odaklanmıştır. MS olgularının hem BOS hem de periferik dolaşımında aktif lenfositlerin sayısı artmıştır, supresör fonksiyonu da azalmıştır. İmmünokompetan hücrelerin aktivasyonunda artma olması, supresör indükleyen hücrelerin sayısında ve fonksiyonel supresör aktivitesinde azalma olması, hiperimmün durum oluşmasına sebep olur. Bu da otoimmün hastalık gelişmesi için uygun bir durumdur. Ancak bu anormalliklerin SSS otoreaktivitesine nasıl yol açtığı bilinmemektedir (23, 24, 49, 50-59). MBP-spesifik T hücre sıklığı MS hastalarında artmıştır ve hastalığın aktivasyon sürecinde daha sık rastlanır (60, 61). MBP gibi PLP'de MS'li hastalarda immüno-dominant bulunmuştur (62, 63). MOG'da MS için önemli miyelin proteinlerindedir. Bu protein miyelinin yüzeyinde bulunur ve MS'li hastalarda MOG-spesifik T hücrelerde tespit edilmiştir (64).

MS'de antikor aracılıklı immun cevap

Araştırmalar MS'de miyelin ve akson hasarının altında yatan mekanizmalar arasında sadece otoreaktif T hücrelerinin değil aynı zamanda antikor aracılıklı efektör mekanizmaların da rol oynadığını göstermektedir. Oligoklonal immünglobulin G bandı (OKB) MS'li hastaların BOS'unda ilk defa 50 yıl kadar önce belirlenmiştir ve MS tanısı için önemlidir (65). Pek çok MS vakasında SSS'de anti-MOG antikorlar gösterilmiştir (66). MBP'ye karşı otoantikorlar çoğu MS hastasında bulunurken, aynı hasta grubunda PLP'ye karşı oluşmuş otoantikorlara ise daha az sıklıkla rastlanmaktadır (67-74).

2.1.7-Semptom ve klinik bulgular

Hastalığın iki karakteristik özelliği, relaps ve remisyonlarla seyretmesi ve SSS'de birden fazla lezyona ait klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Klinik bulguların

yavaş yavaş kaybolması da MS için tipiktir (23, 29). Atak, akut veya subakut başlangıçlı, günler haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan, sonrasında belirti ve bulgularda değişken derecelerde düzelmeye görüldüğü klinik disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Atak için minimum süre, 24 saattir ve iki atak arasında en az bir aylık bir süre olmalıdır (24, 30, 35).

Yorgunluk

MS'de çok sık rastlanan bir belirtidir. Genellikle aktivite şiddeti ile orantısız fiziksel tükenme şeklindedir. Sabah yorgunluğu tipiktir. İstirahat ile kısmen düzelir (30).

Duysal belirti ve bulgular

MS'de en sık karşılaşılan ilk belirtilerdir. Duyu kaybı, paresteziler, dizestezi ve hiperesteziler sıktır. Bunlar herhangi bir dağılımda olabilir. Duysal medulla spinalis sendromları MS'de sıktır. MS hastalarının büyük çoğunluğu kalıcı duyu kusuru gösterirler. Bu genellikle alt ekstremitelerde distalde vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma şeklindedir (75-77).

Motor belirti ve bulgular

Paraparezi, kuadriparezi, hemiparezi ve monoparezi sık karşılaşılan belirtilerdir. Bacaklarda sertlik gibi spastisite belirtileri, yürüme ve dengeyi bozabilirler. Kas atrofisi genellikle kullanılmama bağlı gelişir. Ön boynuz hücrelerinin bizzat tutuluşları segmental zaaf, atrofi ve refleks azalmasına sebep olabilir (22, 30).

Görsel belirti ve bulgular

Genelde hastaların % 17'si, Türk kohortunda ise %14.5'inde optik nöropati, MS'in başlangıç belirtisidir ve % 50'den fazla hasta yaşamı sırasında bir optik nöropati atağı geliştirebilir. En sık karşılaşılan belirti birkaç gün içerisinde gelişen bir gözde görme azalmasıdır (22). Özellikle göz hareketleri sırasında göz çevresinde ağrıya görsel belirtiler eşlik edebilir ya da öncesinde görülebilir (29). Muayenede aferent pupilla defekti, görme keskinliğinin azalması, renk algılamada bozulma ve sıklıkla bir merkezi skotom ortaya konur (78). Gözdibi muayenesi genellikle normaldir, fakat bazen daha çok çocuklarda olmak üzere papillit ya da venöz kılınma tespit edilebilir. Kalıcı görme bulanıklığı, değişen renk algısı, görülebilir (30).

Serebellar belirti ve bulgular

Serebellar yollar MS'nin seyrinde sıklıkla etkilenir (22). Serebellar yolların etkilenimi yürüyüş bozukluğu, koordine hareketlerde güçlük ve konuşma bozukluğu ile

kendini gösterebilir (79). Muayenede özellikle üst ekstremitelerde dismetri, kompleks hareketlerde beceri kaybı, nistagmus ve hipotoni izlenir. Ekstremitelerde ve başta intansiyonel tremor izlenebilir (71, 80, 81).

Üriner belirti ve bulgular

Sık idrara gitme, yetiştirememeye medulla spinalis lezyonlarından ileri gelir ve MS hastalarında sık karşılaşılr. Mesane fonksiyon bozukluğu belirtileri geçici olabilir ve alevlenme ile meydana gelir, fakat sıklıkla kalıcıdır (82, 83).

Beyin sapı belirti ve bulguları

Medial longitudinal demetin lezyonları internükleer oftalmoplejiye yol açabilir ve MS'li hastalarda diplopinin en sık karşılaşılan sebebidir. Semptom verir hale geldiğinde lateral bakışta horizontal diplopi oluşturur ve genellikle tekrarlar (30). İki yanlı internükleer oftalmopleji MS'yi kuvvetle gösteren bir bulgudur. Fasyal paralizi çok nadirdir. Yutma güçlüğü, genellikle geç dönemde ortaya çıkar (22).

Kognitif bozukluklar

Kognitif bozukluklar MS'li hastaların % 40-70'inde bulunur ancak nörofizyolojik çalışmalarda MS'de kognitif bozuklukların olduğundan daha az rapor edildiğini göstermiştir (22, 30).

Duygulanım bozuklukları

MS popülasyonunda genel popülasyondan daha sıktır. Bu hem anksiyete hem de depresyonu içerir. Depresyona daha sık rastlanır ve genellikle kronik bir hastalıkla mücadele etmeye ikincildir (30).

Paroksizmal belirtiler

Efaptik ileti ile demiyelinizasyon alanlarında aksonlar arasında oluştuğuna inanılır. Belirtiler tipik olarak süre bakımından kısadır ve sık olarak oluşur, bazen günde onlarca kez tekrarlayabilir. Tonik spazmlar sıklıkla bir taraftaki kol ve bacağı etkilerler, bazen yüz, bir bacak veya her iki bacak etkilenir (22). Trigeminal nevralji genç bir kadın hastada, iki yanlı olarak görüldüğünde MS ilk akla gelmesi gereken tanılardan biridir (30). Epileptik nöbetler MS'li hastaların %5'inde görülür (84, 85).

Lhermitte bulgusu ve Uthoff fenomeni

Lhermitte bulgusu genellikle elektrik ve karıncalanma duyusu şeklinde tanımlanır, omurga ve bacaklara doğru yayılır (86). MS belirtileri önceden kestirilebilir şekilde dalgalanabilir. Bunlardan biri Uthoff fenomenidir. Bu fenomende görme bulanıklığı

güçlü bir egzersizin ardından ya da pasif olarak ısıya maruz kalmakla ortaya çıkar. Bu ataklar vücut ısısı normale dönünce ya da dinlenmeden sonra geçer (30).

2.1.8- Multiple skleroz'un klinik tipleri

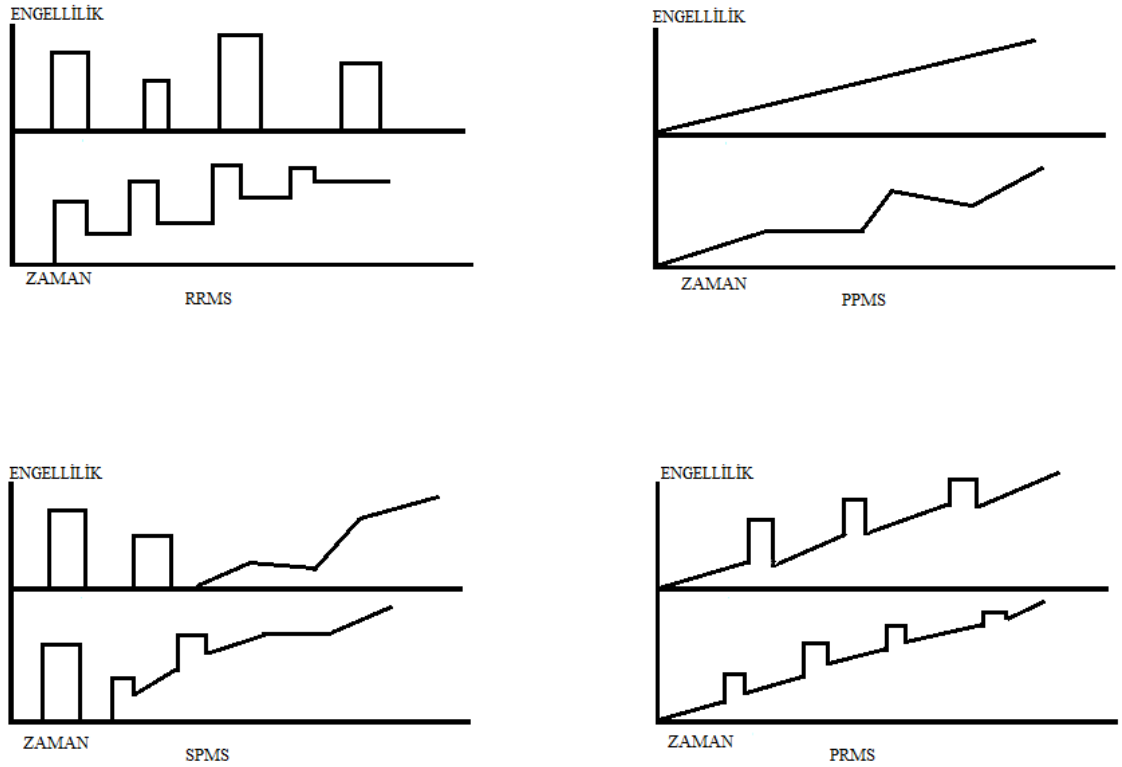
Hastalık genel olarak 4 farklı tipe ayrılır:

1-Relapsing-Remitting MS (RRMS): MS'nin klasik formudur. MS hastalarının yaklaşık %70'i bu tiptendir. Bu klasik form genellikle ergenliğin sonlarında ya da yirmili yaşlarda, tam ya da tam olmayan düzelme ile sonuçlanan ağır bir atakla başlar. Sonraki ataklar tahmin edilemeyen aralar ile birbirini izler. Stabil olan dönemler daha uzundur. Her bir ataktan sonra hastaya ait özürüllük giderek artar (87).

2-Sekonder Progresif MS(SPMS): Hastalık RRMS tipinde başlar. 2, 3 veya daha fazla atak sonrası sürekli bir kötüleşme izlenir. Ataklardan tam düzelme olmaksızın her bir atakta eklenen yeni bulgularla birlikte özürüllük de artar (88).

3-Primer Progresif MS(PPMS): Hastaların yaklaşık %15'inde iyileşme ve alevlenme dönemlerinin olmadığı başlangıçtan itibaren progresif bir seyir vardır.

4-Relapsing Progresif MS(RPMS): Başlangıçta relapslar olmasına rağmen daha sonra progresif bir seyirle devam eder (88). Şekil 2.1'de MS seyrinin özellikleri gösterilmiştir:



Şekil 2.1 MS seyrinin özellikleri (Lublin and Reingold, 2003)

2.1.9- Multiple skleroz'da laboratuvar bulguları, MS tanısı ve tanı kriterleri

MS'de Laboratuvar Bulguları

MS'ye spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Hastaların %40'ında BOS proteini hafif artmıştır. Bu artış 100 mg'dan fazla ise başka hastalıklar araştırılmalıdır. Hastaların üçte ikisinde BOS'ta IgG artmıştır. $(BOS\ IgG \times Serum\ albumin) / (Serum\ IgG \times BOS\ albumin)$ formülü ile hesaplanan IgG indeksi de çok önemli bir parametredir. Bu oranın 0,7'den büyük olması intratekal Ig sentezi olduğunu gösterir. MS'lilerde BOS'daki SSS tarafından üretilen gamma globulin elektroforezinde OKB oluşturur. IgG indeksinde yükseklik ve oligoklonal bant pozitifliği MS'li hastaların %90'ında gösterilmiştir. BOS'da milimetre küpte 50'den daha az mononükleer pleositozis olabilir (89).

Günümüzde MRG beyin, beyin sapı, optik sinir ve spinal kord üzerindeki asemptomatik plakların gösterilmesinde çok duyarlıdır (90-92). T2A kesitlerde, birçok asimmetrik, iyi sınırlı, genellikle periventriküler ve lateral ventriküle dik olarak uzanan oval şekilli lezyonların bulunması MS'yi akla getirir. Akut atak döneminde lezyonlarda kontrast madde tutulumu olabilir.

Uyarılmış potansiyeller de tanıya yardımcıdır (92). Örneğin vizüel uyarılmış potansiyeller (VEP) optik sinir, kiazma veya trakt patolojilerine sensitiftir. Klinik MS'lilerin %85'inde, olası MS'lilerin %58'inde anormal cevap alınır. En sık bulgu interoküler P100 latans farklılığıdır. P100 dalga şekli korunmuşken latansın uzamış olması, görme yolları üzerinde demiyelinizyon olduğunu gösterir. Beyin sapı uyarılmış potansiyelleri (BSUP); klinik kesin MS'lilerin %67'sinde, olası MS'lilerin %41'inde bozuktur. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SUP) normal klinik sensoriyel bulguları olan MS'lilerin sensoriyel anomalilerini açığa çıkarmak için kullanılır. Klinik MS'lilerin %77'sinde, olası MS'lilerin %67'sinde pozitiftir (93). Günümüzde MS tanısı için kullanılmakta olan Mc Donald kriterlerinde VEP anormallikleri yer alırken BSUP ve SUP anormalliklerine yer verilmemiştir (9).

MS tanısı ve tanı kriterleri

MS hastalığının tanısı esas olarak klinik bir tanıdır; semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak konulmalıdır. MRG, BOS incelemesi ve uyarılmış potansiyeller tanıya ulaşmada katkıda bulunsa da hala kesin tanı koydurucu bir

laboratuvar yöntemi yoktur (94). MS tanısına yönelik ilk kriterler 1965 yılında Schumacher ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. 1983 yılında Poser tarafından hazırlanan yeni kriterlerde, MS'de paraklinik testler (nörofizyolojik testler ve BOS bulguları: Ig G indeksi ve OKB varlığı) de tanıya yardımcı olarak kullanılmaya başlanmıştır (95). Bundan sonra 2001 yılında Londra' da ABD Ulusal MS Derneği ve Uluslararası MS Dernekleri Federasyonları Uluslararası MS panelini düzenleyerek yeni tanı kriterlerini belirlemişlerdir (Ek-1). Bu toplantıda tanımlamalar açıklığa kavuşturulmuştur. 24 saat veya daha uzun süren yakınmalar atak olarak tarif edilmiştir. Ayrıca birden fazla ataktan söz edebilmek için atak başlangıçları arasındaki sürenin en az 30 gün olması gerekmektedir (9). Kabul edilmiş yeni tanı kriterleri şunlardır:

- 1-Kesin tanıda lezyonların zaman ve mekan içerisinde dağılımını gösteren objektif deliller esastır.
- 2-Anamnezde hastalık semptomlarının varlığı tanı koymada yeterli değildir.
- 3-MRG, BOS analizi, VEP kayıtları, eğer klinik belirtiler tanıda yetersiz kalıyorsa tanıya katkı sağlar.

Bu tetkikler içerisinde sensitivite ve spesifitesi en yüksek olan MRG'dir. Bunu BOS incelemesi izler. Eğer klinik tablo atipik ise ve MRG kriterleri yeterli değilse BOS bulguları önemlidir. VEP bulguları da bazı durumlarda tanıda önemlidir (9). MRG ile tespit edilen lezyonların zaman ve mekan içerisindeki dağılımları kesin tanıda çok büyük önem taşımaktadır. Panel Barkhof ve ark. ile (96), Tintore ve ark.'ın (97), yaptığı çalışmaları esas almıştır. Spinal kordda T2A kesitlerde büyüklüğü 3mm'den fazla ve 2 vertebral segmentden az olan lezyon anlamlıdır. Bir spinal kord lezyonu bir beyin lezyonu ile eşdeğerdir. MRG ile tespit edilen spinal kord lezyonu klinik izole sendrom, başlangıcından itibaren progresif seyir ve beyin MRG bulgularının yetersiz kaldığı durumlarda büyük önem taşımaktadır.

MRG kriterleri (zaman içinde dağılım):

- 1) İlk MRG'nin klinik tablonun başlamasından 3 ay ya da daha uzun bir süre sonra çekilmiş olması gerekmektedir. Eğer Gadolinyum tutan lezyon tespit edilmiş ise, bu yeterli bir bulgudur. Eğer Gadolinyum tutan lezyon yoksa tetkik 3 ay sonra tekrar edilir. Kontrast tutan lezyon varsa veya T2A kesitlerde yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım için yeterli bir kriterdir.

2) Eğer ilk MRG klinik olaydan sonra 3 ay geçmeden çekilmiş ise olaydan 3 ay veya daha fazla süre sonra ikinci MRG çekilir. İkinci MRG’de kontrast tutan lezyon varsa bu anlamlıdır. Eğer ikinci MRG negatif ise ikinci tetkikten 3 ay sonra MRG tekrar edilir. Gadolinyum tutan lezyon varsa veya T2 sekanslarda yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım açısından yeterlidir.

Ancak MS tanısından ana unsur olan lezyonların zaman ve mekanda dağılımının daha fazla vurgulanması, farklı görüntüleme kriterlerinin tanı şemasına dahil edilmesi, BOS analizinin değerinin güçlendirilmesi ve PPMS tanısını kolaylaştırmak amacıyla 2005 yılında Amsterdam’da yapılan uluslar arası panelde özgün ölçütler geliştirilmiş ve orijinal kriterlere bağlı kalınarak McDonald Kriterlerinin 2005 Revizyonu olarak sunulmuştur. Revize edilmiş kriterler önceki kriterleri daha basitleştirmiş, netleştirmiştir ve görüntüleme kriterleri daha esnek bir şekilde kullanılmaya uygun hale getirilmiştir. Yeni kriterlerde özellikle MRG ile zamansal yayılım ve mekansal yayılım açısından kriterler sadeleştirilmiş ve özellikle PPMS için tanı kriterleri basitleştirilmiştir (77).

2.1.10-Ayırıcı tanı ve Multiple skleroz’un klinik varyantları

Ayırıcı tanı

İki veya daha fazla farklı klinik atak geçiren ve kısmen de olsa kliniğinde düzelme olan genç hastalarda MS ayırıcı tanısını yapmak zor değildir. Asıl problem atipik tablo olduğunda, monofazik seyirlerde, progresif hastalıklarda veya görüntüleme negatif olduğundadır (98). Tipik dağılım yapmış lezyonları olan ve tipik RRMS seyrine sahip bir hastada tanı nispeten daha kolay koyulabilir olsa da meningovasküler sifiliz, serebral arteritlerin bazı nadir formları, multiple kanama epizotları olan beyin sapı ve spinal vasküler malformasyonlar, sistemik lupus eritromatozis (SLE) ve Behçet hastalığı RRMS’yi taklit edebilir (99, 100). Aynı şekilde steroide yanıt veren serebral lenfoma ve intravasküler lenfoma, embolik enfarktlar, progresif multifokal lökoensefalopati, Lyme hastalığı ve tümörler akılda tutulması gereken diğer hastalıklardır (101, 102). Bir hastada optik nörit semptom ve bulgularının yokluğu, amyotrofinin varlığı, tamamen normal göz hareketleri, hemianopik görme alanı defisiti, en belirgin yakınmanın ağrı olması ve genç yaşlarda başlayan progresif ancak ataklarla seyretmeyen bir tablonun varlığı MS için tanıdan uzaklaştırıcıdır (75). Dissemine ensefalomyelit yaygın yama tarzı demiyelinizan alanlarla karakterize akut genellikle monofazik bir hastalıktır ve MS’de nadiren görülen ateş, stupor ve koma tablosu ile karakterizedir (103). SLE gibi

diğer otoimmün hastalıklar (mikst konnektif doku hastalığı, Sjögren sendromu, skleroderma, primer biliyer siroz gibi) SSS'de beyaz cevherde multiple lezyonlara yol açabilirler ve hastalığın diğer sistemik bulgularının varlığı ve tanısız otoantikorlar ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir (104-106). MS'de lupus bulguları olmaksızın % 5-10 oranında antinükleer veya anti çift-sarmal DNA antikorlarının bulunduğu bildirilmiştir (104). Bu hastalıklarda MRG'de gözlenen lezyonlar küçük damar vaskülit, kardiyak embolizm gibi durumlarının yanında inflamatuvar demiyelinizasyona bağlı da olabilmektedir. Poliarteritis nodosa gibi primer vaskülitler de akılda tutulması gereken klinik tablolar arasında sayılmaktadır. Özellikle primer progresif MS ayırıcı tanısında tropikal spastik paraparezi, ALS, subakut kombine dejenerasyon, baziller arter basısı ve posterior fossa lezyonları düşünülmelidir (75).

MS'nin klinik varyantları

MS heterojen bir seyir gösterse de çoğu kez MS tanısı koymakta güçlük yaşanmaz. Fakat bir grup hastalık vardır ki MS için tipik özellikler göstermemekle birlikte MS ile sebebini bilmediğimiz yakın ilişki içerisindedir. Bu grup hastalıklar MS varyantları olarak adlandırılır.

MS klinik varyantları şu şekilde sınıflandırılabilir:

1-Monofazik ve multifokal sendromlar: Postenfeksiyöz ensefalomyelitis (ADEM), klinik izole sendromlar (optik nörit, transvers myelit, izole beyinsapı/ serebellar sendrom)

2- Nöromyelitis optika (Devic hastalığı)

3- Marburg varyantı

4- Balo'nun konsantrik sklerozu

5- Myelinoklastik diffüz sklerozis (Schilder's Hastalığı)

6- Dissemine subpial demiyelinizasyon

-Nöromyelitis optika: Bilateral optik nöropati ve myelopatinin birlikte olduğu durumdur. Seyri monofazik veya relapsing olabilir. Myelopati MS'dekinden daha ağırdır ve sekel riski daha fazladır. Bazı vakalarda optik nöropati ve myelopati eş zamanlı iken bazı vakalarda her iki antiteden biri diğerinden daha sonra gözlenir (30).

-ADEM: Monofazik SSS demiyelinizasyonunun sebebidir. Genellikle aynı yaşta çok odaklı ak madde lezyonu oluşturmalarına rağmen her zaman güvenilir bir şekilde MS'in

ilk atağından ayırt edilemeyebilir. Genellikle çocuklarda ve adölesans yaş grubunda görülür. Öyküde enfeksiyon belirtileri veya aşılama vardır. Belirgin özelliği, beyinsapı bulgularının sık görülmesidir. Ateş, şuur kaybı, meningismus vardır. MRG'de infratentorial lezyonlar siktir, periventriküler lezyonlar MS'ye göre daha azdır. Mortalite %20'dir (88).

-Marburg varyantı: MS'nin fulminan, letal bir subtipidir. Seyir progresifdir ve beyin sapı tutulumuna veya kitle etkisine sekonder ölümle sonuçlanır (107).

-Balo'nun konsantrik sklerozu: MS ile yakından ilişkili inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır. Klinik seyri akut fulminandır (108). T2A MRG antemortem tanı koymayı sağlar ve yıkılmış ve korunmuş miyelin bantlarını çevreleyen hipoisointens ve hiperintens halkaların farklı paternlerini gösterebilir (109).

-Schilder's Hastalığı: Bu hastalık erken başlangıçlı MS ile karıştırılır. MRG ve klinik çoğu vakada ayırım yapmaya yeterlidir. Bazen bu vakalar cerrahiye gidebilir (110).

2.1.11-Prognoz

MS SSS'nin idiopatik inflamatuvar demiyelinizan hastalıkları arasında yer alan heterojen spektrumlu bir hastalıktır (111-115). MS'de iyi prognostik faktörler; kadın cinsiyet, erken başlangıç, optik nörit ve duysal semptomlarla başlangıç, ilk 5 yıl ataklar arası sürenin uzun olmasıdır. Kötü prognostik faktörler ise erkek cinsiyet, geç başlangıç, motor veya serebellar semptomlarla başlangıç, progresif form ve ataklar arasındaki sürenin kısa olmasıdır (116-127).

2.1.12- Multiple skleroz'da tedavi

MS'de tedavi, akut atak tedavisi, uzun dönem immünomodülatör ya da immünosupresif tedaviler ve semptomatik tedaviler olmak üzere üç gruba ayrılabilir (128).

Akut atak tedavisi

Akut atak tedavisinde glukokortikoidler ve daha nadir olarak da ACTH kullanılır. Her iki ilacın da antinflamatuvar ve immünosupresif etkileri olup MS'de klinik atağın süresini kısaltırlar. Her atak tedavi gerektirmeyebilir. Hastanın klinik durumuna göre buna karar verilir. Temel ilke hastanın günlük aktivitelerini kısıtlamayan atakları mutlaka kortikosteroidlerle baskılanmanın zorunlu olmadığıdır (129). Çalışmalarda metil prednizolon 1 g/gün dozunda 3-10 gün süreyle uygulanmasının ataklarda fonksiyonel düzelme hızı üzerinde kısa süreli faydası olduğu bildirilmiştir (130-132).

Kortikosteroidler T hücre fonksiyonlarını modüle eder, makrofajlar üzerinde sınıf II antijen salınımını azaltır, proinflatuar sitokinlerin yapımını ve aktivitesini inhibe eder, IL-1,2 ve 6'nın yapımını azaltır, lökotren ve prostoglandinleri süprese eder (133-136). Glukokortikoid tedavisinin akut ataklarda fonksiyonel düzelme hızı üzerinde kısa süreli faydası olduğu prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmalar ile ispatlanmıştır ve MS'li hastalarda akut atak tedavisinde kullanılması tavsiye edilmektedir (136). MS ataklarının tedavisinde steroidlerin yan etkisinden korunmak amacıyla tedavi süresi kısa tutulmaktadır (137-139). Agresif seyirli, kortizona cevap alınamayan durumlarda plazmaferez denenebilir (140).

İmmünomodülatör tedaviler

İmmünomodülatör tedavide amaç supresör hücreleri indüklemek ve hastalık aktivitesini arttıran pro-inflatuar sitokinleri baskılamaktır (30). İmmünomodülatör tedavide günümüzde en sık kullanılan ajanlar IFN- β ve glatiramer asetatıdır (139, 141). IFN'lerin, antiviral etkilerinin yanı sıra immünomodülatör ve antiproliferatif etkileri de olduğu bilinmektedir. IFN'lerin MS hastalarında etki mekanizmaları çok yönlüdür. T lenfositlerin lenfoid dokuya sekestrasyonu, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin inhibe edilerek T lenfositlerin KBB'yi geçişinin engellenmesi, T lenfositlerden IFN- γ da dahil sitokin salınımının azalması, makrofajlardan TNF- α üretiminin azaltılması ve IL-6 üretiminin artması gibi etkileri belirlenmiştir (142). IFN- β kullanımı klinik kesin MS açısından yüksek riske sahip hastalar, RRMS veya atakların halen devam ettiği SPMS'de kullanımı Tip A düzeyinde delile sahip çalışmaların varlığı sebebiyle kuvvetle tavsiye edilmektedir; ancak ataksız SPMS'de etkinliğine yönelik veriler şu anda ispatlanmış değildir. IFN- β 'nın subkutan ve intramusküler uygulanmasının klinik etkinlikle ilişkisi bulunmamaktadır ve yan etki profili de uygulama yoluna bağlı olarak muhtemelen değişiklik göstermemektedir (136). IFN- β -1a'nın 30mikrogram (6MIU) dozunda haftada bir kez intramusküler ve 22 mikrogram (6MIU) veya 44 mikrogram (12MIU) gram olarak haftada üç kez subkutan enjeksiyonlar halinde tavsiye edilen formları bulunmaktadır (139, 141, 143). IFN- β -1b ise gün aşırı 250 mikrogram (8MIU) subkutan yoldan uygulanır (144, 145). IFN- β -1b'nin aynı zamanda SPMS'de özürüllüğün ilerlemesini orta derecede azalttığı yayınlanmıştır (146). MS hastalarında IFN tedavisi sırasında enjeksiyon yeri reaksiyonları, grip-benzeri reaksiyonlar, depresyon, lökopeni, otoimmün hepatit, hipo-hipertiroidizm gibi yan etkiler görülebilir.

Bundan dolayı tedaviye başladıktan sonra sık aralıklarla tam kan sayımı, biyokimyasal değerler ve tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir (147). RRMS tedavisinde kullanılan diğer immünomodülatör tedavi seçeneği glatiramer asetattır (143). Glatiramer asetat L-glutamik asit, L-lizin, L-alanin ve L-tirozin tarafından oluşturulan bir polipeptittir (136). Glatiramer asetatın CD4+ yardımcı T2 hücre cevaplarını indükleyerek T1 hücre cevaplarını süprese ettiği ve regülatör sitokinleri indüklediği bildirilmiştir (76). Günlük 20 mg subkütan uygulamalarının, RRMS hastalarında klinik ve MRG ölçümleri ile birlikte yapılan değerlendirme sonrası atak sıklıklarını azalttığı prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar ile ispatlanmıştır. Ancak hastalık progresyonunu yansıtan MRG ölçümleri ve disabilitenin ilerlemesine olan etkisi olası faydalı olarak bildirilmiş olup hastalığın progresif döneminde kullanımına dair yeterli veri yoktur (136). Glatiramer asetat kullanımı ile ortaya çıkabilecek yan etkiler ise enjeksiyon yeri ağrısı, lenfadenopati, lipoatrofi, geçici göğüs ağrısı ve anksiyetedir (148). Diğer bir immünomodülatör tedavi olan İVİG, RRMS’de 2 yıl boyunca her ay 150-200 mg/kg uygulanmış ve relaps hızını %42-59 oranında azalttığı görülmüştür (149). Natalizumab, görece yeni ve güvenilirliği kuşkulu bir ilaçtır. α -4 integrin antagonistidir. Atak sıklığını %68'lere varan oranda azalttığı bildirilmiştir (150). 4 haftada bir 300 mg intravenöz infüzyon şeklinde verilir. En sık görülen yan etki allerjik reaksiyonlardır. Natalizumab ile birlikte immünomodülatuar (IFN- β) veya immünosupresan (azothioprin) tedavi alan 3 vaka progresif multifokal lökoensefalopati gelişmiştir. Dolayısıyla natalizumab İmmünomodülatuar veya immünosupresan tedavi olarak immun sistemi baskılanan hastalarda kullanılmamalıdır (151).

İmmünosupresif tedaviler

MS’de 30 yılı aşkın süredir immünosupresif tedaviler kullanılmaktadır ve bu amaçla sıklıkla kullanılan ajanlar metotreksat, 2- klorodeoksiadenozin, mitoksantron, azatioprin, kladrabin, siklosporin ve siklofosfamiddir (136, 152, 153). Bu ajanlardan FDA onayı olan T-hücre, B hücre ve makrofaj aktivitelerini süprese eden mitoksantrondur ve üç aylık periyodik uygulamaları kullanılmaktadır (144, 153). RRMS’de mitoksantronun kullanımının atak sıklığını azalttığına dair etkinliğini ispatlayan çalışmalar olmakla birlikte bu ajanın potansiyel toksik etkileri erken dönemde klinik etkinliğin üzerine çıkabilir (136). Puls siklofosfamid tedavisinin, MS tedavisinde yeteri kadar etkin olmadığı görülmektedir. Metotreksatın ve kladrabinin

progresif MS’de hastalığın ilerlemesini kısmen azatlığına dair deliller vardır (136). Diğer tedavi seçeneklerinden İVİG’in RRMS’de atak sıklığı ve hastalık progresyonu üzerine sadece çok az faydası olduğu, plazmaferezin ise MS tedavisinde yeri olmadığı gösterilmiştir (136, 145).

Semptomatik Tedavi

Önlenemeyen veya kür sağlanamayan bir hastalıkta fonksiyonel etkilenmeyi en aza indirecek semptomatik tedavi çok önemlidir. Bu nedenle spastisite, tremor, yorgunluk, paroksizmal semptomlar, ağrı, konstipasyon, mesane fonksiyon bozuklukları, empotans ve depresyon tedavi edilmelidir (30, 135).

-Spastisite: Baklofen, tizanidine, dantrolen, benzodiazepin, 4-aminopyridin, 3,4 diaminopyridin ve botulinum A toksini kullanılabilir. İlaç tedavisi başarısızsa dorsal rizotomi, myelotomi gibi cerrahi prosedürler uygulanabilir.

-Tremor: İzoniazid (pidoksinle birlikte), primidon, karbamazepin ve gabapentin gibi ajanlar kullanılmaktadır. Klonazepam, propranolol ve ondansetronun da kullanılabilir. Tek taraflı ciddi tremorda ventrolateral talamotomi ve talamik stimülasyon yapılabilir.

-Yorgunluk: Amantadin, pemoline, metilfenidat, modafinil ve 4-aminopyridin kullanılabilir.

-Ağrı: Karbamazepin, difenilhidantoin, gabapentin ve trisiklik antidepresanlar gibi ajanlar kullanılabilir.

-Paroksizmal semptomlar: Karbamazepin, valproat ve gabapentin gibi antikonvülzan ajanlar tavsiye edilir. Benzodiazepinler de kullanılabilir.

-Konstipasyon: Diyet tedavisi ve laksatif önerilir.

-Mesane fonksiyon bozuklukları: Sık idrara çıkıyorsa, propantelin ve oxybutynin gibi antikolinerjik ajanlar; enürezis varsa imipramin; üriner retansiyon varsa, betanekol klorid (kolinerjik) kullanılabilir. Bu tedaviler etkisiz olursa, kateterizasyon yapılabilir.

-Depresyon: Psikiyatristlerle birlikte tedavi edilmesi gerekir. Anksiyete durumunda benzodiazepinlerle birlikte kombine edilerek antidepresif ajanlar tavsiye edilebilir. SSRI’lar ve amitriptilin kullanılabilir (30).

2.2-EDSS

MS’de gözlenen klinik progresyon oranı hastalar arasında değişkenlik gösterir. Klinik özürülüğü değerlendirmek için kullanılan araçlar arasında en sık Kurtzke EDSS skoru kullanılmaktadır (115). Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki yetersizlik

ölçülmektedir. Bunlar piramidal, serebellar, beyin sapı, duyuşsal, barsak ve masane, vizuel ve mental fonksiyonlardaki bozulmayı kategorize etmek ve MS ile ilgili olabilecek başka bir nörolojik bulguyu karakterize etmek için dizayn edilmiştir EDSS'de '0', normal nörolojik muayeneyi gösterirken, '10' ise, MS'ye bağlı ölümu göstermektedir (30,115). Dizabilitede kötüleşmenin kalıcı ve geri dönüşümsüz kabul edilebilmesi için skorda 1.0 veya daha fazla puan artışının en az altı ay boyunca kalıcı olması gerekir. Bu skala, kognitif fonksiyonlar ve üst ekstremite dizabilitesini çok iyi değerlendirebilen bir skala değildir (30) (Ek-2).

2.3- MULTİPLE SKLEROZ'DA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Son yıllarda, T2A, T1A ve proton dansite ağırlıklı görüntüleme gibi konvansiyonel MRG teknikleri ve manyetik transfer görüntüleme (MTG), DAG, DTG, proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS) ve fonksiyonel MRG (fMRG) gibi non-konvansiyonel MRG teknikleri ile klinik ve histopatolojik çalışmalarından elde edilen bulgular birleştirilerek MS'in fizyopatolojisinin daha kapsamlı anlaşılmasına çalışılmaktadır (7, 154-159). MS'de MRG ile inflamasyon, demiyelinizasyon, nöroaksonal kayıp, nörodejenerasyon ve hacim değişikliklerine ait bilgi elde edilebilir (160). Gelecekte MS'nin fizyopatolojisini anlamada ve bu anlayışın kliniğe yansımalarında ileri MRG tekniklerine sıklıkla başvurulacak gibi görünmektedir. Örneğin NGBC hasarı MS'li hastalarda histopatolojik çalışmalarla ispatlanmıştır ve bu hasar MTG, DAG, DTG ve H-MRS gibi non-konvansiyonel MRG tetkikleri ile de gösterilebilir (19, 48, 161-165).

2.3.1-Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme teknikleri

Konvansiyonel MRG teknikleri; T2A görüntüleme, proton dansite ağırlıklı görüntüleme, FLAIR görüntüleme, T1A görüntüleme ve gadolinyum tutulumlu T1A görüntülemenden oluşur (166).

T2A görüntüleme

Patolojik çalışmalarla uyumlu olarak MS'de T2A görüntülemesinde periventriküler ağırlıklı multiple hiperintens beyaz cevher lezyonları görülür (167). T2 hiperintens lezyonlar patolojik dokudaki su kompartman değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkar. T2 hiperintens lezyon, oluştuktan genellikle 4-8 haftadan sonra maksimum hacme ulaşır ve birkaç haftadan birkaç aya kadar süren bir zaman içerisinde küçülmeye başlar. Sonunda genellikle küçük bir T2 hiperintens alan olarak rezidü alan kalır. Pek çok T2

hiperintens lezyon yıllarca değişmeden kalabilir. Bazen zamanla lezyonlar sıklıkla periferal ve nadiren de santral aktivasyon gösterirler. Bu durum ağır kümülatif hastalığın geliştiği ve remiyelinizasyon kapasitesinin aşıldığı anlamına gelebilir (168). Bu sebeplerden dolayı bu görüntülerden ölçülen total lezyon volümü MS'de hastalık yıkımının önemli bir belirteci olarak kullanılabilir. T2A sekanslarda gösterilen lezyonların volüm ve sayısındaki zaman içerisindeki değişiklikler hastalık aktivitesinin ve tedaviye cevabın bir belirleyicisi olarak kullanılabilir (169). Histolojik araştırmalardaki anormal bulgular ve T2A görüntü anormallikleri arasındaki ilişki güçlü olmasına rağmen, herhangi bir zamandaki klinik disabilite ve total serebral T2A lezyon yükü arasındaki ilişki sadece ılımlıdır (167, 170-172). Fakat ilk 5 yıl içindeki lezyon volumunde değişiklik EDSS skoru ile ölçülen uzun dönem disabilite ile anlamlı olarak koreledir (115).

T2A görüntülerdeki beyaz cevher hiperintensitelerine ek olarak, MS'li hastalarda T2A görüntülerde patolojik demir depolanmasını ve beyin dejenerasyonunu yansıttığı düşünülen gri cevher hipointensitelerine de rastlanır ve bu lezyonların klinik durum ve prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (173-175).

Proton dansite ağırlıklı görüntüleme

T2A imajlarda hem BOS hem de lezyonlar hiperintens olduğu için periventriküler lezyonları göstermek zor olabilir. Bu lezyonları daha iyi göstermenin bir yolu da proton dansite ağırlıklı görüntüler elde etmektir (176). Bu sekanslarda BOS hipointens görünürken lezyonlar hiperintens görünür (166).

FLAIR görüntüleme

BOS ve lezyon arasındaki kontrastı artıran bir diğer metodda FLAIR görüntülemedir (176). Bu metod BOS'dan gelen sinyalleri suprese eder. FLAIR görüntüleme BOS ve periventriküler T2A hiperintensiteler arasında farkı daha iyi belirler ve kortikal ya da jukstrakortikal lezyonların kontrastını artırır (177).

T1A görüntüleme

T1A görüntüler, T2A görüntülere göre gliosis ve su içeriğindeki değişikliklere daha az sensitiftir. Akut inflamatuvar lezyonlar çok fazla ödem içeriyorsa T1A görüntülerde hipointens görülebilir. T2A görüntülerde hiperintens izlenen lezyonların çoğu T1A görüntülerde normal beyaz cevher gibi izointenstir. Kronik T1A hipointensiteler T2A hiperintensitelere göre doku destrüksiyonun daha spesifik bir belirtecidir (178-180).

Kara delik (black hole) terimi T1A imajlarda hipointens lezyonları tanımlar (181). Kara delikler bulunduğu alanın daha önce ağır hasara maruz kaldığını gösterir ve bu bölgelerde histopatolojik olarak aksonal dansite azalmıştır. Ödeme sekonder akut T1 hipointens alanlar ile kronik kara delikleri birbirinden ayırmak gerekir. Çünkü ilki geçici olabilirken, ikincisi inflamasyonun ağır hasar ile iyileştiğini gösterir. İlkinde lezyonda yoğun kontrast tutulumu görülürken, ikincisinde genellikle kontrast tutulumu olmaz. T2 hiperintens lezyon sayısı ve hacmi ile engellilik arasında zayıf bir bağ izlenirken, kara delik sayısı ile engellilik arasında daha anlamlı bir bağ vardır (160). Son bir çalışmada Cid ve ark. (182), RRMS hastalarının MS relapsı döneminde T1A görüntülerde lezyon hipointensitesinin derecesi ve relaps dönemi ve 1 ay sonraki EDSS'leri arasındaki fark ile relaps zamanında BOS nöronal kültürlerindeki nöronal apoptoz arasındaki ilişkiyi araştırmış ve T1A lezyon hipointensitesi ile relapstan zayıf iyileşme ve BOS'daki nöronal apoptoz miktarı arasında güçlü bir ilişki bulmuştur.

Gadolinyum tutulumlu T1A görüntüleme

Normalde gadolinyum KBB'den geçemez. MS atağı gibi fokal inflamatuvar durumlarda KBB'nin geçirgenliği bozulur (183). Geçen gadolinyum miktarı, geçirgenliğin büyüklüğüne, uygulanan gadolinyumun dozuna ve gadolinyum uygulanması ile T1A görüntü elde etme intervaline bağlıdır (184, 185). Konvansiyonel MRG ile görünür hale geldikten 2-6 hafta sonraya kadar akut lezyonlar gadolinyum tutmaya devam eder (184, 186). Gadolinyum tutulumlu T1A sekanslar daha kronik lezyonları akut inflamatuvar lezyonlardan ayırmak için yararlıdır. Gerçekte MS'de hastalık aktivitesinin MRG göstergesi T1A görüntülerde gadolinyum tutulumu ile değerlendirilir. Gadolinyum tutulumunun paterni genellikle nodulerdir fakat %25 kadar patern periferel kontrast tutulumludur (187). Periferel tipte kontrast tutan lezyonların daha destrüktif bir patoloji ile seyrettikleri ve daha şiddetli bir kliniğe yol açtıkları düşünülür (188).

2.3.2-Non-konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme teknikleri

Non-konvansiyonel MRG teknikleri; manyetik transfer görüntüleme (MTG), H-MRS, DAG, DTG'dir.

Manyetik transfer görüntüleme

Sudan daha az hareketli ve geniş lezyonlarla ilişkili protonlar daha kısa T2 süresine sahiptir ve konvansiyonel MRG'de görülmez. Bu protonlardan gelen sinyaller indirekt

olarak MTG ile görüntülenebilir (189). MTG esas olarak, su gibi protonların serbestçe hareket ettikleri bir ortam ile beyin parankimi gibi hareketin kısıtlandığı dokular arasındaki proton ilişkilerinin karşılaştırılmasını sağlar. MTG beyinde bulunan serbest ve bağlı protein havuzları arasındaki proton hareketleri temeline dayanır. MTO dokudaki makromoleküllerin manyetizasyonlarını çevre suya aktarma kabiliyetlerinin azalmasını anlatır. Bu durum miyelin veya aksonal membran gibi diğer hücre elemanı hasarında morfolojik değişikliklerden çok önce ortaya çıkar (190).

MTO değerleri T1A hipointensitelerin derecesi ile uyumlu olarak MS lezyonlarında azalır. Bu, doku destrüksiyonu ile ilişkilidir. Dolayısıyla daha geniş ve daha destrüktif lezyonlar daha küçük ve daha az destrüktif lezyonlara göre daha düşük MTO değerlerine sahiptir (180, 191, 192). Ayrıca inflamatuvar lezyonlarda MTO azalışı daha belirgindir (193). MS lezyonlarında görülen MTO değişikliklerine ek olarak sağlıklı gönüllülere kıyasla MS'li hastaların NGBC'sinde MTO değerlerinde azalma gösterilmiştir (192, 194-197). MTO'daki azalma SPMS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre daha belirgin bulunmuştur (198, 199). Ayrıca MTO'daki azalmanın EDSS ile ölçülen disabilite ve kognitif yıkımla ilişki olduğu gösterilmiştir (200-202).

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS)

H-MRS'de üç yöndeki gradientlerin ortak çalışması ile MRG'deki kesit seçme işlemi tek bir voksel için yapılır. Tek bir vokselde alınan kompleks sinyal 'Fourier dönüşümü' ile dalga boylarına göre parçalarına ayrılır. Klinik uygulamalarda yaygın olarak proton spektroskopisi kullanılmaktadır. Beyinde en bol proton kaynağı su ve yağ olduğu için, bunları içeren bölgelerde oluşacak devasa pikler daha küçük konsantrasyonda bulunan ve dokunun yapısı hakkında daha fazla bilgi verici metabolitlere ait pikleri gölgeler ve H-MRS'yi etkisiz kılar. Bu sebeple bazı teknikler ile su piki baskılanır.

MS'de NAA aksonal bütünlüğün belirleyicisiyken, kolin ve laktat akut inflamatuvar ya da demiyelinizan süreçlerle ilgilidir. Kısa veya uzun relaksasyon zamanı ile elde edilen H-MRS'lerde akut MS'de erken evrede kolin, kreatin ve laktat artışı izlenir. Kısa eko H-MRS'lerde lipidlerde geçici yükselmeler olabilir. Tarif edilen tüm değişiklikler NAA'da azalma ile birlikte görülür. NAA nöronlarda yoğun olarak bulunan bir metabolit olduğundan, NAA azalmasının aksonal disfonksiyona sekonder olduğu düşünülmektedir (160). Akut evreden sonra birkaç gün içinde laktat ve kreatin rezonans

pikleri normale dönerken kolin, lipidler ve miyoinositol piklerinin düzelmesi aylar sürebilir. Akut evreden sonra NAA aylar boyu düşük kalabilir veya zamanla izafi bir artış gösterebilir. Bu izafi ödemin çözülmesi ile sıkışan nöronların normale dönmesine bağlı olabilir (203, 204).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

Nöranal aktivitenin bir sonucu olan metabolik ve hemodinamik olaylar neticesinde gelişen deoksihemoglobin (Deoksi-Hb) ve/veya perfüzyon değişikliklerinin MR sinyalinin azalmasına sebep olmasına dayandırılan bir tekniktir. Bu sinyaller ile nöranal aktivite arasında dolaylı bir mekansal (spatial) ve zamansal (temporal) ilişki bulunmaktadır (205, 206). SSS fonksiyonlarının ortaya çıkışında rol alan nöranal mekanizmaları araştırmak ve hastalık nedeniyle oluşan anormal paterndeki beyin aktivasyonlarını gösterebilmek için fMRG sıklıkla kullanılmaktadır. Sadece tek atak geçirmiş hastalarda dahi yapılan fMRG’lerde motor hareketlerde kontralateral primer sensorimotor kortekste aktivasyon artışı izlenmiş ve bu alandaki aktivasyon artışı ile tüm beyindeki NAA konsantrasyonundaki azalma arasında kuvvetli korelasyon olduğu gösterilmiştir (205). fMRG MS hastalarında basit motor işlevler süresince beyin aktivasyonunu anormal paternini göstermek için kullanılabilir (165, 207-209).

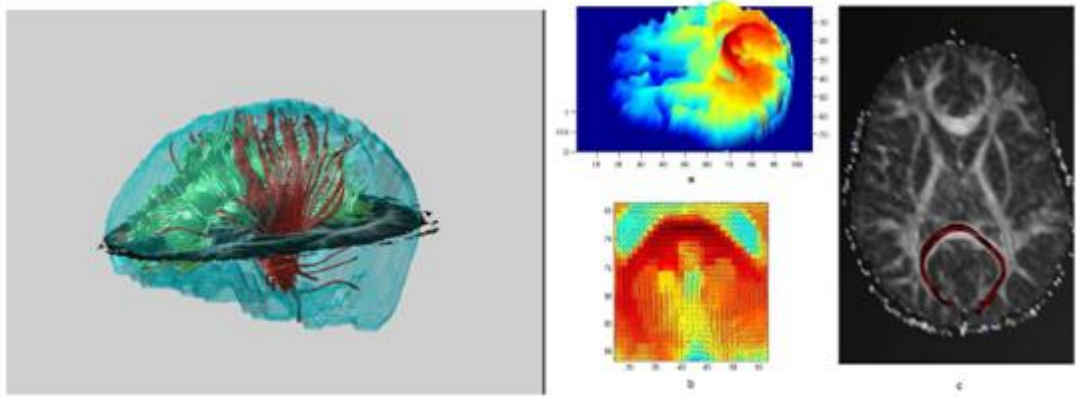
Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme

MRG ile dokular T1 ve T2 sinyal özelliklerine dayanarak birbirinden ayırt edilmektedirler. Ancak bazı durumlarda T1 ve T2 özellikleri normal dokuları ayırmada yetersiz kalır. Diffüzyon MRG, T1 ve T2 dışındaki mekanizmalar kullanılarak dokuların mikroskopik düzeyde incelendiği bir yöntemdir. Bu yöntemde görüntü kontrastı suyun moleküler hareketine bağlıdır (210, 211). Görünür diffüzyon katsayısı (ADC), belirli bir yönde su moleküllerinin random yer değiştirmesinin bir ölçüsüdür. Biyolojik dokularda diffüzyon kısıtlandığından dolayı ADC değerleri saf suyun diffüzyon katsayısından daha düşüktür (166). MS’de altta yatan patoloji, orada bulunan yapısal bariyerlerin geçirgenliğini ve geometrisini bozarak, SSS’de suyun self diffüzyon karakteristiğini değiştirir. MS çalışmalarında DAG kullanılarak lif dağılımının kantitatif hesaplanması sağlanabilir böylece bu hastalıkta geri dönüşümsüz özürüllüğe yol açan mekanizmalara ait bilgi elde edilebilir (212). DAG yöntemini kullanan bazı çalışmalarda akut lezyonlardaki ADC’yi kronik lezyonlardakilere daha yüksek bulunmuştur (213-216).

2.4-DİFFÜZYON TENSÖR MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

2.4.1-Tarihçe

1973 yılında, Lauterbur MRG'nin temel ilkelerini ve görüntü elde etme yöntemlerini açıkladı. Bundan sonra 1985'te Bushel ve Taylor, diffüzyon MRG ile MRG tekniğini birleştirip DAG tekniğini geliştirdiler. 1994'te, Basser ve ark., diffüzyon verisini birden fazla yönde ölçen, DTG adı verilen bir görüntüleme yöntemi ortaya koydular ve bu yöntemin klinik uygulaması ilk kez 1996'da Pierpaoli ve ark. (217-219) tarafından yapıldı. Resim 2.1'de DTG'nin bazı örnekleri gösterilmiştir.



Resim 2.1 DTG'nin bazı örnekleri

2.4.2-Tanımlar ve temel kavramlar

Diffüzyon:

Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele hareketlerine denir. Diffüzyon, kısıtlanmadığı sürece her yöne doğru olur. Bir sıvıdaki diffüzyon, molekül ağırlığı, moleküller arası ilişki (viskozite) ve ortam ısısına bağlı olarak değişir (220).

Moleküler Diffüzyon:

Moleküler diffüzyon 1827'de Robert Brown tarafından bulunan, moleküllerin ortamda rasgele yaptığı ısı bağımlı üç boyutlu serbest hareketini içeren fiziksel bir süreçtir ve "Brownian Hareket" olarak da adlandırılmaktadır. Bu hareket, ideal ortamda kendiliğinden başlar ve sürer. Dokudaki hücresel yapı, kompartmanlar ve engeller yaratıp diffüze olan moleküllerin hareketini etkiler. Serbest su molekülleri ortalama 50 msn olan diffüzyon süresince yaklaşık 10 µm yol kat eder ve bu sürede hücre membranı ve makromoleküller gibi maddelere çarpar, etkileşir ya da içinden geçer. Bir manyetik gradyent uygulandığında, moleküler diffüzyon spin eko (SE) sinyal amplitüdünde

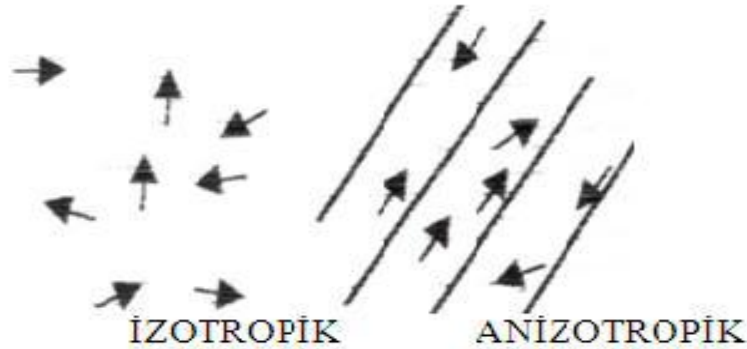
azalmaya yol açar. Ancak diffüzyonun bu etkisi standart SE görüntülerde farkedilmeyecek kadar küçüktür. Diffüzyon etkisini ölçebilmek için herhangi bir sekansı diffüzyona hassaslaştıran güçlü gradyentler kullanılır (220, 221).

İzotropik diffüzyon:

Ortamda ısı kaybının olmadığını varsayarsak ve molekül ideal ortamda hiçbir engelle karşılaşmazsa molekülün hareket yönü herhangi bir zamanda yönden bağımsızdır ve her yöne olan vektörlerin toplamı birbirine eşittir. Bu şekilde molekülün her yöne eşit olarak hareket etmesine izotropik diffüzyon denir. BOS’da su moleküllerinin hareketi izotropik diffüzyona uyar. Diffüzyonun izotropik olduğu dokularda diffüzyonun karakteristiğini tek bir ADC ile tanımlamak yeterlidir (220-223).

Anizotropik diffüzyon:

Su moleküllerinin yaptığı Brownian hareketin her üç yöndeki bileşeninden bir ya da daha fazlasının, dokudaki bir takım anatomik ya da fizyolojik engeller sebebiyle kısıtlanmasına, diğer bir deyişle Brownian hareketin yön bağımlı değişikliklerine “anizotropi” denir. Bu durumdaki harekete ise anizotropik diffüzyon adı verilir (221, 223, 225). Şekil 2.2’de izotropik ve anizotropik diffüzyonun şematik görünümüne yer verilmiştir.



Şekil 2.2 İzotropik ve anizotropik diffüzyonun şematik görünümü (Kara D, 2010)

Diffüzyon ölçümü:

Diffüzyon ölçümü ilk defa 1965 yılında Stejskal-Tanner’in yöntemi ile mümkün olmuştur (14). Bu yöntemde standart SE sekansını diffüzyona hassaslaştırmak amacıyla

180° radyofrekans dalgasından önce ve sonra güçlü gradyentler uygulanır. Oluşan sinyal şu şekilde hesaplanır:

$$S(G)=S \exp (-bD)$$
$$b= \gamma ^2\delta^2G^2(\Delta-\delta/3)$$

(S: sinyal intensitesi, exp: eksponensiyel, γ^2 : giromanyetik oran, G: uygulanan gradyentin amplitüdü, δ : uygulanan gradyentin süresi, Δ : gradyentler arasındaki süre, b = gradyentin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametreler, D: diffüzyon katsayısı.)

Bu denklemden elde edilen sinyalin diffüzyon ağırlığını b değeri, yani uygulanan ekstra gradyentin gücü ve uygulanma süresi belirler. Diffüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradyentler yüksek amplitüdü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır (226). DAG ile uygun manyetik alan gradyentleri uygulandığında, su moleküllerinin uygulanan gradyent yönündeki ısı-bağımlı serbest hareketlerine duyarlı hale getirilmesi ve dokudaki serbest su protonlarının diffüzyon yapmaya başlatılması amaçlanır (227).

Diffüzyon katsayısı:

Diffüzyon katsayısı moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında diffüzyon rastgeledir (serbest diffüzyon). Ancak dokularda su moleküllerinin diffüzyonu hücre içi ve hücreler arası yapılarca sınırlanır (kısıtlanmış diffüzyon). Diffüzyon katsayısını etkileyen faktörler arasında hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar, viskozite ve ısı gibi ortamın fiziksel-kimyasal özellikleri; hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, miyelinizasyon derecesi sayılabilir. Diffüzyon katsayısı, diffüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir; katsayı bu eğrinin eğimidir. Birimi mm^2/sn 'dir (210, 220, 228, 229).

Görünür diffüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient-ADC):

Biyolojik dokularda MRG ile ölçülen diffüzyon katsayısı yerine ADC deyimini kullanılır, çünkü *invivo* ortamda ölçülen sinyal kaybı, *invitro* ortamdan farklı olarak yalnızca su diffüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere de bağlıdır (211).

2.4.3-Diffüzyon tensör manyetik rezonans görüntülemenin prensipleri

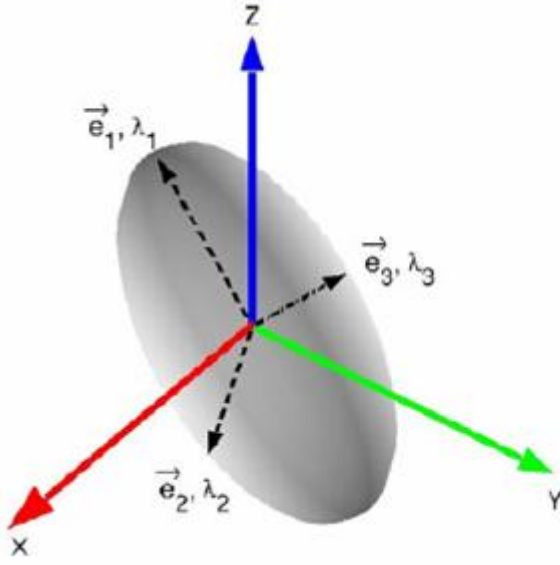
DTG tekniğinin temeli su moleküllerinin *invivo* diffüzyon hızını ve yönünü ölçerek dokunun yapısının belirlenmesine dayanır. Farklı kompartmanlarda yer alan, farklı hız

ve oranlara sahip serbest su moleküllerinin Brownian hareketleri, beyin dokusu içindeki myelinden zengin aksonlara dik yönde, paralel olanlardan daha fazla kısıtlanır. Serbest protonlar hareket yönüne dik akson ve liflerin arasından geçerken yavaşlar. Bunun sonucunda beyaz cevher yolaklarına paralel yöndeki diffüzyon en fazla olurken, onlara dik yönde olan diffüzyon en az olur. Diğer bir deyişle, izotropik ortamda ortogonal planlar arasındaki diffüzyon gradyentleri arasında bir etkileşim olmazken, anizotropik ortamda farklı etkileşimler ortaya çıkar (230).

ADC tek bir yöndeki diffüzyon büyüklüğünü gösterdiği için anizotropinin baskın olduğu sinir hücreleri, kas lifleri gibi dokularda diffüzyonun özelliklerini tanımlamakta yetersiz kalır. Bu gibi anizotropik dokularda her bir yönde ve bu yönler arası doğrultularda diffüzyonun büyüklüğünü anlayabilmek için bir tensöre ihtiyaç duyulur. Tensör, karmaşık bir matematiksel işlemdir ve üçten fazla öğeye dayanarak tanımlanan bir vektör biçiminde gösterilir. Dolayısıyla tensör diffüzyonu üç boyutta tanımlar. Yani tensor üç boyutlu uzayda bir elipsoidin özelliklerini tanımlayan matematiksel bir bağlantıdır. Bu vektörü belirtmek için en az altı tane ayrı planda diffüzyon ölçümü yapılması gerekmektedir ve ölçümler sonucu elde edilen vektöre “diffüzyon tensor” adı verilmektedir. Diffüzyon tensor görüntüleme de suyun diffüzyon özellikleri x, y, z spasyal koordinatları kullanılarak ölçülür. Diffüzyon tensor 3x3'lük bir matriste de tanımlanabilir (233-238). Bu matris ortogonal planlardaki diffüzyon gradientleri arasındaki ilişkiyi tanımlar. Bu matristeki diagonal elemanlar (D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz}), ana yönlerde uygulanmış gradientler ile ölçülen diffüzyon katsayılarını gösterir. Diffüzyonun isotropik olduğu durumda $D_{xx}=D_{yy}=D_{zz}$, ve $D_{xy}=D_{xz}=D_{yz}=0$ 'dır (233, 236). Diğer elemanlar (D_{xy} , D_{yx} , D_{xz} , D_{zx} , D_{yz} ve D_{zy}) ise diğer akslardaki hareketleri gösterir. Simetri özelliklerin göre ($D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$, $D_{yz}=D_{zy}$) matriste toplam altı değer olup bu altı değer belirlenmesi için altı tensör ölçümü yapılması gerekmektedir. Diffüzyon tensörünün hesaplanabilmesi için en az 6 farklı yönde DAG'ın ve buna ek olarak bir tane de diffüzyon manyetik alan değişimi uygulanmamış ($b=0$) referans görüntüsünün alınması gerekir. Pratikte 6'dan daha fazla yönde DAG elde edilir ve bu sinyallerden cebirsel işlemlerle tensör hesaplanır. Bu matris aşağıda gösterilmiştir:

$$\begin{aligned}
D &= \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \\
E &= \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

Bu matristeki üç ana yöndeki (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}) diffüzyon değerlerine “eigen değerleri” (λ_1 , λ_2 , λ_3) adı verilmektedir ve her değer “eigen vektör” (ϵ_1 , ϵ_2 , ϵ_3) olarak adlandırılan bir vektörü vardır. En büyük ‘eigen değer’ ve ‘eigen vektör’, o vokseldeki ana diffüzyon yönünü belirler. Diffüzyon tensör verilerini göstermek için diffüzyon elipsoidleri de kullanılmaktadır. Elipsoidler, belirli bir diffüzyon süresinde, moleküllerin kapladığı üç boyutlu alanı temsil etmekte, biçimleri üç ana yöndeki tensöre göre yapılanmaktadır. Elipsoidler, ‘eigen değerlerinden’ ve ‘eigen vektörlerinden’ hesaplanabilmektedir. İzotropik bir ortamda, her yöndeki tensör simetrik olacağı için sferik bir biçim elde edilecektir. Anizotropik bir hareket, elipsoid olarak görüntülenecektir, elipsoidin basıklığı hareketin anizotropisiyle doğru orantılı olacaktır. Elipsoidin uzun aksı ‘eigen vektörlerinden’ en büyük olana paralel olacaktır. Tensörlerin geometrik biçimi, beyin dokusundaki yapıyı göstermekte olup elipsoidin aksı o vokseldeki beyaz cevher yolaklarına paralel konumdadır (238). Şekil 2.3’de diffüzyon tensör elipsoidinde ‘eigen vektörler’ ve ‘eigen değerler’ arasındaki ilişki gösterilmiştir.



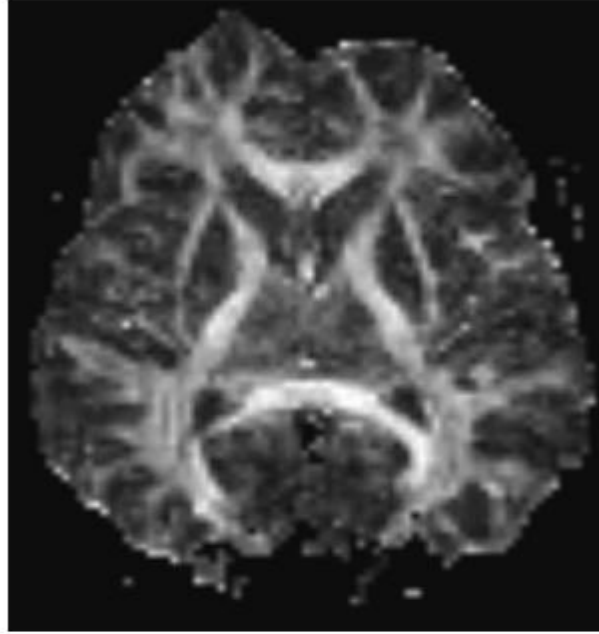
Şekil 2.3 Diffüzyon tensor elipsoidinde eigen vektörler ve eigen değerler arasındaki ilişki (Özlu İC, 2008)

Diffüzyon tensor ölçümleri bize geniş bir veri kümesi oluşturur. Bu veriler değişik metamatiksel işlemler ile işlenir ve bize her vokseldeki doku mimarisini gösteren üç temel belirteç verir. Bu üç belirteç ortalama diffüzyon, diffüzyonun ana yönü ve anizotropi derecesidir. Diffüzyonun ana yönü, diffüzyon vektörlerinin en büyüğü tarafından belirlenir. Ortalama diffüzyon (D) ya da diğer adıyla “görünür diffüzyon katsayısı”, izotropik diffüzyonu en iyi tanımlayan veridir. Bu katsayısı hesaplamak için ana ‘eigen değerlerin’ ortalaması alınır:

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

Ancak anizotropik ortamlarda, D katsayısı yetersiz kalmaktadır. Diffüzyon anizotropilerini ölçmek için diffüzyon tensörü, izotropik komponentleri gösteren bir deviasyon tensörüne ve ortalama ‘eigen değerlerin’ büyüklüğünü gösteren bir deviasyon tensörüne ayrılır. Daha sonra niceliksel kıyaslamalar için, deviasyon tensörü izotropi tensörü veya diffüzyon tensöründen birine normalize edilir. Anizotropi derecelerini belirlemek için “fraksiyonel anizotropi” (FA) ve “görece (rölatif) anizotropi” (RA) değerleri kullanılmaktadır. Fraksiyonel anizotropi, diffüzyon vektörünün anizotropik diffüzyona bağlı kısmını, RA ise anizotropik diffüzyonun izotropik diffüzyona oranını temsil eder. FA indeksi anizotropik diffüzyona atfedilebilen D katsayısının büyüklüğünün fraksiyonunu ölçer. RA, D katsayısının anizotropik parçasının

büyükliğini izotropik parçasının büyüklüğüne bölerek elde edilir. Hem RA hem FA niceliksel ve boyuttan bağımsızdır. FA değeri 0 ile 1, RA değeri 0 ile $\sqrt{2}$ arasında değişebilir. İzotropik bir ortamda FA =0 dır. Silindirik simetrik anizotropik bir ortam için ise FA=1'dir (13, 239). Resim 2.2'de aksiyel bir FA haritasının örneği gösterilmiştir.



Resim 2.2 Aksiyel bir FA haritasının (Parker GJM, 2004)

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

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

Sık kullanılan bir diğer değer ise, volum oranıdır (volume ratio-VR). Bu değer, diffüzyon elipsoidinin volum çapı elipsoidin en uzun çapına eşit olan bir kürenin çapına oranını temsil eder. VR değeri 1 ile 0 arasında değişmekte olup, izotropik diffüzyonda değerler sırasıyla 0,0 ve 1'e yaklaşmaktadır. Fraksiyonel anizotropi, RA ve VR değerleri arasında gürültü duyarlılığı, sinyal-gürültü oranlarını da içeren bazı karşılaştırmalar yapılmış ancak tutarsız sonuçlar yayınlanmıştır (238, 240). FA haritaları, daha ayrıntılı anizotropi bilgisi ve en yüksek sinyal-gürültü oranı içerir. VR haritalarında düşük ve yüksek anizotropi alanları arasındaki en güçlü kontrast sağlanır ancak gürültü artar ve anizotropi derecesi düşük olan alanlarda çözünürlük azalır. RA

ise FA ve VR arasında yer almakta, iki değerin özelliklerini birleştirmektedir (46). RA, yüksek derecelerdeki anizotropi değişimlerine duyarlıdır, ancak beyaz maddedeki anizotropi düzeyi için FA değeri RA'dan daha güvenilirdir. Bu değerlerden FA düşük, VR yüksek anizotropik diffüzyona daha duyarlıyken RA tüm anizotropi düzeylerine duyarlıdır. Bu ölçekler anizotropinin düzeyini belirttiği için anizotropi tiplerini belirlerken lineer, planar ve küresel anizotropi tanımlamaları da kullanılmaktadır (238).

2.4.4-Diffüzyon tensör görüntüleme ile veri toplama ve görüntü oluşturma

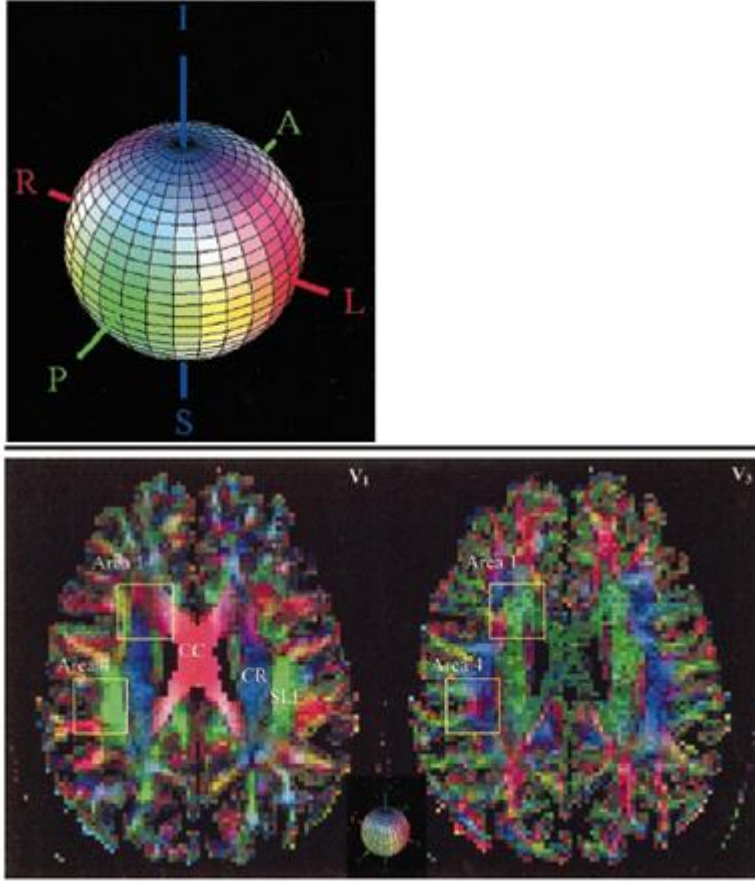
DAG'da elde edilen ham bilgiler, diffüzyon tensör hesaplamaları için kullanılır. DAG temel olarak Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı kullanılarak oluşturulur. Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı temel olarak standart T2A spin-eko sekansına iki adet diffüzyon uyarıcı gradyentler eklenerek elde edilir (241, 242). Diffüzyon uyarıcı kısa süreli güçlü gradientler 180 derecelik radyo frekans (RF) pulsunun öncesinde ve sonrasında uygulanır (241-246). Bu sekansta uygulanan ilk gradientle protonlarda faz değişimi oluşur, ikinci gradientte ise bu faz tersine çevrilir ve durağan protonlardaki faz değişimi sıfırlanır. Eğer protonlar, bu iki gradient arasındaki sürede (Δ) yer değiştirmişse, ikinci gradient ile ilk gradientin protona etkisi birbirini sıfırlayamayacak, bu protonlarda yer değişimiyle orantılı olarak faz farkı oluşacaktır (223, 241, 242, 245-252).

Diffüzyon ağırlığı, prensip olarak her MR puls sekansına eklenebilmektedir. Diffüzyon ağırlıklı sekanslar hareket artefaktına çok duyarlıdır. Büyük hareketlerin olduğu dokulardan gelen sinyaller artmış diffüzivite olarak yanlış yorumlanabilir. Bu yüzden görüntüleme zamanı eko-planar görüntüleme (EPI) gibi hızlı görüntü elde etme teknikleri ve geniş voksel boyutu kullanılarak kısa tutulur. Tek atımlı EPI sekanslarda, görüntüleme tek bir RF pulsu ile oluşturulmaktadır ve bu sebeple en hızlı görüntüleme yapılabilen sekanstır. Bu özelliği sayesinde fizyolojik hareket artefaktları azaltılır (241, 244, 245, 247, 253). BOS ADC'si çok yüksek olan bir dokudur. Bunun yol açtığı artefaktlardan kurtulmak içinse FLAIR imajlar kullanılmalı veya voksel boyutu azaltılmalıdır (247). Tek atımlı, EPI sekanslar tüm avantajlarına rağmen duyarlılık artefaktlarına, manyetik alandaki inhomojeniteye, kimyasal kaymaya hassastır ve görüntü distorsiyonuna neden olurlar. Bu sekanslar paralel görüntüleme ve PROPELLER (Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction) gibi tekniklerle beraber uygulandığında görüntü kalitesi arttırılabilir

(241, 244, 254). Çok atımlı EPI sekansları ise bize yüksek çözünürlük ve düşük görüntü distorsiyonu sağlamaktadır ancak bu sekanslar hareket artefaktlarına daha duyarlıdır. EPI sekanslarında sinyal/gürültü oranı düşüktür ve oranı arttırmak için ya eksitasyon sayısını arttırmak ya da inceleme çözünürlüğü azaltmak gereklidir. Steady-State Free Precession (SSFP) sekansı, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme için kullanılabilir bir diğer yöntemdir. Birçok relaksasyon zamanı (TR) aralığında elde edilen diffüzyon etkilerinin toplanması sonucunda, yüksek gradiyent değerlerine gerek duyulmadan, kısa TR'ler kullanılarak yüksek diffüzyon duyarlılığı elde edilir. Ancak bu sekansta, T1 ve T2 etkilerinin verilerde oluşturduğu karmaşıklık sebebiyle diffüzyon katsayısı ölçülememektedir (241, 244).

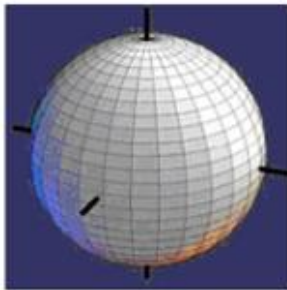
DAG elde etmek için Single-Shot Fast Spin Eko (SS- FSE) yöntemi de kullanılabilir. SS-FSE yöntemi ile kimyasal shift artefaktları, diffüzyon gradiyetlerinden oluşan eddy artefaktı, kardiyak ve solunum sistemine ait pulsatil artefaktlar ve hasta hareketine bağlı artefaktlar azalır ve sinyal/gürültü oranı artar (222, 241, 255, 256).

Tam bir tensör elde etmek için öncelikle EPI gibi diffüzyona duyarlı manyetik rezonans puls sekansları kullanılarak birkaç gradient yönü boyunca diffüzyon DAG'lar toplanmalıdır. Daha sonra elde edilen bu tensörden FA, RA, VR gibi DTG parametreleri hesaplanır (257). Diffüzyon tensör bilgilerini görüntüleyebilmek içinse pek çok teknik kullanılabilir ama tüm bu teknikler iki gruba katagorize edilebilir. Bunlardan biri imaj temelli metoddur. Bu metoda her bir voksel değeri, diffüzyonun esas yönü veya lokal anizotropi değerini gösterir. Diğeri ise sembolik veya geometrik metoddur (258-261). Diffüzyon tensör bilgilerinin imaj temelli gösteriminde, voksel değerleri o lokalizasyondaki diffüzyon tensörü 'eigen değerlerin' ve 'eigen vektörlerin' temelinde tanımlanır. Diffüzyon MRG'nin renk kodlu (color encoded) görüntülemesi fiber oryantasyonunu vizüelize etmek için geliştirilmiştir. Kırmızı ile sağdan sola, yeşil ile önden arkaya ve mavi ile yukarıdan aşağıya olan anizotropi kodlanır. Renk kodlu görüntülerde diffüzyon tensör datasındaki x, y, z, yönündeki majör eigen bileşenleri RGB renk bileşenlerine çevrilirken FA değeri ise parlaklık olarak ifade edilir (241, 258, 262). Resim 2.3'de DTG renk kodlu görüntüleme örnekleri gösterilmiştir.

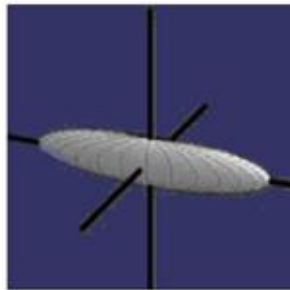


Resim 2.3 DTG renk kodlu görüntüleme örnekleri (Wiegel MR, 2000)

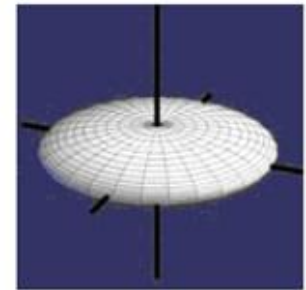
Diffüzyon tensör bilgilerinin sembolik gösteriminde çeşitli sembolik objeler (ok, elipsoid) gösterim metodu olarak kullanılır. Bu sembollerle diffüzyon tensörünün esas yönü ve anizotropinin spasyal dağılımını göstermek amaçlanır (258). Şekil 2.4’de diffüzyon elipsoidleri gösterilmiştir.



İzotropik lineer diffüzyon



Lineer anizotropi

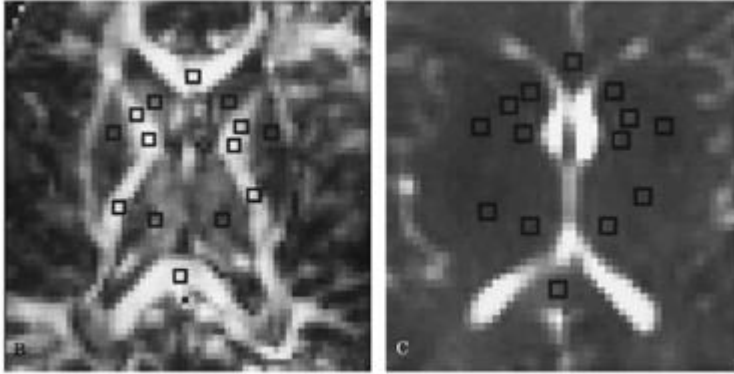


Planar anizotropi

Şekil 2.4 Diffüzyon elipsoidleri (Özlü İC, 2008)

Bir tensörün istatistiksel analizi için spesifik metodlar kullanılır. Anizotropi, diffüzyon gibi skalar DTG ölçümleri sıklıkla histogram, elle çizilen “ilgi alanı” (ROI)

ya da “voksel temelli morfometri” (VTM) yöntemleri kullanılarak kıyaslanır (247, 263-265). Histogram analizleri anatomik veya patolojik özelliklere ihtiyaç duymaz. Burada beyin global olarak düşünülür. Farklı kişilerde kişiye özel DTG değerleri değerlendirilir. Sonuçta beyaz ve gri cevher kompozisyonu hakkında global sonuçlar elde edilir. Beyindeki lezyonlar düşünüldüğünde bu bir dezavantajdır. Çünkü lezyonların etkileri sıklıkla lokalizasyonlarına bağlıdır (247). ROI yöntemi, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından belirlenmesine dayanır. ROI analizleri, hastalıktan şüphelenilen spesifik bölgeleri dikkate alan hipotezleri test etmek için kullanılır. Mesela motor semptomlar mevcutsa, sadece internal kapsülü içerdiği düşünülen voksellerde hesaplanabilir. Herhangi anlamlı bir farklılık tespit edilmişse bu o ROI'ye atfedilir böylece yapı ve fonksiyon arası muhtemel korelasyonlar tespit edilir (247, 266-268). Ancak bu yöntemin sınırlamaları vardır; en önemlisi, alan çizimlerinin araştırmacılar arasında değişebileceği, hatta aynı araştırmacının farklı zamanlarda alanı farklı şekilde çizebileceğidir. Sadece hipotezde belirtilen bölgenin çalışılması da ROI yönteminin kısıtlamalarından biridir, bu yöntemle tüm beyin üzerinde çalışmak olası değildir (241). Resim 2.4'de ROI'lerin yerleştirildiği FA ve D haritaları gösterilmiştir. Voksel karşılaştırmalı analizlerde, bir deneğin görüntülerindeki tüm vokseller, diğer deneklerin görüntülerinde aynı koordinatta bulunan vokseller ile karşılaştırılır (241).



Resim 2.4 ROI'lerin yerleştirilmiş olduğu FA ve D haritaları (Ciccarelli O, 2001)

2.4.5- Diffüzyon tensör görüntülemenin klinik kullanımı

DTG çok geniş klinik durumda kullanılabilir. Bunun en önemli sebebi; dokuda su diffüzyonunun hücre membranlarının mikro yapısal mimarisinde farklılıklara oldukça sensitif olduğudur (269,270).

Normal gelişim ve gelişim anomalileri

Prematür yenidoğanlarda, anizotropi artışı miyelinize olmamış beyaz cevherden ziyade kortikal gri cevherde bulunur ve kortikal anizotropi yaşamın ilk birkaç ayı boyunca azalmaya devam eder (247). Term ve preterm yenidoğan döneminde bütün beyaz cevherde yaygın anizotropi izlense de, bu anizotropi korpus kallozum, internal kapsüller, beyin sapı ve serebellar pediküller ile major beyaz cevher yolaklarında daha belirgindir. Matürasyondaki artışa paralel olarak yaşamın ilk on yılı içinde tüm beyaz cevherdeki anizotropi artar, ancak yine kortikospinal yolaklar ve korpus kallozum gibi kompakt ak madde yolaklarında izlenen artış daha erken, sentrum semiovale gibi nonkompakt yolaklarda izlenen ise daha geç ortaya çıkar (271, 272). Beyaz cevherdeki bu değişikliklere rağmen kortekste yenidoğan ve çocukluk döneminde belirgin anizotropi izlenmez. Ancak erken preterm olgularda immatür serebral korteksin radyal dizilimine bağlı anizotropi izlenebilir (271, 273). Migrasyon anormallikleri ve diğer gelişimsel beyin hastalıkları DTG ile gösterilir. Mesela DTG konvansiyonel MRG'ye göre kortikal displaziye daha yüksek sensitivite ile tespit edebilir (247, 274-277).

Serebral İskemik hastalıklar

Beyin iskemisinin akut fazı boyunca su diffüzyonu azalır (257, 278). Bu diffüzyon azalışı, sellüler membran Na/K pompa sisteminin enerji yıkımıyla sonuçlanan sitotoksik ödem ile bağlantılıdır. İskeminin akut fazında diffüzyonun neden azaldığı ise net olarak bilinmiyor (257). FA değeri akut fazda artarken kronik fazda azalır (257, 279-281).

Neoplazmlar

Düşük evreli glial tümörler daha yüksek, yüksek evreliler daha düşük ADC değerlerine sahiptir. Temel nedeni artan tümöral hücre yoğunluğunun diffüzyonu kısıtlamasıdır. DTG ile tümörün beyaz cevher yolaklarını tutuş özellikleri, yarattıkları anizotropinin kayıp derecesine göre saptanabilir (258, 271). Tümörün kısmen infiltre olduğu gliom etrafındaki voksellerde hiperintens beyaz cevher metazıtaz ve menenjiomları çevreleyen beyaz cevhere göre daha düşük anizotropi gösterir (247, 282, 283).

Epilepsi

Epilepsilerde izlenen yapısal organizasyon bozukluğu, nöronal çatıda bozukluğa ve hücre dışı sıvıda artışa neden olur. Bunun sonucu kronik epilepsi ve hipokampal sklerozlarda diffüzivitede artış ve anizotropide azalma izlenir. Kortikal displazilerde de

benzer değişiklikler olabilir. Ancak MRG'de normal olarak izlenen bölgelerde de benzer değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Bu da epileptik hastalarda izlenen yapısal bozuklukların, MRG ile gösterilemeyecek düzeyde ve daha yaygın olabileceğini düşündürmektedir (271, 284, 285).

Demiyelinizan hastalıklar

Beyaz cevher anomalileri için, DTG ölçümlerinin spesivitesi demiyelinizan hastalıklarda özellikle MS'de bu görüntüleme yönteminin kullanımını destekler (164, 214, 247, 286-288). MS plakları, miyelin yıkımı ve aksonal zedelenmeye bağlı olarak, normal beyaz cevhere göre daha yüksek ADC ve daha düşük FA gösterir. Bu değişiklik akut (kontrast tutan) lezyonlarda kroniklere (kontrast tutmayan) göre daha belirgindir. Yine kontrast tutmayan ve T1A görüntülerde hipointens olarak izlenen lezyonlar, izointens lezyonlara göre daha yüksek ADC ve daha düşük FA gösterirler. ADC ilerleyici olgularda durağanlara göre daha yüksektir. Beyaz cevher değişikliklerinin gösterilmesinde FA, ADC'ye göre daha duyarlıdır. Bozzali ve arkadaşlarına göre gri cevherde de su diffüzyonunda izlenen artış, gri cevherin MS korunmadığının göstergesidir (285). Bazı çalışmalarda, diffüzivite ve anizotropinin, kontrast tutulumun tipi ve derecesiyle ilgili olduğunu göstermiştir (247,287-289). Mamafih, DTG NGBC'de anormallikleri gösterir (247, 290-292). SPMS ve PPMS'de sağlıklı kontrol ve RRMS'e kıyasla gri cevhere kıyasla gri cevher diffüzivitesi artmıştır (247). Klinik izole sendromlu hastalarda traktografi kortikospinal yolları tanımlar ve diğer beyaz cevherden ziyade onların içinde lezyon volumunda artış gösterir, fakat DTG bulguları ve hastalık progresyonu ile korelasyon daha azdır (247, 293).

3-MATERYAL VE METOD

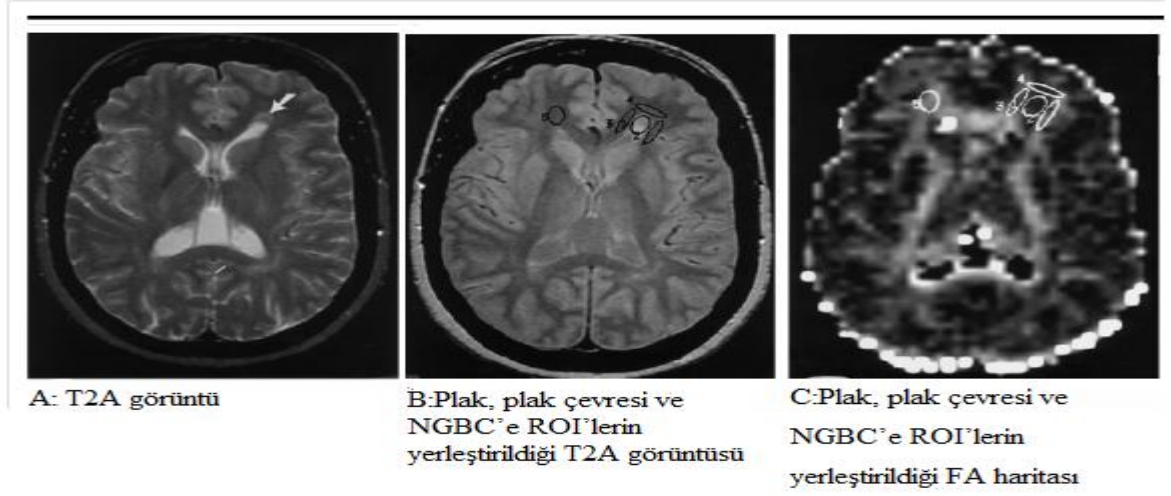
Bu çalışma, Temmuz 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında daha önce kliniğimizce Mc Donald kriterlerine göre MS teşhisi konulan ve tarafımızdan takip edilen ya da ardı sıra Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi nöroloji kliniğine yatırılıp ilk defa MS olarak teşhis edilen 18'i kadın 12'si erkek toplam 30 hastada ve hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyete sahip 15 gönüllü sağlıklı bireyde yapıldı.

Her hastanın ayrıntılı nörolojik muayenesi yapıldı. Hastalar kurumuşmuş diagnostik ve klinik kriterler temelinde üç gruba ayrıldı (9): RRMS, PPMS, SPMS. RRMS'li hastalardan üç aydır remisyonda olanların konvansiyonel kranial MRG, DT MRG ve servikal MRG'si çekildi ve fonksiyonel kapasiteleri eş zamanlı EDSS ile belirlendi. Hastalarda en az 24 saat süren nörolojik bozukluğun varlığı yeni bir atak olarak değerlendirildi. Bu hastalar atak tedavilerinden sonra taburcu edilip takibe alındılar. Takip sırasında 3 ay içinde yeni atak geçirmeyenler, yani 3 aydır remisyonda olan hastalar tekrar servisimize çağırılıp yatırılarak bu yatışlarında MRG tetkikleri tekrar yapıldı ve eş zamanlı EDSS skorları hesaplandı. PPMS ve SPMS'li hastalar ise teşhislerini takip eden üçüncü 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. Hasta ve kontrol grubuna uygulanacak olan konvansiyonel kranial MRG tetkiki, T1A aksiyel, T2A aksiyel, T2A koronal, FLAIR aksiyel, FLAIR sagittal ve MTC kontrastlı MRG sekanslarını içerdi. T2A sekans parametreleri; FOV: 210X210, kesit kalınlığı: 5 mm, gap: 1 mm, TR: 5291 msn, TE: 110 msn, FLAIR sekans parametreleri; FOV: 210X210, kesit kalınlığı: 5 mm, gap: 1 mm, TR: + 1000 msn, TE: 120, DAG parametreleri; FOV: 210X210, kesit kalınlığı: 5 mm, gap: 1 mm, TR: 3142 msn, TE:72 msn idi. DAG için $b = 1.000 \text{ sn/mm}^2$ 6 yönde ayrı imajlar ve bir tanede $b = 0 \text{ sn/mm}^2$ imajı uygulandı. Bu 7 DAG her bir kesitten elde edildi. 2/2.03/2 mm voksel boyutta 2 mm kesit kalınlığında ve 0 mm gap kullanılarak DAG'lardan DTG elde edildi. DTG imajları T2A aksiyel görüntüleri ile birleştirildi. DTG bilgileri çalışma istasyonuna aktarıldı ve FA ile ADC haritaları

oluşturuldu. Hasta grubunda incelenecek her plak için üç ayrı ROI belirlendi. Bu ROI'lerden ilki T2A görüntülerde görünen plağı içerecek şekildeydi. Belirlenen bu ROI'nin voksel boyutu, FA değeri, ADC değeri, fiber voksel boyutu, fiber FA değeri ve fiber ADC değeri hesaplandı. İkinci ROI, plağın bitişiğinde T2A görüntülerde normal görünen alanda ve plağı tamamen çevreleyecek şekilde belirlendi. İkinci belirlenen ROI, plak çevresi ROI'ydi. Bu ROI, plağı çok yakın ve plağı 360 derece çevreleyecek şekildeydi. Plak çevresi ROI için de voksel boyutu, FA değeri, ADC değeri, fiber voksel boyutu, fiber FA değeri ve fiber ADC değeri hesaplandı. Plak çevresi ROI belirlenirken, plağı çevreleyen alan eğer bir gri cevher bölgesine, BOS'a veya normal görünmeyen bir beyaz cevher alanına denk geldiğinde, bu bölgeler atlanarak plağı 360 derece çevrelemeyen bir ROI belirlendi ve belirlenen bu alanda gerekli hesaplamalar yapıldı. Üçüncü ROI ise plaktan uzak NGBC alanında belirlendi. Her biri ilgili plakla eşleştirilen bu NGBC alanı plağın tam simetriğindeki karşı hemisfer beyaz cevher alanında aynı yapı içerisinden seçildi. Seçilen bu NGBC alanına plakla aynı voksel boyutuna sahip bir ROI belirlendi ve bu ROI içerisinde de voksel boyutu, FA değeri, ADC değeri, fiber voksel boyutu, fiber FA değeri ve fiber ADC değeri hesaplandı. Eğer karşı hemisferde seçilen ve plak ile eşleştirilen bu alan T2A görüntülerde anormal bir sinyal intensitesine sahipse o zaman bu alana çok yakın fakat T2A görüntülerde sinyal anormalliği içermeyen bir ROI alanı belirlendi. Belirlenen plak ve NGBC ROI'lerinin periventriküler beyaz cevher, serebellum, beyin sapı, serebellar pedinkül ve subkortikal beyaz cevherden hangisinde yer aldığına bakıldı. Kontrol grubunda ise hasta grubundaki plak lokalizasyona benzer lokalizasyondan benzer voksel boyutunda ROI'ler belirlenerek bu ROI'lerin de voksel boyutu, FA değeri, ADC değeri, fiber voksel boyutu, fiber FA değeri ve fiber ADC değeri tespit edildi. Resim 3.1' de bu ROI alanlarının nasıl belirlendiği gösterilmektedir.

Resim 3.1 ROI'lerin belirlenmesi



Hasta grubunda incelenen ROI'lerin 60'ı periventriküler, 4'ü serebellum, 10'u beyin sapı, 12'si serebellar pedinkül, 55'i ise subkortikal beyaz cevher bölgelerinde yer almaktaydı. Kontrol grubunda belirlenen ROI'lerin ise 58'i periventriküler, 4'ü serebellum, 7'si beyin sapı, 12'si serebellar pedinkül ve 48'i subkortikal beyaz cevher bölgelerindeydi. Yukarıda bahsedildiği gibi belirlenen ROI'lerde lokalizasyon farklılıkları göz önünde bulunduruldu. Yani hasta grubu ve kontrol grubunda ROI'lerden hesaplanan değerler kıyaslanırken, önce belirlenen ROI'nin hangi lokalizasyonda olduğuna bakıldı, daha sonra kıyaslamalar aynı lokalizasyondaki benzer büyüklükte olan ROI'ler arasında yapıldı. Bu radyolojik değerlendirmeler hastaların klinik bulgularından ve paraklinik testlerin sonuçlarından habersiz biri nörolog biri radyolog iki hekim tarafından yapıldı.. Ayrıca her hastanın T2 spinal görüntüleri elde edildi. Değerlendirme ROI'ler belirlenerek değil, lezyon 'var' ya da 'yok' olarak yapıldı.

İstatistiksel analizler yapılırken sayısal parametrelerin özetlenmesinde ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler incelenirken ise sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Karşılaştırmalarda tüm değişken gruplarının dağılımını tespit etmek için SHAPIRO WILKS testi uygulandı ve çarpık dağılım gösteren değişkenler için non-parametrik; normal dağılım gösteren değişkenler için ise parametrik istatistik yöntemler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında çapraz tablo analizleri kullanıldı (ki-kare ve Fischer Exact test). Değişkenler arası korelasyon olup olmadığına bakılırken ise Pearson testi kullanıldı.

İstatistik anlamlılık sınırı $p = 0.05$ olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for social science) for Windows 16.0 programı ile yapıldı.

Hastaların her birinden ‘‘bilgilendirilmiş olur’’ ve çalışma için ise hastanemiz etik kurulundan onay alındı.



4-BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 18'i kadın (% 60), 12'si ise erkek (% 40) iken sağlıklı gönüllülerin ise 9'u kadın (% 60), 6'sı erkek (% 40) idi. MS'li hastaların ortalama yaşı 28.5 ± 10.7 yıl ve yaş aralığı 18-59 yıl idi. Kontrol grubunun ise ortalama yaşı 31 ± 8.2 yıl ve yaş aralığı ise 21-52 yıl idi. Hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu demografik özellikler ve ortalamalarına ait p değerleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet karşılaştırması

| | HASTA GRUBU | KONTROL GRUBU | p |
|----------------|-----------------|---------------|-------|
| YAŞ (yıl) | 28.5 ± 10.7 | 31 ± 8.2 | 0.455 |
| CİNSİYET (K/E) | 18/12 (60/40) | 9/6 (60/40) | 1.000 |

MS hastalarının 26'sı (% 86.6) RRMS, 2'si (% 6.6) SPMS ve 2'si (% 6.6) PPMS idi. Hastaların EDSS skorları ise 0.0-7.5 arasında değişmekteydi. 18 kadın hastanın 13'ünün (% 72.2) spinal tutuluşu varken, 12'i erkek hastanın 8'inin (% 66.6) spinal tutuluşu vardı. Kadınlar erkeklerden daha fazla spinal tutuluş gösteriyordu. Ancak bu fark anlamlı değildi ($p = 1$). Ayrıca tüm SPMS ve PPMS'li hastaların spinal tutuluşu mevcuttu. Hastaların bazı demografik, klinik ve radyolojik özellikleri ve EDSS skorları Tablo 4.2' de gösterilmiştir

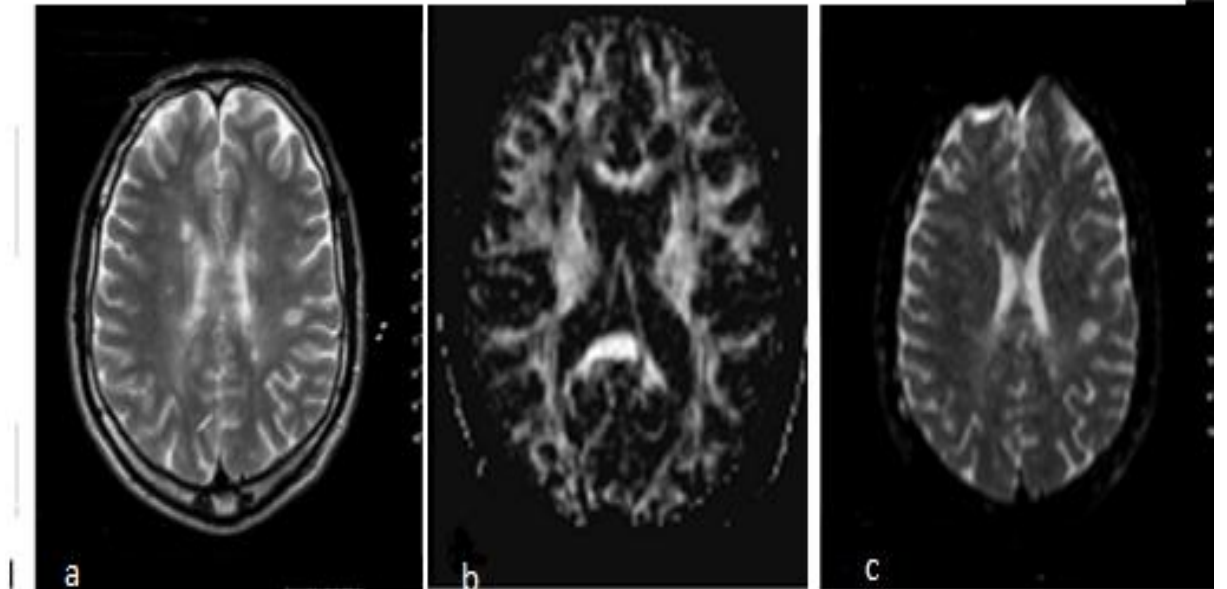
Tablo 4.2: Hastaların bazı demografik, klinik, radyolojik özellikleri ve EDSS skorları

| Hasta | Yaş | Cinsiyet | MS alt tipi | Spinal tutuluş | EDSS skoru |
|-------|-----|----------|-------------|----------------|------------|
| 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 | 3.0 |
| ÖA | 25 | K | RRMS | VAR | 2 |

Tablo 4.2'nin devamı

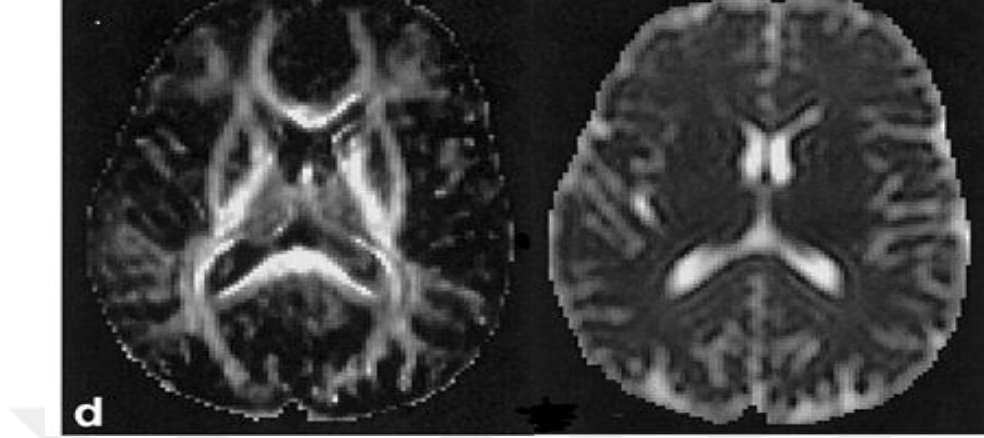
| Hasta | Yaş | Cinsiyet | MS alt tipi | Spinal tutuluş | EDSS skoru |
|-------|-----|----------|-------------|----------------|------------|
| AH | 18 | K | RRMS | VAR | 1 |
| ŞÇ | 28 | K | RRMS | VAR | 1.5 |
| SK | 30 | E | RRMS | VAR | 1.5 |
| ZÇ | 21 | K | RRMS | VAR | 1.0 |
| NÇ | 40 | K | RRMS | YOK | 4.0 |
| 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 |
| HB | 28 | K | RRMS | VAR | 2 |
| HÖ | 20 | E | RRMS | VAR | 3 |
| ÖÜ | 48 | E | SPMS | VAR | 4.0 |
| SB | 21 | K | RRMS | YOK | 1.5 |
| GÖ | 40 | K | RRMS | YOK | 1.5 |
| MÖ | 47 | K | RRMS | VAR | 2 |
| NM | 41 | E | PPMS | VAR | 6 |
| MG | 58 | E | PPMS | VAR | 6 |
| MÖ | 45 | E | RRMS | VAR | 1 |
| BT | 28 | E | RRMS | VAR | 1 |
| 0Y | 28 | E | RRMS | YOK | 1.5 |

Resim 4.1'de MS'li bir hastanın T2 (a) ve DT MR (b: FA haritası, c: ADC haritası) görüntüleri gösterilmiştir.



Resim 4.1 MS'li bir hastanın T2 (a) ve DT MR (b: FA haritası, c: ADC haritası) görüntüleri

Resim 4.2’de kontrol grubunda yer alan sağlıklı bir bireyin FA haritası ve ADC haritası görülmektedir.



Resim 4.2 Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bir bireyin FA ve ADC haritası

Hasta grubunda periventriküler bölgedeki ROI’lerin ortalama FA değeri plakta 0.370 ± 0.120 , plak çevresinde 0.430 ± 0.08 , NGBC’ de 0.460 ± 0.100 iken, kontrol grubunun ROI’lerinin ortalama FA değeri ise 0.500 ± 0.100 idi. Plak, plak çevresi ve NGBC’in ortalama FA değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama FA değeri arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.014$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama fiber FA değeri, plakta 0.510 ± 0.07 , NGBC’de 0.540 ± 0.067 , kontrol grubunda ise 0.560 ± 0.04 idi. Plak ve NGBC’in ortalama fiber FA değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber FA değeri arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$, $p = 0.015$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama ADC değeri plakta 1.080 ± 0.075 , plak çevresinde 0.910 ± 0.110 , NGBC’de 0.850 ± 0.156 iken kontrol grubunda ise 0.780 ± 0.080 idi. Plak, plak çevresi ve NGBC’in ortalama ADC değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama ADC değeri arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama fiber ADC değeri plakta 0.940 ± 0.041 , NGBC’de 0.860 ± 0.128 iken kontrol grubunda ise 0.780 ± 0.080 idi. Plak ve NGBC’in ortalama fiber ADC değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber ADC değeri arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$, $p < 0.001$, sırasıyla). Hasta ve kontrol grubunda periventriküler bölgede incelenen ROI’lerin ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grubunda periventriküler bölgede ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC ve ortalama voksel sayısı ve p değerleri

| | HASTA GRUBU | KONTROL GRUBU | p |
|---|---------------|----------------|--------|
| Plak/Kontrol grubu ROI^a | | | |
| Ortalama FA ^b | 0.370 ± 0.120 | 0.500 ± 0.100 | <0.001 |
| Ortalama ADC ^c | 1.080 ± 0.075 | 0.780 ± 0.0800 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 13 ± 8.4 | 14 ± 6.9 | 0.908 |
| Plak çevresi/ Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.430 ± 0.080 | 0.500 ± 0.100 | <0.001 |
| Ortalama ADC | 0.910 ± 0.110 | 0.780 ± 0.0800 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 25 ± 11.3 | 14 ± 6.9 | <0.001 |
| NGBC/Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.460 ± 0.100 | 0.500 ± 0.100 | 0.014 |
| Ortalama ADC | 0.850 ± 0.156 | 0.780 ± 0.0800 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 13 ± 8.2 | 14 ± 6.9 | 0.998 |
| Plak fiber/Kontrol grubu ROI fiber | | | |
| Ortalama FA | 0.510 ± 0.07 | 0.560 ± 0.04 | <0.001 |
| Ortalama ADC | 0.940 ± 0.041 | 0.780 ± 0.0800 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 167 ± 134 | 271 ± 206 | 0.001 |
| NGBC fiber / Kontrol grubu ROI fiber | | | |
| Ortalama FA | 0.540 ± 0.067 | 0.560 ± 0.04 | 0.015 |
| Ortalama ADC | 0.860 ± 0.128 | 0.780 ± 0.0800 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 143 ± 135 | 271 ± 206 | 0.001 |

a: İlgili bölge, b: fraksiyonel anizotropi, c: görünür difüzyon katsayısı

Tablo 4.3 incelendiğinde plaktan uzaklaştıkça ortalama FA'nın arttığı ortalama ADC'nin ise azaldığı görülmektedir. Ayrıca en yüksek ortalama FA ve en düşük ortalama ADC'nin kontrol grubunda olduğu görülmektedir.

Hasta grubunda serebellumdaki ROI'lerin ortalama FA değeri plakta 0.413 ± 0.125 , plak çevresinde 0.518 ± 0.097 , NGBC'de 0.666 ± 0.112 iken, kontrol grubunun ROI'lerinin ortalama FA değeri ise 0.281 ± 0.022 idi. Plak, plak çevresi ve NGBC'in ortalama FA değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama FA değeri arasında anlamlı bir fark vardı ($p = 0.021$, $p = 0.021$, $p = 0.021$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama fiber FA değeri, plakta 0.507 ± 0.086 , NGBC'de 0.617 ± 0.062 , kontrol grubunda ise 0.312 ± 0.044 idi. Plak ve NGBC'in ortalama fiber FA değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber FA değeri arasında anlamlı bir fark vardı ($p = 0.021$, $p = 0.021$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama ADC değeri plakta 0.826 ± 0.071 , plak çevresinde 0.751 ± 0.048 , NGBC'de 0.750 ± 0.053 iken kontrol grubunda ise 0.705 ± 0.028 idi. Plak ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama ADC değeri arasında anlamlı bir fark var iken ($p = 0.021$), plak çevresi ve NGBC'in ortalama ADC değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama ADC değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.248$, $p = 0.191$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama fiber ADC değeri plakta 0.981 ± 0.125 , NGBC'de 0.841 ± 0.069 iken, kontrol grubunda ise 0.752 ± 0.047 idi. Plak ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber ADC değeri arasında anlamlı bir fark varken ($p = 0.021$), NGBC ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber ADC değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.083$). Hasta ve kontrol grubunun serebellumda incelenen ROI'lerin ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol grubunda serebellumda ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri

| | HASTA GRUBU | KONTROL GRUBU | p |
|---|---------------|---------------|-------|
| Plak/Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.413 ± 0.125 | 0.281 ± 0.022 | 0.021 |
| Ortalama ADC | 0.826 ± 0.071 | 0.705 ± 0.028 | 0.021 |
| Voksel sayısı | 16 ± 7,9 | 17 ± 7.6 | 0.882 |
| Plak çevresi/Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.518 ± 0.097 | 0.281 ± 0.022 | 0.021 |
| Ortalama ADC | 0.751 ± 0.048 | 0.705 ± 0.028 | 0.248 |
| Voksel sayısı | 29 ± 12.7 | 17 ± 7.6 | 0.144 |
| NGBC/Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.666 ± 0.112 | 0.281 ± 0.022 | 0.021 |
| Ortalama ADC | 0.750 ± 0.053 | 0.705 ± 0.028 | 0.191 |
| Voksel sayısı | 16.5 ± 7.7 | 17 ± 7.6 | 0.882 |
| Plak fiber/Kontrol grubu ROI fiber | | | |
| Ortalama FA | 0.507 ± 0.086 | 0.312 ± 0.044 | 0.021 |
| Ortalama ADC | 0.981 ± 0.125 | 0.752 ± 0.047 | 0.021 |
| Voksel sayısı | 125 ± 88 | 43.5 ± 25.9 | 0.248 |
| NGBC fiber/Kontrol grubu ROI fiber | | | |
| Ortalama FA | 0.617 ± 0.062 | 0.312 ± 0.044 | 0.021 |
| Ortalama ADC | 0.841 ± 0.069 | 0.752 ± 0.047 | 0.083 |
| Voksel sayısı | 205.5 ± 95 | 43.5 ± 25.9 | 0.083 |

Hasta grubunda beyin sapındaki ROI'lerin ortalama FA değeri plakta 0.536 ± 0.144 , plak çevresinde 0.565 ± 0.090 , NGBC' de 0.512 ± 0.075 iken kontrol grubunun ROI'lerinin ortalama FA değeri ise 0.606 ± 0.076 idi. Plak çevresi ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama FA değeri arasında anlamlı bir fark varken ($p = 0.025$), plak ve NGBC ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama FA değeri

arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.142$, $p = 0.065$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama fiber FA değeri, plakta 0.586 ± 0.063 , NGBC’de 0.596 ± 0.072 , kontrol grubunda ise $0,614 \pm 0,0194$ idi. Plak ve NGBC’in ortalama fiber FA değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber FA değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.143$, $p = 0.283$ sırasıyla). Hasta grubunda ortalama ADC değeri plakta 0.817 ± 0.176 , plak çevresinde 0.873 ± 0.164 , NGBC’de 0.830 ± 0.148 iken, kontrol grubunda ise 0.787 ± 0.054 idi. Plak, plak çevresi ve NGBC’in ortalama ADC değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama ADC değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.845$, $p = 0.283$, $p = 0.434$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama fiber ADC değeri plakta 0.820 ± 0.229 , NGBC’de 0.954 ± 0.092 iken kontrol grubunda ise $0,771 \pm 0,028$ idi. Plak ve NGBC’in ortalama fiber ADC değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber ADC değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.380$, $p = 0.079$, sırasıyla).

Hasta ve kontrol grubunda beyin sapında incelenen ROI’lerin ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Hasta ve kontrol grubunda beyin sapında ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri

| | HASTA GRUBU | KONTROL GRUBU | p |
|--|---------------|----------------|-------|
| Plak/Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.536 ± 0.144 | 0.606 ± 0.076 | 0.142 |
| Ortalama ADC | 0.817 ± 0.176 | 0.787 ± 0.054 | 0.845 |
| Voksel sayısı | 9 ± 3.8 | 11 ± 4.1 | 0.374 |
| Plak çevresi/Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.565 ± 0.090 | 0.606 ± 0.076 | 0.025 |
| Ortalama ADC | 0.873 ± 0.164 | 0.787 ± 0.054 | 0.283 |
| Voksel sayısı | 16 ± 11.8 | 11 ± 4.1 | 0.106 |
| NGBC/ Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.512 ± 0.075 | 0.606 ± 0.076 | 0.064 |
| Ortalama ADC | 0.830 ± 0.148 | 0.787 ± 0.054 | 0.434 |
| Voksel sayısı | 8.5 ± 3.4 | 11 ± 4.1 | 0.324 |
| Plak fiber/Kontrol grubu ROI fiber | | | |
| Ortalama FA | 0.586 ± 0.063 | 0.614 ± 0.0194 | 0.143 |
| Ortalama ADC | 0.820 ± 0.229 | 0.771 ± 0.028 | 0.380 |
| Voksel sayısı | 77.5 ± 99 | 288 ± 69 | 0.003 |
| NGBC fiber / Kontrol grubu ilgili ROI fiber | | | |
| Ortalama FA | 0.596 ± 0.072 | 0.614 ± 0.0194 | 0.283 |
| Ortalama ADC | 0.954 ± 0.092 | 0.771 ± 0.028 | 0.079 |
| Voksel sayısı | 171 ± 121 | 288 ± 69 | 0.019 |

Hasta grubunda serebellar pedinkülde ROI'lerin ortalama FA değeri plakta 0.470 ± 0.12 , plak çevresinde 0.530 ± 0.12 , NGBC' de 0.560 ± 0.109 iken kontrol grubunun ROI'lerinin ortalama FA değeri ise 0.620 ± 0.08 idi. Plak ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama FA değeri arasında anlamlı bir fark varken ($p = 0.002$), plak çevresi ve NGBC ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama FA değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.053$, $p = 0.184$,

sırasıyla). Hasta grubunda ortalama fiber FA değeri, plakta 0.570 ± 0.08 , NGBC’de 0.580 ± 0.050 , kontrol grubunda ise 0.600 ± 0.037 idi. Plak ve NGBC’in ortalama fiber FA değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber FA değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.126$, $p = 0.299$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama ADC değeri plakta 0.820 ± 0.112 , plak çevresinde 0.790 ± 0.115 , NGBC’de 0.750 ± 0.108 iken kontrol grubunda ise 0.730 ± 0.053 idi. Plak ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama ADC değeri arasında anlamlı bir fark varken ($p = 0.021$), plak çevresi ve NGBC’in ortalama ADC değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama ADC değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.61$, $p = 1.000$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama fiber ADC değeri plakta 0.800 ± 0.138 , NGBC’de 0.780 ± 0.075 iken kontrol grubunda ise 0.760 ± 0.062 idi. Plak ve NGBC’in ortalama fiber ADC değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber ADC değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.260$, $p = 0.402$ sırasıyla).

Hasta ve kontrol grubunda serebellar pedinkülde incelenen ROI’lerin ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Hasta ve kontrol grubunda serebellar pedinkülde ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri

| | HASTA GRUBU | KONTROL GRUBU | p |
|---|-----------------|----------------|-------|
| Plak/Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.470 ± 0.12 | 0.620 ± 0.08 | 0.002 |
| Ortalama ADC | 0.820 ± 0.112 | 0.730 ± 0.053 | 0.021 |
| Voksel sayısı | 10.08 ± 5.82 | 11.42 ± 5.65 | 0.505 |
| Plak çevresi/Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.530 ± 0.12 | 0.620 ± 0.08 | 0.053 |
| Ortalama ADC | 0.790 ± 0.115 | 0.730 ± 0.053 | 0.061 |
| Voksel sayısı | 20 ± 9 | 11.42 ± 5.65 | 0.014 |
| NGBC/ Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.560 ± 0.109 | 0.620 ± 0.08 | 0.184 |
| Ortalama ADC | 0.750 ± 0.108 | 0.730 ± 0.053 | 1.000 |
| Voksel sayısı | 11.25 ± 5.78 | 11.42 ± 5.65 | 0.908 |
| Plak fiber/Kontrol grubu ROI fiber | | | |
| Ortalama FA | 0.570 ± 0.08 | 0.600 ± 0.037 | 0.126 |
| Ortalama ADC | 0.800 ± 0.138 | 0.760 ± 0.062 | 0.260 |
| Voksel sayısı | 138.83 ± 106.77 | 204.33 ± 78.69 | 0.083 |
| NGBC fiber / Kontrol Grubu ROI fiber | | | |
| Ortalama FA | 0.580 ± 0.050 | 0.600 ± 0.37 | 0.299 |
| Ortalama ADC | 0.780 ± 0.075 | 0.760 ± 0.062 | 0.402 |
| Voksel sayısı | 121.58 ± 79.29 | 204.33 ± 78.69 | 0.038 |

Hasta grubunda subkortikal beyaz cevherde ROI'lerin ortalama FA değeri plakta 0.380 ± 0.11 , plak çevresinde 0.440 ± 0.09 , NGBC'de 0.500 ± 0.10 iken kontrol grubunun ROI'lerinin ortalama FA değeri ise 0.460 ± 0.08 idi. Plak ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama FA değeri arasında anlamlı bir fark varken ($p < 0.001$), plak çevresi ve

NGBC'in ortalama FA değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama FA değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.191, 0.074$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama fiber FA değeri, plakta 0.490 ± 0.07 , NGBC'de 0.510 ± 0.08 , kontrol grubunda ise 0.480 ± 0.04 idi. Plak ortalama fiber FA değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber FA değeri arasında anlamlı bir fark yok iken ($p = 0.456$), NGBC ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber FA değeri arasında anlamlı bir fark vardı ($p = 0.006$). Hasta grubunda ortalama ADC değeri plakta 1.110 ± 0.02 , plak çevresinde 0.910 ± 0.150 , NGBC'de 0.800 ± 0.099 iken kontrol grubunda ise 0.800 ± 0.055 idi. Plak ve plak çevresi ortalama ADC değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama ADC değeri arasında anlamlı bir fark var iken ($p < 0.001, p < 0.001$, sırasıyla), NGBC ortalama ADC değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama ADC değeri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.310$). Hasta grubunda ortalama fiber ADC değeri plakta 0.920 ± 0.115 , NGBC'de 0.850 ± 0.113 iken kontrol grubunda ise 0.800 ± 0.055 idi. Plak ve NGBC'in ortalama fiber ADC değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber ADC değeri arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001, p < 0.001$ sırasıyla).

Hasta ve kontrol grubunda subkortikal beyaz cevherde incelenen ROI'lerin ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Hasta ve kontrol grubunda subkortikal beyaz cevherde ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri

| | HASTA GRUBU | KONTROL GRUBU | p |
|--|---------------|---------------|--------|
| Plak/Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.380 ± 0.11 | 0.460 ± 0.08 | <0.001 |
| Ortalama ADC | 1.110 ± 0.02 | 0.800 ± 0.055 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 12.25 ± 5.83 | 12.10 ± 4.88 | 0.888 |
| Plak çevresi/Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.440 ± 0.09 | 0.460 ± 9.08 | 0.191 |
| Ortalama ADC | 0.910 ± 0.150 | 0.800 ± 0.055 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 25 ± 7 | 12.10 ± 4.88 | <0.001 |
| NGBC/ Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.500 ± 0.10 | 0.460 ± 0.08 | 0.074 |
| Ortalama ADC | 0.800 ± 0.099 | 0.800 ± 0.055 | 0.310 |
| Voksel sayısı | 11 ± 6.5 | 12.10 ± 4.88 | 0.963 |
| Plak fiber/Kontrol grubu ROI fiber | | | |
| Ortalama FA | 0.490 ± 0.07 | 0.480 ± 0.08 | 0.456 |
| Ortalama ADC | 0.920 ± 0.115 | 0.800 ± 0.055 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 143 ± 115 | 12.10 ± 4.88 | 0.779 |
| NGBC fiber / Kontrol ilgili ROI fiber | | | |
| Ortalama FA | 0.510 ± 0.08 | 0.480 ± 0.04 | 0.006 |
| Ortalama ADC | 0.850 ± 0.113 | 0.800 ± 0.055 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 90 ± 96 | 12.10 ± 4.88 | 0.035 |

MS'li hastaların ve sağlıklı bireylerin plak FA, plak ADC, plak çevresi FA, plak çevresi ADC, NGBC FA, NGBC ADC, plak fiber FA ve plak fiber ADC ortalama değerleri ve belirlenen ROI'lerin ortalama voksel sayıları Tablo 4.3-7'de gösterildi. Hasta grubunda

lokalisasyon ayırımı yapılmaksızın belirlenen tüm ROI'lerin ortalama FA değeri plakta 0.400 ± 0.13 , plak çevresinde 0.460 ± 0.100 , NGBC' de 0.465 ± 0.100 iken, kontrol grubunun ROI'lerinin ortalama FA değeri ise 0.500 ± 0.100 idi. Plak, plak çevresi ve NGBC'in ortalama FA değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama FA değeri arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama fiber FA değeri, plakta 0.510 ± 0.08 , NGBC'de 0.540 ± 0.08 , kontrol grubunda ise 0.530 ± 0.08 idi. Plak ve NGBC'in ortalama fiber FA değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber FA değeri arasında anlamlı bir fark vardı ($p = 0.024$, $p = 0.002$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama ADC değeri plakta 1.080 ± 0.260 , plak çevresinde 0.910 ± 0.14 , NGBC'de 0.850 ± 0.156 iken kontrol grubunda ise 0.780 ± 0.080 idi. Plak, plak çevresi ve NGBC'in ortalama ADC değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama ADC değeri arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, sırasıyla). Hasta grubunda ortalama fiber ADC değeri plakta 0.940 ± 0.041 , NGBC'de 0.880 ± 0.12 iken kontrol grubunda ise 0.810 ± 0.07 idi. Plak ve NGBC'in ortalama fiber ADC değeri ile kontrol grubundaki benzer bölgenin ortalama fiber ADC değeri arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$, $p < 0.001$, sırasıyla). Lokalisasyon farkı gözetmeksizin hasta grubunda ve sağlıklı bireylerde incelenen bütün ROI'lerin ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8 Hasta ve kontrol grubunda lokalizasyon farkı gözetmeksizin bütün ROI'lerde hesap edilen ortalama FA, ortalama ADC, ortalama fiber FA, ortalama fiber ADC, ortalama voksel sayısı ve p değerleri

| | HASTA GRUBU | KONTROL GRUBU | p |
|---|---------------|---------------|--------|
| Plak/Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.400 ± 0.13 | 0.510 ± 0.110 | <0.001 |
| Ortalama ADC | 1.080 ± 0.26 | 0.790 ± 0.09 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 13.13 ± 7.22 | 13.11 ± 6.1 | 0.974 |
| Plak çevresi/ Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.460 ± 0.100 | 0.510 ± 0.110 | <0.001 |
| Ortalama ADC | 0.910 ± 0.14 | 0.790 ± 0.09 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 25 ± 11.3 | 13.11 ± 6.1 | <0.001 |
| NGBC/Kontrol grubu ROI | | | |
| Ortalama FA | 0.465 ± 0.100 | 0.510 ± 0.110 | <0.001 |
| Ortalama ADC | 0.850 ± 0.156 | 0.790 ± 0.09 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 13 ± 8.2 | 14 ± 6.9 | 0.998 |
| Plak fiber/Kontrol grubu ROI fiber | | | |
| Ortalama FA | 0.510 ± 0.08 | 0.530 ± 0.08 | 0.024 |
| Ortalama ADC | 0.940 ± 0.041 | 0.810 ± 0.07 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 167 ± 134 | 271 ± 206 | 0.001 |
| NGBC fiber / Kontrol grubu ROI fiber | | | |
| Ortalama FA | 0.540 ± 0.08 | 0.530 ± 0.08 | 0.002 |
| Ortalama ADC | 0.880 ± 0.12 | 0.810 ± 0.07 | <0.001 |
| Voksel sayısı | 145 ± 117 | 271 ± 206 | 0.001 |

Tablo 4.8 incelendiğinde plaktan uzaklaştıkça ortalama FA'nın arttığı ortalama ADC'nin

ise azaldığı görülmektedir. Ayrıca en yüksek ortalama FA ve en düşük ortalama ADC'nin kontrol grubunda olduğu görülmektedir.

Lokalizasyon ayrımı yapılmadan plak ortalama FA, plak ortalama ADC, plak ortalama fiber FA, plak ortalama fiber ADC değerleri arasındaki korelasyon Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Plak ortalama FA, plak ortalama ADC, plak ortalama fiber FA , plak ortalama fiber ADC arasındaki korelasyonlar

| | | Plak ortalama ADC | Plak ortalama fiber FA | Plak ortalama fiber ADC |
|------------------------|---|----------------------|---------------------------|----------------------------|
| Plak ortalama FA | r | -0,763 | 0,647 | -0,529 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Plak ortalama ADC | r | 1,000 | -0,397 | 0,548 |
| | p | | <0,001 | <0,001 |
| Plak ortalama fiber FA | r | -0,397 | 1,000 | -0,508 |
| | p | <0,001 | | <0,001 |

Tablo 4.9 incelendiğinde şunları görmekteyiz:

1-Plak ortalama FA'sı ile plak ortalama fiber FA'sı arasında anlamlı pozitif bir korelasyon ($r = 0.647$) , plak ortalama FA'sı ile diğer parametreler arasında anlamlı negatif bir korelasyon vardı.

2- Plak ortalama ADC'si ile plak ortalama fiber ADC'si arasında anlamlı pozitif bir korelasyon vardı ($r = 0.548$).

3-Ortalama plak fiber FA ile ortalama plak fiber ADC arasında anlamlı negatif bir korelasyon vardı ($r = -0.508$).

NGBC ortalama FA, NGBC ortalama ADC, NGBC ortalama fiber FA, NGBC ortalama fiber ADC değerleri arasındaki korelasyon Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. NGBC ortalama FA, NGBC ortalama ADC, NGBC ortalama fiber FA , NGBC ortalama fiber ADC arasındaki korelasyonlar

| | | NGBC ortalama FA | NGBC ortalama ADC | NGBC ortalama fiber FA |
|-------------------------|---|---------------------|----------------------|------------------------------|
| NGBC ortalama ADC | r | -0,558 | 1,000 | -0,424 |
| | p | <0,001 | | <0,001 |
| NGBC ortalama fiber FA | r | -0,626 | -0,424 | 1,000 |
| | p | <0,001 | <0,001 | |
| NGBC ortalama fiber ADC | r | -0,355 | 0,673 | -0,436 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Tablo 4.10 incelendiğinde şunları görmekteyiz:

1- NGBC ortalama ADC'si ile NGBC ortalama FA'sı ve NGBC ortalama fiber FA'sı arasında negatif anlamlı bir korelasyon vardı.

2-NGBC ortalama FA'sı ile NGBC ortalama fiber FA'sı arasında anlamlı pozitif bir korelasyon varken NGBC ortalama FA'sı ile NGBC ortalama ADC'si arasında anlamlı negatif bir korelasyon vardı.

3- NGBC ortalama fiber ADC'si ile NGBC ortalama FA'sı ve NGBC ortalama fiber FA'sı arasında anlamlı negatif bir korelasyon varken NGBC ortalama fiber ADC'si ile NGBC ortalama ADC'si arasında anlamlı pozitif bir korelasyon vardı.

Tablo 4.11'de plak ortalama FA, plak ortalama ADC, plak ortalama fiber FA, plak ortalama fiber ADC, NGBC ortalama FA, NGBC ortalama ADC, NGBC ortalama fiber FA, NGBC ortalama fiber ADC ile EDSS skorları arasındaki korelasyonlar gösterilmiştir. Bu korelasyonlar yapılmadan önce her hastanın kendi içinde o hastada belirlenen ROI'lerde hesap edilen değerlerin ortalamaları bulundu. Örneğin birinci hastada 6 tane plak incelenmiş ise plak ortalama FA'sı olarak adlandırılan değer bu 6 plakta hesap edilen FA değerlerinin ortalamasıydı. Bu şekilde bulunan ortalama değerlerin hastaların EDSS skoru ile korele olup olmadığına bakıldı. Bu tabloya göre bu parametrelerle EDSS skoru arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Tablo 4.11 EDSS skorları ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizleri

| | r | p |
|-------------------------|--------|-------|
| Plak ortalama FA | 0,007 | 0,970 |
| Plak ortalama ADC | 0,219 | 0,244 |
| Plak ortalama fiber FA | -0,001 | 0,996 |
| Plak ortalama fiber ADC | 0,039 | 0,839 |
| NGBC ortalama FA | -0,291 | 0,118 |
| NGBC ortalama ADC | 0,178 | 0,347 |
| NGBC ortalama fiber FA | -0,216 | 0,253 |
| NGBC ortalama fiber ADC | 0,126 | 0,507 |

5-TARTIŞMA

MS, inflamatuvar, demiyelinizan, kronik bir hastalıktır (1). Hastalık seyri esnasında farklı derecede özürülük ortaya çıkar (6). MS, her ne kadar beyaz cevher hastalığı kabul edilse de günümüzde pek çok klinik ve otopsi çalışmalarından gelen verilerden gri cevher tutuluşunun da söz konusu olduğu anlaşılmıştır. Bu sebeple MS'i hem beyaz hem de gri cevher hastalığı olarak kabul edebiliriz (30, 40, 43). Günümüzde MRG'nin kullanıma girmesiyle MS hakkındaki bilgilerimiz oldukça artmıştır. Gerçekten de belirli sınırlılıklarına rağmen MRG diagnostik kriterlerle birlikte hastalığı teşhis ve hastalık aktivitesini takip etme açısından vazgeçilmez bir tetkik olmuştur. SSS'de beyaz cevher, gri cevher ve BOS arasında çok belirgin bir kontrast yoktur. Bu sebeple bu bölgelerin lezyonlarını göstermek için farklı "çekim setleri" kullanılır. Ayrıca bir vokselden gelen bilgilerin özellikle gri cevher-beyaz cevher, beyaz cevher-BOS bölgelerinde her bölgeye ait birbirinden farklı sinyallerin geleceği de unutulmamalıdır. Bu da yakın bölgelerde ya lezyonların gizlenmesine ya görünübilirliklerinin belirgin olmamasına yol açmaktadır. Farklı bölgelerdeki lezyonları daha iyi belirlemek için farklı "çekim setlerine" sahip görüntüleme teknikleri kullanmamız gerekir. Nitekim T1 ağırlıklı görüntülerde "kara delik" gelişmediği takdirde her hangi bir lezyonun tespit edilemediği iyi bilinmektedir. Özellikle periventriküler ve diğer beyaz cevher alanlarındaki lezyonları belirlemede T2A görüntüler altın standarttır. Yine de T2A görüntüleme tekniği BOS-beyaz cevher ve infratentoriyal bölge lezyonlarını iyi gösteremediğinden ayrıca bu bölge lezyonları için FLAIR ve proton ağırlıklı MRG teknikleri de kullanılır. Bütün bu non-konvansiyonel tetkikler birlikte kullanılarak MS'li hastaların gri ve beyaz cevher kortikal yükü belirlenmeye çalışılır (17, 127, 154-158, 167-169, 176-180).

MS'li hastalar aynı hastalık sürelerinde farklı özürülük dereceleri gösterirler. Bazıları ılımlı özürülülüğe sahipken bazıları tekerlekli sandelyeye bağımlı olacak kadar ağır özürülük gösterirler. Bunun sebebi tam olarak anlaşılmış değildir. Pek çok çalışma MRG lezyon yükü ile özürülük arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırmış ve bir çok çalışmada bir korelasyon olmadığı rapor edilmiştir (161, 171, 172). Bütün bu bilgiler özürülülüğün konvansiyonel MRG teknikleri ile gösterilen sadece gri ve beyaz cevher yüküne bağlı olmayacağını telkin etmektedir. Konvansiyonel MRG ile gösterilebilen fokal demiyelinizasyonun yanı sıra postmortem pek çok çalışmada da

NGBC' de de diffüz-global hasar gösterilmiştir (10, 16-18, 170, 294). MS primer olarak demiyelinizasyonla giden bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen hem kronik hem de erken dönem MS lezyonlarında yaygın, akut aksonal hasarın varlığı gösterilmiştir. Akut aksonal hasar NGBC ve plak çevresindeki beyaz cevherde de gözlenmektedir (40, 295). 1996'dan beri rutinde sık kullanılmamıza rağmen kullanıma giren yeni bir MRG tekniği olan DTG bu bahsedilen lezyonları göstermede faydalı olabilir (217-237). Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, beyinde meydana gelen patolojik değişiklikleri tanımlamak için oldukça kullanışlı bir metod olan VTM tavsiye etmiştir. Esas olarak beyaz cevher T1 sinyal intensitesi ve beyaz cevher bütünlüğü arasında düşük bir korelasyon olmasından dolayı VTM beyaz cevherdeki değişiklikleri belirlemede yetersiz olduğunu göstermiştir. T1A görüntülere dayanan bu yaklaşımın aksine DTG invivo fiber traktların identifikasyonuna izin vererek beyaz cevher kompozisyonu hakkında daha detaylı bilgiler sağlar. Bu sebeple, DTG son zamanlarda nörodejeneratif hastalıkların tetkikinde kullanılmaya başlanmıştır. Gerçekten de DTG tekniğinde meydana gelen hızlı değişimler canlı beyin dokusunda beyaz cevheri analiz etmek için yeni yollar açtı ve ilgiyi bu tekniğe yönlendirdi. DTG moleküler diffüzyonun yönelimlerinin ölçülmesi sureti ile beyaz cevherdeki mikrostrüktürel değişiklikleri belirler ve böylece bütün beynin incelenmesine imkan sağlar. İyi organize olmuş beyaz cevher traktları yüksek FA'ya sahiptirler; çünkü diffüzyon, traktların sellüler organizasyonu ile oldukça kısıtlanırlar. Beyaz cevher hasar gördüğünde FA, azalmış anizotropik diffüzyondan dolayı azalır (260, 296-298). İşte biz bu amaçla bu çalışmada DT MRG ile plak, plak çevresi ve NGBC'de meydana geldiğini histolojik olarak bildiğimiz patolojik değişiklikleri göstermeyi ve bu değişikliklerin özüllülükle korelasyonunun olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

DTG, doku içerisindeki su moleküllerinin hareketinin hangi yönde daha çok kısıtlandığını gösteren ve bunu niceliksel olarak da ifade edebilen bir yöntemdir. Su moleküllerinin serbest hareketlerine brownian hareket adı verilir ki makro moleküllerin olmadığı bir ortamda teorik olarak su her yöne doğru eşit olarak yer değiştirir yani diffüzyon izotropiktir. Nitekim DAG tekniğinde de suyun hareketlerinin böyle olduğu farzedilir. Halbuki invivo şartlarda su moleküllerinin bazı yönlerdeki hareketleri makro moleküller ve hücresel yapı tarafından kısıtlanır ve diffüzyon anizotropik olur. Su moleküllerinin farklı yöndeki hareketlerinin matematiksel karşılığı tensor olarak

isimlendirilir. SSS' de miyelin gibi büyük oranda yağ ihtiva eden dokular, su moleküllerinin diffüzyonuna engel teşkil ederek DTG'de beyaz cevher yolaklarının uzanım ve yönelimlerinin 'görünebilirliklerinin' artmasına ve böylece invivo şartlarda non-invaziv niceliksel bilgi elde etmemize sebep olurlar. İzotropi ve anizotropi verileri; ADC, FA değerleri ile belirtilmektedir. ADC dokudaki anizotropi miktarını; FA, dokudaki diffüzyonun anizotropik kısmının tüm diffüzyona oranını temsil eder (221, 241, 254, 260, 299-304).

MS'li hastalarda ilk diffüzyon görüntüleme çalışması Larsson ve ark. (213) tarafından yapılmıştır. O zamandan beri bu konuyla ilgili pek çok çalışma gerçekleştirilmiştir. (13, 163, 213, 231, 239, 294). Suyun diffüzyon davranışı patolojik süreçlerle etkilenebilir, MR tekniği ile ölçülebilir ve tespit edilebilir. Tüm bu çalışmalarda sağlıklı kontrollerin beyaz cevheri ile kıyaslandığında MS hastalarının lezyonlarında ADC artışı gösterilmiştir. Aslında bu artmış ADC değerleri MS'in bir hayvan modeli olan DAE'in lezyonlarında da bulunmuştur. MS'li hastaların lezyonlarındaki ADC değerleri kıyaslandığında ise en yüksek ADC değerlerinin kontrast tutulum göstermeyen kara delik olarak adlandırılan T1 hipointens lezyonlarda görüldüğü gösterilmiştir. Bu lezyonlarda uzun süredir var olan doku destrüksiyonunun suyun hareketine izin verdiği ve böylece diffüzyonu kısıtlılığı düşünülmektedir. Dolayısıyla DAG teknikleri doku hasarının şiddeti ile ilgili bilgi sağlayabilir ve klinik özüllülüğü belirlemede yardımcı olabilir (16, 163, 286, 287, 289). Halbuki günümüzde kabul edilen gerçek şudur ki bütün su moleküllerinin hareketlerini daha iyi tanımlamak için, matematiksel bir matris olan diffüzyon tensor hesap edilmelidir (7, 294). Bu da daha sofistike bir görüntüleme yöntemi olan DTG'ye olan ihtiyacı göstermektedir. Tensör hesap edilirken kullanılan 3 vektörün çeşitli matematiksel kombinasyonu hasta pozisyonu gibi faktörlerden bağımsız rotasyonel olarak değişmez olan niceliksel diffüzyon belirteçlerinin türetilmesi sağlanır. Böylece klinik çalışmalarda DTG kullanmanın esas avantajı insan beyninin diffüzyon özelliklerinin objektif, kantitatif ve güvenilir ölçülebilir bir tekniği olmasından ileri gelir (294).

Biz yaptığımız bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde benzer sayıda supratentoriyal bölge ile beyin sapı, serebellum ve serebellar pedinkülde benzer sayıda infratentoriyal bölgeyi DTG ile inceledik. Çalışmamızın bulgularına göre periventriküler bölgede çalışılan plak, plak

çevresi ve NGBC bölgelerinin tamamında ortalama FA, kontrol grubunda çalışılan ROI'lerin ortalama FA'sına göre anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca plak, plak çevresi ve NGBC bölgelerinin tamamında ortalama ADC'leri de kontrol grubu ROI'lerinin ortalama ADC'lerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Subkortikal beyaz cevherde ise beklenildiği gibi hasta grubunda ortalama FA, plakta en düşük NGBC'de en yüksek iken, ortalama ADC, plakta en yüksek NGBC'de ise en düşüktü. Fakat subkortikal beyaz cevherde kontrol grubunda hesap edilen ortalama FA değeri plak ve plak çevresinden daha yüksekken periventriküler beyaz cevherden farklı olarak NGBC'den ise daha düşüktü; ayrıca ortalama ADC değerleri de plak ve plak çevresinden daha düşükken periventriküler beyaz cevherden farklı olarak NGBC'den ise daha yüksekti. Subkortikal beyaz cevherde plak ortalama FA, plak ortalama ADC, plak çevresi ortalama ADC'si arasındaki farklılık anlamlıydı. Serebellar pedinkül, beyin sapı ve serebellum gibi infratentoryel bölgede çalıştığımız ROI'lerden ise farklı sonuçlar elde ettik. Serebellumda çalışılan bölgelerde kontrol grubunda ortalama FA, hasta grubundaki plak, plak çevresi ve NGBC ortalama FA alanlarının tamamından daha düşüktü. Oysa serebellumdaki ortalama ADC değerleri incelendiğinde hasta grubunda en yüksek ADC değeri plakta en düşük ADC değeri plak çevresinde bulundu ve kontrol grubundaki ortalama ADC değeri hasta grubundaki bütün ortalama ADC değerlerinden daha düşüktü. Hastalarımızın sadece dört tanesinin serebellumda lokalize birer tane plağı vardı. Bu paradoksal bulgular, çalıştığımız bölge sayısının azlığına ve kontrol grubunda seçilen ROI'lerin hasta grubundakine tam simetrik seçilemeyeşine ve serebellumda beyaz cevher liflerinin homojen dağılmayışına muhtemelen bağlı olabilir. Beyin sapında incelediğimiz ROI'lerde ise hasta grubundaki ortalama FA değerleri kontrol grubuna göre düşük, ortalama ADC değerleri ise yüksek bulundu. Fakat bu farklılık sadece plak çevresinde anlamlıydı. Beyin sapında çalıştığımız ROI'lerde elde ettiğimiz ilginç bir bulgu da NGBC'de incelenen ROI'lerde ortalama FA'nın plakta bakılan ortalama FA'ya göre daha düşük olmasıydı. Bu bulgu bölgelere göre inflamatuvar cevabın birbirinden muhtemelen farklı olabileceğini düşündürmektedir. Serebellar pedinkülde çalışılan ROI bulguları ise periventriküler bölge ROI bulgularıyla tamamen uyumluydu. Yani hasta grubunda plak, plak çevresi ve NGBC ortalama FA'sı kontrollere göre düşük, ortalama ADC'si ise kontrollere göre yüksekti; fakat farklılık sadece plakla kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı değerlere ulaştı. Lokalizasyon

ayrımı gözetmeksizin tüm ROI'ler kıyaslandığında elde edilen bulgular ise periventriküler lokalizasyon bulguları ile tamamen uyumluydu. Yani en düşük ortalama FA plakta, en yüksek ortalama FA kontrol grubunda bulunurken, en yüksek ortalama ADC plakta, en düşük ortalama ADC ise kontrol grubunda bulundu ve tüm kıyaslamalar anlamlıydı. Sonuç olarak lokalizasyon farkı gözetmeksizin incelenen tüm ROI'lerde, periventriküler beyaz cevherde ve serebellar pedinkülde ortalama FA değeri en düşük plakta ölçülürken bunu sırası ile plak çevresi, NGBC ve kontrol grubu ROI'si izledi. Bu üç bölgede ortalama ADC ise en yüksek plakta ölçülürken bunu sırası ile plak çevresi, NGBC ve kontrol grubu ilgili ROI'si izledi. Ayrıca, hasta grubunda tüm lokalizasyonlar ayrı ayrı incelendiğinde beyin sapı hariç diğer tüm lokalizasyonlarda ve lokalizasyon farkı gözetmeksizin hesap edilen ortalama değerlerde plaktan uzaklaştıkça ortalama FA'nın arttığı, ortalama ADC'nin ise azaldığı gözlemlendi.

MRG, MS tanısında kullanılmaya başlandıktan sonra özellikle T2A sekanslarda görünen lezyon yükü ile klinik özürülük arasında genellikle bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir (7, 305-307). Bu da araştırmacıları önceleri sadece demiyelinizan bir hastalık olan MS'de histolojik çalışmalara yöneltmiş ve bu çalışmalar uzun dönem özürülük ile aksonal hasarın korele olabileceğini telkin etmiştir (18, 20, 307). Bu histolojik çalışmalarla hastalığın sadece MRG' da görünen lezyonlarda değil lezyonlardan uzak NGBC'de de mikroskopik düzeyde değişikliklerin var olduğu ve beyni aslında global olarak etkilediği de gösterilmiştir. Birkaç çalışma grubu, MS'li hastaların NGBC'inde aksonal ve nöranal hasar için belirteç olan NAA/Kreatin oranı ve NAA düzeyinde anlamlı azalma gösterdi (7, 18, 20, 307). NGBC'de aksonal kayıp histolojik çalışmalarla da bildirilmiştir (28, 47, 307). Yakın zamanlarda yayınlanan bir rapor demiyelinizan plakları çevreleyen periplak bölgelerinde de akut aksonal kayıp bildirdi (47, 307). Bazı diğer çalışmalar da reaktif kronik plaklar ve akut plak periferinde kesilmiş aksonların miyelin yıkım ürünleri bulunduğunu rapor ettiler (306-308). Yani MS'deki hastalık süreci sadece konvansiyonel MRG'de görünen plak içerisinde değil aynı zamanda NGBC bölgelerinde de mevcuttur (2, 290, 307). Nitekim bizim çalışmamızda bazı bölgeler istisna tutulacak olursa bu histopatolojik çalışmalarla indirekt olarak uyumluydu. Histolojik çalışmalara başvurmaksızın sadece görüntüleme yöntemleri ile *invivo* miyelin ve akson yıkımı niceliksel olarak ölçülebilirse, törapatik ajan çalışmalarında tedaviye cevabın tespiti için bu yöntem önemli bir marker olabilir.

Bu sebeple yukarıda bahsedegeldiğimiz DTG tekniği önemli bir ilgi odağı olmuştur. Rutin olarak olmasa da pek çok nörodejeneratif hastalıkta da kullanılmaya başlanmıştır. MS de bu hastalıklardan biridir. Pek çok araştırmacı DTG tekniğini MS’de meydana gelen patolojik değişiklikleri tespit etme de ve bu değişikliklerin özürülük ile korele olup olmadığını belirlemede kullanmışlardır (163, 164, 304-313).

Guo ve ark. (307) beyaz cevherdeki FA değerlerinin plak içerisinde en düşük, periplak beyaz cevherde plağa göre daha yüksek, NGBC de ise diğer iki alana göre daha yüksek buldular. Kontrol grubundaki ortalama ROI FA’sı ile hem NGBC hem plaktaki ortalama FA arasındaki fark anlamlıydı. En yüksek ADC plaktayken bunu sırasıyla periplak ADC, NGBC ADC ve kontrol grubu ADC’si takip etti. Ayrıca aynı çalışmada MS’deki patolojiyi aydınlatmada anizotropi ölçümlerinin diffüsvite ölçümlerine göre daha sensitif olduğunu iddia ettiler (16, 307). MS plakları zaman içerisinde perivenüler fokusu çevreleyecek şekilde konsantrik tarzda genişleyebilecekleri gibi regrese de olabilirler. MS plaklarının regrese olduğu yerler normal görünümlü olsa bile histopatolojik olarak bu yerlerde akson yıkımı ve myelin kaybı devam ettiğinden dolayı periplak bölgelerinin ADC değerleri NGBC ADC değerlerinden daha yüksek olabilir (307). Bu çalışmacılar ek olarak plak sınırının ötesine uzanan bölgelerdeki anizotropi ölçümlerinin MRG spektroskopisi ve histolojik çalışmalarla elde edilen bulgularla iyi korele olduğunu rapor ettiler. Çalışmamızın sonuçları da hastalığın venüller çevresinden konsantrik olarak genişlediğini gösterir şekilde plaktan uzaklaştıkça ortalama FA’nın giderek arttığını, ortalama ADC’nin ise giderek azaldığını gösterdi. Aynı çalışmada, plak çevresi beyaz cevherde FA, kontrol grubu beyaz cevheri ve NGBC’den bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı olarak düşüktü. Plak, plak çevresi ve NGBC’de FA değerleri bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da kontrollerden sırası ile anlamlı olarak daha düşüktü. Bu, plak çevresindeki beyaz cevher hasarının plak içindeki kadar şiddetli olmadığını gösterir. Yani fokal lezyonlardaki diffüzyon anormallikleri NGBC’ye göre daha belirgindir, ancak yöntemin üstünlüğü NGBC’deki hasarı da gösterebilmesindedir. Thievsky ve ark., (214) yaptıkları bir çalışmada MS’li hastalarda plak ortalama FA’sını 0.400, Bammer ve ark. (288) 0.440 ve Werring ve ark. (290) ise 0.540 olarak buldular. Bizim çalışmamızda bulduğumuz ortalama plak FA’sı, Thievsky ve ark. (214), Bammer ve ark. (288) ve Werring ve ark.’ın (290) elde ettiği sonuçlarla uyumluydu. 2009 yılında Ciccarella ve ark. (294) tarafından yapılan bir çalışmada MS’li

hastaların infratentoriyal ve supratentoriyal NGBC ROI'lerinde FA değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu rapor edildi.

MS'de hangi patolojik süreçlerin, DTG parametrelerini değiştirdiği bilinmemekte, fakat bunun inflamasyon ve demiyelinizasyonla daha az ilişkili olduğu düşünülmektedir. MS lezyonlarında tespit edilen ödem, demiyelinizasyon, hücre infiltrasyonu, aksonal kayıp gibi patolojik değişiklikler NGBC'de de tespit edilmektedir. Fakat miyelin ve akson kaybının DTG değişiklikleri ile daha fazla ilgili olabileceği düşünülmektedir (16). DTG'de ADC artışına yol açan mekanizma yapısal bariyerlerin kaybı, FA azalışına yol açan mekanizma ise yapısal bariyerlerin fizyolojik organizasyonunun değişimi ile su molekül hareketinin değişmesidir. Reaktif glioziste FA azalışına katkıda bulunuyor olabilir (314). DTG parametrelerinden fiber traktografide elde edilebilir. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada lezyonların beyin tümörlerine benzer olarak beyaz cevher fiber yollarında kesintilere yol açabileceği gösterilmiştir (16, 315, 316). Fiber traktografi NGBC ve farklı lezyon tipleri içerisinde demiyelinizasyon ve akson kaybının miktarını ölçmede potansiyel bir role sahip olabilir. Traktografi ile beyaz cevher yollarındaki yıkım doğrudan görüntülenebilir (16). Çalışmamızda ölçtüğümüz ortalama fiber ADC değerleri çok az bölge çalışılan serebellum lokalizasyonlu ROI'ler hariç, en yüksek plakta, daha sonrada NGBC'de bulundu, kontrol grubunda ise en düşük bulundu. Ortalama fiber FA değerleri ise serebellum ve subkortikal alanlar dışında en düşük plakta daha sonra NGBC'de ve en yüksek kontrol grubunda bulundu. İstatistiksel anlamlılık ise periventriküler bölgede kontrol grubu ile kıyaslanan plak ve NGBC bölgelerinde hem ortalama FA hem de ortalama ADC değerlerinde mevcuttu. Subkortikal beyaz cevher NGBC ortalama fiber ADC'si de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu.

Korelasyon analizlerine bakıldığında ise ortalama plak FA'sı ile ortalama plak fiber FA'sı arasında anlamlı korelasyon varken, ortalama plak FA'sı ile ortalama plak ADC'si ve ortalama plak fiber ADC'si arasında negatif korelasyon vardı. Ortalama plak ADC ile ortalama plak fiber ADC arasında pozitif bir korelasyon vardı. Ortalama plak fiber FA ile ortalama plak fiber ADC arasında negatif anlamlı bir korelasyon vardı.

NGBC korelasyon analizlerinde ise ortalama NGBC ADC ile ortalama NGBC FA ve ortalama NGBC fiber FA arasında negatif anlamlı zayıf bir korelasyon vardı.

Ortalama NGBC FA ile ortalama NGBC fiber FA arasında pozitif anlamlı bir korelasyon varken ortalama NGBC FA ile ortalama NGBC ADC arasında negatif anlamlı bir korelasyon vardı. Ortalama NGBC fiber ADC ile ortalama NGBC FA ve ortalama NGBC fiber FA arasında negatif anlamlı zayıf bir korelasyon varken ortalama NGBC fiber ADC ile ortalama NGBC ADC arasında pozitif anlamlı bir korelasyon vardı. Bu analizler de DTG yöntemi ile ayrı ayrı fiberlerin FA ve ADC ölçümünü yapmanın daha doğru sonuçlar elde etmeyi sağlatabileceğini düşündürüyor.

MS'li hastalar zaman içerisinde ılımlıdan ağıra kadar hem mental hem fiziksel farklı derecelerde özürllük geliştirirler. Benzer hastalık süresi içinde farklı derecede özürllüğün niçin ortaya çıktığı hala tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak MS hastalığında özürllük, plak, plak çevresi ve NGBC'deki değişikliklere lezyon, volüm kaybına, serebral atrofiye bağlı olmalıdır. Biz çalışmamızda, DTG ile sadece plakta değil plak çevresi ve NGBC'de de değişiklikler tespit ettik. Tabi ki tabi bu değişiklikler altta yatan histopatolojinin indirekt bulguları idi. Bu bulgularla fonksiyonel değişiklikler arasında nasıl bir uyumun olduğunu henüz söylemek zordur. Bu bakımdan bizim çalışmamızda yaptığımız gibi sadece DTG bulguları ile yani FA ve ADC değerleri ile özürllüğü korele etme çalışmalarının baştan yetersiz olduğunu kabul etmeliyiz.

Özürllüğün tespitinde pek çok test kullanılsa da EDSS bunlar içerisinde en sık kullanılanıdır. EDSS özürllüğü tespit etme de faydalıdır ama kendi içinde bazı kısıtlılıkları vardır (317). Bening MS olarak kabul edilen hastaların % 45'inden fazlasında kognitif özürllük olduğu halde bu hastaların EDSS skoru 3.0 ya da daha düşüktür. Bu da EDSS skorlamasının hastalığın yol açtığı bazı fonksiyonel etkileri hafife aldığını göstermektedir (318). Bir başka kısıtlılık da EDSS'nin üst ekstremitte 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 plak, plak çevresi ve NGBC'deki değişiklik ile özürllük arasında yapılan korelasyon çalışmalarında çelişen bulgulara sebep olabilir.

2001 yılında Flippi ve ark. (164) tarafından yapılan bir araştırmada 78 MS hastasında plak ve NGBC'den elde ettikleri ortalama FA ve ortalama ADC değerleri ile SPMS'li hastaların EDSS skoru arasında ılımlı bir korelasyon bulurken RRMS'li hastaların EDSS skoru ile anlamlı bir korelasyon bulmadılar.

Ciccarelli ve ark. (294) tarafından 2009'da yaptıkları bir çalışmada (294) MS'li tüm hastalarda serebral pedinkülde FA değerinin, EDSS ve piramidal fonksiyon skorlarıyla korele olduğunu buldular. Bu korelasyon RRMS'li hastalarda diğer alt tiplere daha güçlüydü.

Biz ise yaptığımız çalışmada diffüzyon parametreleri ile EDSS skorları arasında bir korelasyon bulamadık. Çalışmamızdaki pek çok diffüzyon tensör parametresinin kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermesine rağmen bu bulguların EDSS ile korele olmamasının sebebi, incelediğimiz hastalarımızın az, çoğunun ise RRMS tipinde olmasına ve klinik zrllk durumunun ılımlı olmasına bağlı olabilir. Ancak plak, plak çevresi ve NGBC'deki DTG ile belirlediğimiz değişikliklerin ne ölçüde fonksiyonel bozukluğa yol açtığını da bilmemekteyiz. Ayrıca EDSS zrllğ değerlendirmedeki bazı kısıtlılıklarından dolayı klinik zrllğ tam tespit etmiyor olabilir. Bu da MS'li hastaların fonksiyonel kapasitesini değerlendirmede başka ölçeklerin kullanılması gereğini telkin etmektedir (313).

Sonuç olarak biz bu çalışmada DT MRG tekniği ile MS'li hastalarda sadece plakta değil plak çevresi ve NGBC'de de değişiklikler tespit ettik. Ancak bu değişiklikler EDSS skorları ile korele değildi. DT MRG tekniği ile plak, plak çevresi ve NGBC'de elde edilen değişikliklerin ne manaya geldiğini ve bunların zrllkle korelasyonunun olup olamayacağını anlamak için ileri çalışmalara ve yeni zrllk testlerine ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6-KAYNAKLAR

- 1-Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 333-338.
- 2-Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007; 17(2): 210-218.
- 3-Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
- 4-Weiner HL. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 3-11.
- 5-Lublin FD, Reingold SC and National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
- 6-Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers GC (eds.) *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London, Churchill Livingstone, 1998; 191-222.
- 7-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.
- 8-Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-399.
- 9-McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127
- 10-Moore GRW. MRI-clinical correlations: more than inflammation alone-what can MRI contribute to improve the understanding of pathological processes in MS? *J Neurol Sci* 2003; 206: 175-179.
- 11-Kappo L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, 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
- 12-Brex PA, Ciccerelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 158-164.
- 13-Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996; 111(3): 209-219.
- 14-Melhem ER, Mori S, et al. Review: Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and

White Matter Tractography. AJR 2002; 178-189.

15-LeBihan D, Turner R, Doveck P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. AJR Am J Roentgenol 1992; 159: 591–599.

16-Ge Y, Law M, Grossman RI. Applications of diffusion tensor MR imaging in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci 2005; 1064: 202-219.

17- Filippi M, Campi A, Dousset V, et al. A magnetization transfer imaging study of normal appearing white matter in multiple sclerosis. Neurology 1995; 45: 478–82.

18- Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, Tofts PS, McDonald WI, Miller DH. ¹H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing whitematter in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 736–742.

19- Davie CA, Barker GJ, Webb S, et al. Persistent functional deficit in multiple sclerosis and autosomal dominant cerebellar ataxia is associated with axonal loss. Brain 1995; 118: 1583-1592.

20-Fu L, Matthews PM, De Stefano N, Worsley KJ, Narayanan S, Francis GS, et al. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Brain 1998; 121: 101–103.

21-Sarchielli P, Presciutti O, Pelliccioli GP, Tarducci R, Gobbi G, Chiarini P, et al. Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients. Brain 1999; 122: 513–521.

22-Eraksoy M, Akman Demir G. Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. In: Öge AE (eds) Nöroloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 505- 534.

23-Martin R, Lucchinetti CF, Brück W. Immunology, Pathology and Pathogenesis. In: McDonald WI, Noseworthy JH (eds) Multiple Sclerosis 2 (First ed), Philadelphia, Butterworth-Heinemann, 2003; 33-113.

24-Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed) Taylor & Francis Group, London 2003;1-29, 103-129.

25- Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. J Neuroimmunol 1999; 98: 37-44.

26-Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. J R Soc Med 2005; 98(6): 289

27-Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. The Lancet Neurology 2004; 3: 104-110

28-Revel M. Interferon- β in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Pharmacol Ther 2003; 100: 49-62.

- 29-Sadiq SA, Demyelinizan hastalıklar. In: Rowland LP (eds) Merritt's Neurology, Ankara, Lippincott Williams & Wilkins 2008; 941-963.
- 30-Lublin FD, Miller AE. Multiple Skleroz ve Santral sinir sisteminin diğer demyelinizan hastalıkları. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds.) Neurology in Clinical Practice. Ankara, Veri Medikal Yayıncılık 2008; 1583-1613.
- 31-Coyle PK, Gender Issues. In: Wollinsky JS (eds.) Neurologic Clinics. Philadelphia, Elsevier Inc 2005;39-60.
- 32-Carusio A, Gerevini VDG, Castiglione M, et al. Testosterone amplifies excitotoxic damage of cultured oligodendrocytes. J Neurochem 2004; 88: 1179-1185.
- 33-Celius EG, Harbo HF, Egeland T, et al. Sex and age at diagnosis are correlated with the HLA DR2, DQ6 haplotype in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci 1992; 19: 466-471.
- 34-Wallin MT, Kutzke JF, Nöroepidemioloji. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds) Neurology in Clinical Practice. Ankara, Veri Medikal Yayıncılık 2008; 762-780.
- 35-Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis—novel insights and new therapeutic strategies. Curr Opin Neurol 2005; 18: 211-20.
- 36-Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. J Rehabil Res Dev 2002; 39: 187-99.
- 37-Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. Pharmacol Ther 2006; 110: 35-56.
- 38-Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi 2002; 24: 40-47.
- 39-Rowland LP. Merritt's Neurology. In: James R. Miller ed. Multiple Sclerosis (10th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000: 773- 792.
- 40-Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of Multiple Sclerosis. In: Wolinsky JS. Neurologic Clinics, Philadelphia, Elsevier Inc 2005; 77-105.
- 41-Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, et al. Management of patients receiving IFN β -1b for multiple sclerosis. Neurol 1996, 46; 12-18.
- 42-Prineas J. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken P, Bruyn G, Klawans H (eds) Handbook clinical neurology. New York, Elsevier Science Publishers 1985; 213-257.
- 43-Peterson JW, Bo L, Mork S, et al. Transected neurites, apoptotic neurons and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. Ann Neurol 2001; 50: 389-400.

- 44-Suhy J, Rooney WD, Goodkin DE . 1H magnetic resonance spectroscopy comparison of white matter and lesions in primer progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2000; 6: 148-155.
- 45-Flippi M, Campi A, Martinelli V, et al. A brain MRI study of different types of cronic progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 231-233.
- 46-Pelletier J, Suchet L, Witjas T. A longitudinal study of callosal atropy and interhemisferic dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 105-111.
- 47-Kornek B, Storch MK, Weissert R, et al. Multiple Sclerosis and cronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantative study of axonal injury in active, inactive and remyelinated lesions *Am J Pathol* 2000; 157: 267-276.
- 48-Evangelou N, Esiri MM, Smith S, et al. Quantative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 391-395.
- 49-Erhan Oğul. Klinik Nöroloji. İçinde: Egemen İdiman, Ö. Faruk Turan, Demiyelinizan Hastalıklar (Birinci baskı). Nobel & Güneş, İstanbul 2002; 159-185.
- 50-Bar-Or A, Oliveira EM, Anderson DE, et al. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 252-259.
- 51-Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al. Cognitive function in primer progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999; 122: 1341-1348.
- 52-Baker D, Pryce G, Croxford JL, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 2000; 404: 84-87.
- 53-Martin R, McFarland HF, McFarlin DE. Immunological aspects of demyelinating diseases. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 153-187.
- 54-Tuohy VK, Sobel RA, Lees MB. Myelin proteolipid protein-induced experimental allergic encephalomyelitis. Variations of disease expression in different strains of mice. *J Immunol* 1988; 140: 1868-1873.
- 55-Fritz RB, McFarlin DE. Encephalitogenic epitopes of myelin basic protein. In EE Sercarz, EE Karger (eds.) *Antigenic determinants and immune response*. Chem Immunol 1989; 46: 101-125.
- 56-Vogt AB, Kropshofer H, Kalbacher H, et al. Ligand motifs of HLA-DR B5 -0101 and DRB1-1501 molecules delineatednfrom self-peptides. *J Immunol* 1994; 153: 1665-1673.
- 57-Ota K, Matsui M, Milford EL, et al. T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. *Nature* 1990; 346: 183-187.

- 58-Martin R, Howell MD, Jaraquemada D, et al. A myelin basic protein peptide is recognized by cytotoxic T cells in the context of four HLA-DR types associated with multiple sclerosis. *J Exp Med* 1991; 173: 19-24.
- 59-Valli A, Sette A, Kappos L, et al. Binding of myelin basic protein peptides to human histocompatibility leukocyte antigen class II molecules and their recognition by T cells from multiple sclerosis patients. *J Clin Invest* 1993; 91: 616-628.
- 60-Ollson T, Wei Zhi W, Höjberg B, et al. Autoreactive T Lymphocytes in multiple sclerosis determined by antigen-induced secretion of interferon-gamma. *J Clin Invest* 1990; 86: 981-985.
- 61-Voskuhl RR, Martin R, Bergman C, et al. The helper 1 functional phenotype of human myelin basic protein specific T lymphocytes. *Autoimmunity* 1993; 15: 137-143.
- 62-Correale J, Gilmore W, McMillan M, et al. Patterns of cytokine secretion by autoreactive proteolipid protein-specific T cell clones during the course of multiple sclerosis. *J Immunol* 1995; 154: 2959-2968.
- 63-Correale J, McMillan M, McCarthy K, et al. Isolation and characterization of autoreactive proteolipid protein-peptide specific T-cell clones from multiple sclerosis patient. *Neurology* 1995; 45: 1370-1378.
- 64-Linington C, Bradl M, Lassmann H, et al. Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *Am J Pathol* 1988; 130: 443-454.
- 65-Kabat EA, Freedman DA, Murray JP, et al. A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of one hundred cases of multiple sclerosis and in other diseases. *Am J Med Sci*.1950; 219: 55-64.
- 66-Genain CP, Cannella B, Hauser SL, et al. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med* 1999; 5: 170-175.
- 67-Warren KG, Catz I. Relative frequency of autoantibodies to myelin basic protein and proteolipid protein in optic neuritis and multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 1994; 121: 66-73.
- 68-Reindl M, Linington C, Brehm U, et al. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurologic diseases: a comparative study. *Brain* 1999; 122: 2047-2056.
- 69-Egg R, Reindl M, Deisenhammer F, et al. Anti-MOG and anti-MBP antibody subclasses in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7: 285-289.
- 70-Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1995; 37: 424-435.
- 71-Navikas V, Link H. Cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 1996; 45: 322-333.

- 72-Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis: correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123: 1174-1183.
- 73-Guseo A, Jellinger K. The significance of perivascular infiltrations in multiple sclerosis. *J Neurol* 1975; 211: 51-60.
- 74-Peterson JW, Trapp WD. Neuropathobiology of Multiple Sclerosis. In: Wollinsky JS (eds.) *Neurologic Clinics*, Philadelphia, Elsevier Inc 2005; 107-129.
- 75-Adams RD, Victor M, Ropper AH. Disorders of the Special Senses. In: Wonsiewicz MJ, Medina MP and Navzorov M (eds.) *Principles of Neurology*, 7th edition, McGraw-Hill Companies, New York 2001: 235-310.
- 76-Troost BT. Dizziness and Vertigo. In: Bradley WG, Daroff R, Fenichel GM, and Marsden CD (eds.) *Neurology in Clinical Practise*, Volume II. Third edition, Butterworth Heineman, Boston 2000; 239-53.
- 77-Freedman MS. Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases Advances in Neurology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006: 111-185.
- 78-Sanders EACM, Reulen JPH, Hogenhuis LAH, van der Velde EA. Electrophysiological disorders in multiple sclerosis and optic neuritis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12: 308-313.
- 79-Bartosik-Psujek H, Psujek M, Stelmasiak Z. Rare first symptoms of multiple sclerosis. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska* 2004; 59: 242-144.
- 80-Serra A, Derwenskus J, Downey DL, Leigh RJ. Role of eye movement examination and subjective visual vertical in clinical evaluation of multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 569-575.
- 81-Barton JJ, Cox TA, Digre KB. Acquired convergence-evoked pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 1999; 19: 34-38.
- 82-Schmidt EZ, Hofmann P, Niederwieser G, Kapfhammer HP, Bonelli RM. Sexuality in multiple sclerosis. *J Neural Transm* 2005; 112: 1201-1211.
- 83-Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: 425-433.
- 84-Belletrutti PJ, Courchesne CE, Gray GW. Seizure as the manifestation of relapse of multiple sclerosis in a military pilot. *Aviat Space Environ Med* 2004; 75: 367-369.
- 85-Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003; 24: 322-328.

86-Ropper AH, Brown RH. Multiple Sclerosis and Allied Demyelinating Diseases. In: Ropper AH, Brown RH (eds.) Adams and Victor's Principles of Neurology 8th ed, Boston, Mc Graw-Hill 2001: 771-796.

87-Sadownic AD, Dymont D. Multiple sclerosis and other demyelinating disease Oxford Uni. Pres Contemporary Neurology Series 2000; S:374.

88-Mc Donald WI, Barnes D. How many kinds of multiple sclerosis are there? Tompson AD, Polman C. Multiple sclerosis: Clinical challenges and controversies. London, Martin Dunitz 1997; 35-42.

89-IFN beta MS Study Group. Interferon beta 1-b is effective in RRMS. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. Neurology 1993; 43: 655-661.

90-Yetkin Z, Haughton V. Multiple Sclerosis: Specificity of MR for diagnosis. Radiology 1991; 178: 447-451.

91-Lee K, Hashimoto S, Hooge J, Pathy D. MRI of the head in the diagnosis in MS. Neurology 1991; 41: 657-660.

92-Kertesz A, Black S, Nicholson L. Periventricular and subcortical Hyperintensities on MRI. Arch Neurol 1988; 45: 404-408.

93-Filippi M, Campi A. Brain MRI and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive MS. Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry 1995; 58: 31-37.

94-İdiman F. Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004; 2: 161-256.

95-Yang CC. Diagnosis of multiple sclerosis. Acta Neurol Taiwan 2005; 14: 213-220.

96-Barkof F, Flippi M. Comparison of MRI imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain 1997; 120: 2059-69.

97-Tintore M, Rovira A. Isolated demyelinating syndroms comparison of different MRI imaging criteria conversion to clinical definite multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 2000; 21: 702-6.

98-Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, et al. Neurology in Clinical Practice. In: Michael J. O'Leary, David M. Dawson (eds), Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System (3rd ed), Butterworth-Heinemann, Woburn 2000; 1431-65.

99-Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. Neurol Sci 2004; 25: 350-355.

100-Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GR. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology* 2005; 44: 434-442.

101-Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system--value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 207-213.

102-Schmutzhard E. Multiple sclerosis and Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 539-543.

103-Poser CM, Brinar VV. The nature of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 159-171.

104-Gomez-Puerta JA, Martin H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, Hughes GR, Khamashta MA. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine* 2005; 84: 225-230.

105-De Seze J, Dubucquoi S, Fauchais AL, Hachulla E, Matthias T, Lefranc D, Hatron PY, Vermersch P, Witte T. Autoantibodies against alpha-fodrin in Sjogren's syndrome with neurological manifestations. *J Rheumatol* 2004; 31: 500-503.

106-Heinzlef O, Weill B, Johanet C, Sazdovitch V, Caillat-Zucman S, Tournier-Lasserre E, Rouillet E. Anticardiolipin antibodies in patients with multiple sclerosis do not represent a subgroup of patients according to clinical, familial, and biological characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 647-649.

107-Marburg O. Die sogenannte 'akute Multiple Sklerose'. *J Psychiatric Neurology* 1906; 27: 211-312.

108-Courville C. Concentric sclerosis. In: Bruyn PG (eds.), *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam, Elsevier; 1970; 437-451.

109-Chen C, Ro LCC, et al. Serial MRI studies in pathologically verified Balo's concentric sclerosis. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 732-735.

110-Crome L, Zapella M. Schilder's disease in five male members of one family. *Neural Neurosurg Psychiatry* 1963; 26: 431-438.

111-Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-717.

112-Lucchinetti C, Bruck W, Noseworthy J. Multiple Sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 259-269.

- 113-Allen IV. Asymptomatic multiple sclerosis: what does it mean? In: Siva A, Kesselring J, Thompson A(eds.). *Frontiers in multiple sclerosis*, vol II. London, Martin Dunitz, 1999; 11-15.
- 114-Walter OH, Weinshenker BG. Natural history of Multiple Sclerosis. In: Wolinsky JS. *Neurologic Clinics*. Philadelphia: Elsevier Inc 2005; 17-39.
- 115-Kutzke JF. Rating neurological impairment in MS: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
- 116-Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J, et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 1018-1025.
- 117-Kutzke JF, Beebe GW, Nagler B, et al. Studies on the natural history of multiple sclerosis. Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chronic Dis* 1977; 30: 819-830.
- 118-Confavreux C, Aimared G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by computerized data processing of 349 patient. *Brain* 1980; 103: 281-300.
- 119-Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in North-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 1990; 113: 1597-1628.
- 120-Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. III. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114: 1045-1056.
- 121-Riise T, Gronning M, Fernandez O, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 212-218.
- 122-Runmarker B, Andersson O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with 25 years follow-up. *Brain* 1993; 116: 117-134.
- 123-Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patient. *Neurology* 1998; 51: 765-772.
- 124-Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variable important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler* 2001; 7: 59-65.
- 125-Rodriguez M, Siva A, Ward J, et al. Impairment, disability and handicap in multiple sclerosis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1994; 44: 28-33.
- 126-Levic ZM, Dujmovic I, Pekmezovic T, et al. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 171-178.
- 127-Miller DH, Thompson AJ, Flippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 1407-1419.

128-Lublin FD. Treatments for multiple sclerosis. In: Miller AE AAN. Continuum. Lifelong Learning in Neurology. Multiple Sclerosis 2004; 120-141.

129-Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. Martin Dunitz Press, UK; 2003: 1-15.

130-Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF. Cooperative Study in the evaluation of therapy in MS. ACTH vs placebo. Final report. Neurology 1970; 20: 1-59.

131-Torkildsen O, Vedeler CA, Ulvestad E, Aarseth JH, Nyland HI, Myhr KM. High dose methylprednisolone induces FcγRI on granulocytes in MS-patients. J Neuroimmunol 2005;167:138-142.

132-El-Etr M, Vukusic S, Gignoux L, Durand-Dubief F, Achiti I, Baulieu EE, Confavreux C. Steroid hormones in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2005; 233: 49-54.

133-Pitzalis C, Sharrack B, Gray IA. Comparison of effects of oral versus intravenous methylprednisolone regimens on peripheral T lymphocyte adhesion molecule expression, T cell subsets distribution and TNF alpha concentrations in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 1997; 74: 62-68.

134-Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. Mult Scler 2005; 11: 425-432.

135-Cohen JA, Carter JL, Kinkel RP, Schwid SR. Therapy of relapsing multiple sclerosis. Treatment approaches for nonresponders. J Neuroimmunol 1999; 98: 29-36.

136-Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S. Disease modifying therapies in multiple sclerosis Neurology 2002; 58: 169-178.

137-Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilia G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. Neurology 1998; 50: 1833-1836.

138-Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. J Neurol Sci 1998; 160: 16-25.

139-Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 1430-1438.

140-Losy J, Wende G, Wender M. The effect of large dose prednisone on Ig G subclasses in MS. Acta Neurol Scand 1994; 89: 69-71.

141-Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergul M, Versino E, Ghezzi, et al. Multiple sclerosis tedavisinde haftada bir interferon beta-1a kullanımına karşı, gün aşırı interferon

beta-1b kullanımı: 2 yıllık ileriye dönük, randomize, çok merkezli araştırmanın (INCOMIN) sonuçları (Türkçe çeviri). *Lancet* 2002; 359: 1453-1460.

142-Moss P, Rosenberg W. The human T cell receptor in health and disease. *Annual Reviews in immunology* 1992; 304; 71-96.

143-Kappos L, Clanet M, The European Interferon Beta-1a Dose Comparison Study Group. Sustained efficacy of Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: 4-year results from the European dosecomparison study. 54th Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2002; 13-20.

144-Burks J. Interferon-beta1b for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2005; 5: 153-164.

145-Barkhof F, van Waesberghe JHTM, Filippi M, Yousry T, Miller DH, Hahn D. T1 hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon beta- 1b treatment. *Brain* 2001; 124: 1396-1402.

146-Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta133 1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788-1795.

147-Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 35-41.

148-O'Connor P. Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* 2002; 59: 1-33.

149-Rodriguez M, Miller J. Immunoglobulins reactive with myelin basic protein promote CNS remyelination. *Neurology* 1996; 46: 545-583.

150-Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(2): 259-268.

151-Wingerchuk D.M. Current Evidence and Therapeutic Strategies for Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology* 2008; 28(1): 56-68.

152-Zephir H, de Seze J, Dujardin K, Dubois G, Cabaret M, Bouillaguet S, et al. One-year cyclophosphamide treatment combined with methylprednisolone improves cognitive dysfunction in progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 360-363.

153-Martinelli-Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: 2127.

- 154-Paty DW, Moore GRW. Magnetic Resonance Imaging Changes as Living Pathology in Multiple Sclerosis. In: DW Paty, GC Ebers (eds.), Multiple Sclerosis. Philadelphia, FA Davis, 1998 .
- 155-Barkhof F,van Walderveen M. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci1999; 354: 1675-1686.
- 156-Frank JA. Advances in multiple Sclerosis. In: BP Drayer (eds), Neuroimaging Clinics of North America, Philadelphia, WB Saunders, 2000; 10(4): 1-18.
- 157-Nyul LG, Udupa JK. MR images analysis in multiple sclerosis. Neuroimaging Clin North Am 2000; 10: 799-816.
- 158-Filippi M. Non-conventional MR techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. Neurol Sci 2001; 22: 195-200.
- 159-Rudick RA. Evolving concept in the pathogenesis of multiple sclerosis and their therapeutic implications. J Neuroophthalmol 2001; 21: 279-283.
- 160-Jack H. Simon, "Update on Multiple Sclerosis". Radiol Clin N Am 2006; 44: 79-100.
- 161-Evangelou N, Konz D, Esiri MM, et al. Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. Brain 2000; 123: 1845-1849.
- 162-Cercignani M, Bozzali M, Iamucci G, et al. Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patient with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 311-317.
- 163-Filippi M, Iannucci G, Cercignani M, et al. A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo planar imaging. Arch Neurol 2000; 57: 1017-1021.
- 164-Filippi M, Cercignani M, Inglese M, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Neurology 2001; 56: 304-311.
- 165-Caramanos Z, Campbell JSW, Narayanan S, Francis J, Antel SB, Reddy H, et al. Axonal integrity and fractional anisotropy in the normal-appearing white matter of patient with multiple sclerosis: relationship to cerebrofunctional reorganization and clinic disability. Proc Int Soc Magn Reson Med, 2002; 10-590: .
- 166-Caramanos Z, Santos C, Arnold D.Magnetic resonanas imaging and spetroscopy: Insights into the pathology and pathophysiology of multiple sclerosis. In: McDonald WI, John H. Noseworthy (eds.) Multiple Sclerosis 2. (First ed) Butterworth-Heinemann, Philadelphia 2003; 139-169.

167-Li DK, Zhao G, Paty DW. T2 hiperintensities: findings and significance. *Neuroimaging Clin North Am* 2000; 10: 717-738.

168-Barkof F, Bruck W, De Groot JG. Remyelinating lesions in Multiple Sklerosis; magnetic resonance image appearance. *Arch Neurol* 2003; 60: 1073-1081.

169-Isaac C,L DK, Genton M,etal. Multiple sclerosis: a serial study using MRI in relapsing patients. *Neurology* 1988; 38: 1511-1515.

170-De Groot JG, Bergers E, Kamphorst W, et al. Postmortem MRI guided sampling of multiple sclerosis brain lesions: increased yield of active demyelinating and (p) reactive lesions. *Brain* 2001; 124: 1635-1645.

171-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.

172-Barkhof F.MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler* 1999; 5: 283-286.

173-Bakshi R, Dmochowski J, Shaikh ZA, Jacobs L. Grey matter T2 hipointensity is related to plaques and atropy in the brains of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2001; 185: 19-26.

174-Bakshi R, Shaikh ZA, Janardhan V. MRI T2 shortening ('black T2') in multiple sclerosis: frequency, location and clinic correlation. *Neuroreport* 2000; 11: 15-21.

175-Bakshi R, Benedict RH, Bermel RA, et al. T2 hipointensity in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis: a quantitative magnetic resonance study. *Arch Neurol* 2002; 59: 62-68.

176-Butman JA, Frank JA. Overview of imaging in multiple sclerosis and white matter disease. *Neuroimaging Clin North Am* 2000; 10: 669-687.

177-Bakshi R,Ariyaratana S, Benedict RH, Jacobs L. Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging detects cortical and juxtracortical multiple sclerosis lesions. *Arch Neurol* 2001; 58: 742-748.

178- 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.

179-Barkhof F, Karas GB, van Walderveen MA. T1 hipointensities and axonal loss. *Neuroimaging Clin North Am* 2000; 10: 739-752.

180-van Waesberghe JH, Kamphorst W, De groot CJ, et al.Aksonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into subsrates of disability. *Ann Neurol* 1999; 46: 747-754.

181-Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, et al. Accumulation of hypointense lesion on T1 spin echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1469-1476.

182-Cid C, Alcazar A, Regidor I, et al. Neurol 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.

183-Rubin LL, Staddon JM. The cell biology of the blood-brain-barrier. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 11-28.

184-Silver NC, Good JD, Barker GJ, et al. Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis: effects of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging. *Brain* 1997; 120: 1149-1161.

185-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.

186-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.

187-He J, Grossman RI, Ge Y, Mannon LJ. Enhancing patterns in multiple sclerosis: evolution and persistence. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 664-669.

188-Morgen K, Jeffries NO, Stone R, et al. Ring-enhancement in multiple sclerosis: marker of disease severity. *Mult Scler* 2001; 7: 167-171.

189-van Buchem MA, Tofts PS. Magnetization transfer imaging. *Neuroimaging Clin North Am* 2000; 10: 771-788.

190-Massimo Filippa, Maria A Rocca, and Giancarlo Comia, "The use of quantitative magnetic-resonance- based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 2003; 2: 337-346.

191-Loevner LA, Grossmann RI, McGowan JC, et al. Characterisation of multiple sclerosis plaques with T1 weighted MR and quantitative magnetization transfer. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1473-1479.

192-Hiehle JF, Lenkinski RE, Grossmann RI, Dousset V, Ramer KN, Schnall MD, et al. Correlation of spectroscopy and magnetization transfer imaging in the evaluation of demyelinating lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 1994; 32: 285-293.

193-Flippi M, Rocca MA, Rizzo G, et al. Magnetization transfer ratios in multiple sclerosis lesions enhancing after different doses of gadolinium. *Neurology* 1998; 50: 1289-1293.

194-Pike GB, De Stefano N, Narayanan S, et al. Multiple Sclerosis: magnetization transfer MR imaging of white matter before lesion appearance on T2 weighted images. *Radiology* 2000; 215: 824-830.

195- Flippi M, Campi A, Dousset V, et al. A magnetization transfer imaging study of normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45: 478-482.

196-Loevner LA, Grossman RI, Cohen JA, et al. Microscopic disease in normal appearing white matter on conventional MR images in patient with multiple sclerosis: assessment with magnetization transfer measurements. *Radiology* 1995; 196: 511-515.

197-Rocca MA, Mastronardo G, Rodegher M, et al. Long-term changes of magnetization transfer derived measures from patient with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 821-827.

198-Tortorella C, Viti B, Bozzali M, et al. A magnetization transfer histogram study of normal appearing brain tissue in MS. *Neurology* 2000; 54: 186-193.

199-Flippi M, Inglese M, Rovaris M, et al. Magnetization transfer imaging to monitor the evolution of MS: a 1 year follow-up-study. *Neurology* 2000; 55: 940-946.

200-Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler* 1999; 5: 283-286.

201-Dehmshki J, Ruto AC, Arridge S, et al. Analysis of MTR histograms in multiple sclerosis using principal components and multiple discriminant analysis. *Magn Reson Med* 2001; 46: 600-609.

202-Rovaris M, Flippi M, Minicucci L, et al. Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patient with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 402-408.

203-Narayana PA, Doyle TJ, Lai D, Wolinsky JS. "Serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis". *Ann Neurol* 1998; 43: 56-71.

204-Sajja R, Balasrinivasa, Jerry S, Wolinsky, and Ponnada A. Narayana, "Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis," *Neurimag Clin N Am* 2009; 19: 45-48.

205-Maria A, Rocca, Domenico M, Mezzapesa, Andrea Falini, Angelo Ghezzi, and et al, "Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis," *Neuroimage* 2003; 18: 847-855.

206-Karakaş HM, Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme, Kognitif Nörobilimler 2008; 45: 977-1012.

- 207-Reddy H, Narayanan S, Matthews, et al. Relating axonal injury to functional recovery in MS. *Neurology* 2000; 54: 236-239.
- 208-Lee M, Reddy H, Johansen-Berg H, et al. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 606-613.
- 209-Rocca MA, Colombo B, Comi G, Flippi M. fMRG changes in patient with relapsing-remitting MS and no clinic disability. *Proc Int Soc Magn Reson Med* 2001; 9: 256.
- 210-Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology* 2000; 217: 331-345.
- 211-Gray L, MacFall J. Overview of Diffusion Imaging. *MRI Clin North Am* 1998; 6: 125- 138.
- 212-Filippi M, Inglese M. Overview of diffusion-weighted magnetic resonance studies in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001; 186(Suppl 1): 37-43.
- 213-Larsson HB, Thomsen C, Frederiksen J, et al. In vivo magnetic resonance diffusion measurement in the brain of patients with multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging* 1992; 10: 7-12
- 214-Tievsky AL, Ptak T, Farkas J. Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1491-1499.
- 215-Cercignani M, Inglese M, Pagani E, et al. Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 952-958.
- 216-Tourbah A, Stievenart JL, Abanou A, et al. Correlating multiple MRI parameters with clinical features: an attempt to define a new strategy in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2001; 43: 712-720.
- 217-Filler A. The history, Development and Impact of computed Imaging in Neurological Diagnosis and Neurosurgery; CT, MRI and DTI. *The Internet Journal of Neurosurgery* 2010 Volume 7 number 1
- 218-Jones DK, Griffin LD, Alexander DC, Catani M, Horsfield MA, Howard R, Williams SCR, Spatial normalization and averaging of diffusion tensor MRI data sets, *Neuroimage* 2002; 17: 592-617.
- 219-Taylor WD, Hsu E, Krishnan KRR, MacFall JR, Diffusion tensor imaging: background, potential, and utility in psychiatric research, *Biol Psychiatry*. 2004; 55 (3): 201-7.

220-Bulakbaşı N. Difüzyon Tensör Görüntüleme: Kuram ve Klinik Uygulamalar. Türk Manyetik Rezonans Derneği 2004.

221-Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-Weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *Radiographics* 2006; 26: 205-223.

222-Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 632– 641.

223-Mori S. Methods and Applications of Diffusion Tensor Imaging. In: Toga AW, Mazziotta JC (eds.) *Brain Mapping: The Methods*. 2nd edition. USA, Elsevier Science, 2002; 379-397.

224-Gelal F, Callı C, Kitis Ö, Yünten N. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neurological Sciences* 2001; 18: 2.

225-Ciccarelli O, Toosy AT, Parker GJM, Wheeler-Kingshott CAM, Barker GJ, Miller DH, Thompson AJ. Diffusion Tractography Based Group Mapping of Major White-Matter Pathways in the Human Brain. *NeuroImage* 2003; 19: 1545–1555.

226-Le Bihan D. Molecular Diffusion Nuclear Magnetic Resonance Imaging. *Magn Res Q* 1991; 7: 1-28.

227-Parker GJM. Analysis of MR Diffusion Weighted Images. *The British Journal of Radiology* 2004; 77: 176-185.

228-Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time Dependent Field Gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 288-292.

229-Moseley M, De Crespigny A, Chew W. Diffusion/Perfusion Magnetic Resonance Imaging. *Neuroimag Clin North Am* 1991; 2: 693-718.

230-Le Bihan D, van Zijl P. From the Diffusion Coefficient to the Diffusion Tensor. *NMR Biomed* 2002; 15: 431-434.

231-Basser P, Mattiello J, Le Bihan D. Estimation of the Effective Self Diffusion Tensor from NMR Spin Echo. *J Magn Reson B* 1994; 103: 247-254.

232-Crank J. *The Mathematics of Diffusion*. Oxford, Oxford University Press, 1975; 1-10.

233-Watts R, et al. Fiber Tracking Using Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Human Brain Development, *MRDD Research Reviews*,2003; 9:168-177.

234-Uluğ AM, van Zijl PCM, Orientation-independent diffusion imaging without tensor diagonalization: Anisotropy definitions based on physical attributes of the diffusion ellipsoid, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 1999; 9: 804–813.

235-Kingsley PB. Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics. Concepts in Magnetic Resonance Part A ,2006; (2): 123–154.

236-Ali Demir proje danışmanları Dr. Aziz M. ULUĞ Mehmed ÖZKAN. Beyin Beyaz Cevher Yolaklarının Difüzyon Tensör Görüntüleme ile Gösterilmesi 20.06.2008

237-Melhem ER, Mori S, et al. Review: Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography, 2002; 178.

238-Ulutürk A. Şizofrenide difüzyon tensör görüntüleme bulgularının voksel morfometri yöntemi ile karşılaştırılması. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2009

239-Pierpaoli C, Jezzard P, Basser P, in ‘SMR/ESMRMB Joint Meeting, Nice, France, 1995’, p.899

240- Wang J, Chao T, Wai Y, Hsu Y. Novel Diffusion Anisotropy Indices: An Evaluation. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 211–217.

241-Özlu İC. Görme engellilerde optik yolakların difüzyon tensör manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi. Ankara 2008.

242-Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *Journal Chem. Psychiatric* 1965; 42: 288–292.

243-Mamata H, Mamata Y, Westin CF, Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Maier SE. High-Resolution Line Scan Diffusion Tensor MR Imaging of White Matter Fiber Tract Anatomy. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 67–75.

244-Bammer R. Basic Principles of Diffusion-Weighted imaging. *European Journal of Radiology* 2003; 45: 169-184.

245-Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion Tensor Imaging of The Brain. *Neurotherapeutics* 2006; 4: 316-319.

246-Roberts TPL, Schwartz ES. Principles and implementatin of Diffusion-Weighted and Diffusion Tensor Imaging, *Pediatric Radiology* 2007; 37: 739-748.

247-Nucifora PG, Verma R, Lee SK, Melhem ER. Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology* 2007; 245(2): 367 84.

- 248-Xing D, Papadakis NG, Huang CL, Lee VM, Carpenter TA, Hall LD. Optimised diffusion-weighting for measurement of apparent diffusion coefficient (ADC) in human brain. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 771–784.
- 249-Jones DK, Horsfield MA, Simmons A. Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1999; 42: 515–525.
- 250-Armitage PA, Bastin ME. Utilizing the diffusion-to-noise ratio to optimize magnetic resonance diffusion tensor acquisition strategies for improving measurements of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 2001; 45: 1056–1065.
- 251-Kingsley PB, Monahan WG. Selection of the optimum b factor for diffusion-weighted magnetic resonance imaging assessment of ischemic stroke. *Magn Reson Med* 2004; 51: 996–1001.
- 252-Alexander DC, Barker GJ. Optimal imaging parameters for fiber-orientation estimation in diffusion MRI. *Neuroimage* 2005; 27: 357–367.
- 253-Turner R, Le Bihan DJ, Chesnick AS. Echoplanar imaging of diffusion and perfusion. *Magn Reson Med* 1991; 19: 247–253.
- 254-Sundgren PC, Dong Q, Gomez-Hassan D, Mukherjy SK, Maly P, Welsh R. Diffusion Tensor Imaging of the Brain: Review of Clinical Applications. *Neuroradiology* 2004; 46: 339- 350.
- 255-Öner AY, Aggünlü L, Akpek S, Talı T, Çelik A. Diffusion-Weighted Imaging of the Appendicular Skeleton with a Non-Carr-Purcell-Meiboom-Gill Single-Shot Fast Spin-Echo Sequence, *American Journal of Roentgenology* 2007; 189: 1494-1501.
- 256-Bastin ME, Le Roux P. On the Application of a Non-CPMG Single-Shot Fast Spin Echo Sequence to Diffusion Tensor MRI of the Human Brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 2002; 48: 6-14.
- 257-Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications. 2001; 13: 534–546.
- 258-Masutani Y, Aoki S, Abe O, Hayashi N, Otomo K. MR Diffusion Tensor Imaging: Recent Advance and New Technigues for Diffusion Tensor Visualization. *European Journal of Radiology* 2003; 46: 53-66.
- 259-Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PCM. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999; 45: 265-269.
- 260-Conturo TE, Lori NF, Cul TS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 10422-10427.
- 261-Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, et al. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 2000; 44: 625-632.

- 262-Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 923-929.
- 263-Jones DK. Determining and visualizing uncertainty in estimates of fiber orientation from diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med* 2003; 49: 7-12.
- 264-Lazar M, Alexander AL. Bootstrap white matter tractography (BOOT TRAC). *Neuroimage* 2005; 24: 524-532.
- 265-Jones DK, Pierpaoli C. Confidence mapping in diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography using a bootstrap approach. *Magn Reson Med* 2005; 53: 1143-1149.
- 266-Anbeek P, Vincken KL, van Osch MJ, Bisschops RH, van der Grond J. Probabilistic segmentation of white matter lesions in MR imaging. *Neuroimage* 2004; 21: 1037-1044.
- 267-Lin CY, Sun SW, Hong CY, Chang C. Unsupervised identification of white matter tracts in a mouse brain using a directional correlation-based region growing (DCRG) algorithm. *Neuroimage* 2005; 28: 380-388.
- 268-Bilgili Y, Unal B. Effect of region of interest on interobserver variance in apparent diffusion coefficient measures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 108-111.
- 269-Lazar M, Weinstein DM, Tsuruda JS, et al. White Matter Tractography Using Tensor Deflection. *Hum Brain Mapp* 2003; 18: 306-321.
- 270-Stieltjes B, Kaufmann WE, van Zijl PCM, et al. Diffusion tensor imaging and axonal tracking in the human brain. *Neuroimage* 2001; 14: 723-735.
- 271-Kara HD. 3T MR cihazında glial tümörlerin evrelendirilmesinde difüzyon tensör görüntülemenin etkinliği. İstanbul 2010. S. 29-34.
- 272-McGraw P, Liang L, Provenzale Jm. Evaluation of Normal Age-Related Changes in Anisotropy During Infancy and Childhood as Shown by Diffusion tensor Imaging. *AJNR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1515-1522.
- 273-McKinstry RC, Mathur A, Miller JH, Ozcan A, Snyder AZ, Scheff GL, et al. Radial Organization of Developing Preterm Human Cerebral Cortex Revealed by Non-Invasive Water Diffusion Anisotropy MRI. *Cereb Cortex* 2002; 12: 1237-1343. Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 356-369.
- 274-Eriksson SH, Rugg-Gunn FJ, Symms MR, Barker GJ, Duncan JS. Diffusion tensor imaging in patients with epilepsy and malformations of cortical development. *Brain* 2001; 124: 617-626.

- 275-Eriksson SH, Symms MR, Rugg-Gunn FJ, et al. Exploring white matter tracts in band heterotopia using diffusion tractography. *Ann Neurol* 2002; 52: 327–334.
- 276-Rollins N, Reyes T, Chia J. Diffusion tensor imaging in lissencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1583–1586.
- 277-Albayram S, Melhem ER, Mori S, Zinreich SJ, Barkovich AJ, Kinsman SL. Holoprosencephaly in children: diffusion tensor MR imaging of white matter tracts of the brainstem-initial experience. *Radiology* 2002; 223: 645–651.
- 278-Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, et al. Diffusion weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging incats. *AJNR* 1990; 11: 423–429.
- 279-Warach S, Boska M, Welch KMA. Pitfalls and potential of clinical diffusion-weighted MR imaging in acute stroke. *Stroke* 1997; 28: 481–482.
- 280-Lovblad KO, Baird AE, Schlaug G, et al. Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Ann Neurol* 1997; 42: 164–170.
- 281-Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al. Diffusionweighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210: 155–162.
- 282-Hamstra DA, Chenevert TL, Moffat BA, et al. Evaluation of the functional diffusion map as an early biomarker of time-to-progression and overall survival in high-grade glioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 16759–16764.
- 283-Moffat BA, Chenevert TL, Lawrence TS, et al. Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 5524–5529.
- 284-Lee SK, Kim DI, Mori S. Diffusion Tensor MRI Visualizes Decreased Subcortical Fiber Connectivity in Focal Cortical Dysplasia. *NeuroImage* 2004; 22: 1826-1829.
- 285-Dong Q, Welsh RC, Chenevert TL, et al. Clinical Application of Diffusion Tensor Imaging. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19: 6-18.
- 286-Castriota-Scanderbeg A, Fasano F, Hagberg G, Nocentini U, Filippi M, Caltagirone C. Coefficient $D(av)$ is more sensitive than fractional anisotropy in monitoring progression of irreversible tissue damage in focal nonactive multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 663–670.

- 287-Roychowdhury S, Maldjian JA, Grossman RI. Multiple sclerosis: comparison of trace apparent diffusion coefficients with MR enhancement pattern of lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 869–874.
- 288-Bammer R, Augustin M, Strasser-Fuchs S, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2000; 44: 583–591.
- 289-Droogan AG, Clark CA, Werring DJ, Barker GJ, McDonald WI, Miller DH. Comparison of multiple sclerosis clinical subgroups using navigated spin echo diffusionweighted imaging. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 653–661.
- 290-Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 52: 1626–1632.
- 291-Rovaris M, Gallo A, Valsasina P, et al. Short-term accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: an in vivo study using diffusion tensor MRI. *Neuroimage* 2005; 24: 1139–1146.
- 292-Vrenken H, Pouwels PJ, Geurts JJ, et al. Altered diffusion tensor in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: cortical diffusion changes seem related to clinical deterioration. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 628–636.
- 293-Pagani E, Filippi M, Rocca MA, Horsfield MA. A method for obtaining tract-specific diffusion tensor MRI measurements in the presence of disease: application to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2005; 26: 258–265.
- 294-Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CAM, Barker GJ, Parker AJ, Thompson AJ, Miller DH. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology* 2001; 56: 926-933.
- 295-Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS. New insights and potential clinical applications. *The Neurologist* 2007; 13(2): 45-56.
- 296-Whitwell JL, Josephs KA, Rossor MN, et al. Magnetic resonance imaging signatures of tissue pathology in frontotemporal dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62: 1402-1408.
- 297-Buchel C, Raedler T, Sommer M, Sach M, Weiller C, Koch MA. White matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor MRI study. *Cereb Cortex.* 2004; 14: 945-951.

- 298-Padovani A, Borroni B, Brambati SM, et al. Diffusion tensor imaging and voxelbased morphometry study in early progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 457-463.
- 299-Carr HY, Purcell EM. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev* 1954; 94: 630-638.
- 300-Paulson OB, Hertz MM, Bolwig TG, Lassen NA. Filtration and diffusion of water across the blood-brain barrier in man. *Microvasc Res* 1977; 13: 113-124.
- 301-Thomas B, Eyssen M, Peeters R, Molenaers G, Van Hecke P, De Cock P, et al. Quantitative Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Palsy Due to Periventricular White Matter Injury. *Brain* 2005; 128: 2562-2577.
- 302-Shimony JS, Burton H, Epstein AA, McLaren DG, Sun SW, Snyder AZ. Diffusion Tensor Imaging Reveals White Matter Reorganization in Early Blind Humans. *Cerebral Cortex* 2006; 16: 1653-1661.
- 303-Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkof F, et al. Predictive value of gadolinium enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment of multiple sclerosis: a meta analysis. Gadolinium MRI Meta analysis group. *Lancet* 1999; 353: 964-969.
- 304- Schmierer K, Wheeler-Kingshott CA, Boulby PA, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ. Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *Neuroimage* 2007; 1; 35(2): 467-77.
- 305-Lucchinetti CF, Bruck W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. *Brain Pathol* 1996; 6: 259-274.
- 306-McDonald WI, Miller DH, Barnes D. The pathological evolution of multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1992; 18: 319-334.
- 307-Guo A.C, MacFall J.R, Provenzale J.M. Multiple sclerosis: Diffusion tensor magnetic resonance imaging of normal appearing white matter. *Radiology*; 2002: 729-735.
- 308-Arnold DL, Matthews PM, Francis GS, O'Connor J, Antel JP. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for metabolic characterization of demyelinating plaques. *Ann Neurol* 1992; 31: 235-241.
- 309-Beaulieu C, Allen PS. Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magn Reson Med* 1994; 31: 394-400.

310-Cercignani M, Iannucci G, Rocca MA, et al. 2000. Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI. *Neurology* 54(5): 1139–1144.

311-Guo AC, Jewells VL, Provenzale JM. Analysis of normal-appearing white matter in multiple sclerosis: comparison of diffusion tensor MR imaging and magnetization transfer imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol* 2001; 22(10): 1893–1900.

312- Guo AC, Macfall JR, Provenzale JM. Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter. *Radiology* 2001; 222(3): 729–736.

313-Goldman MD, Motl RW, Rudick RA. Possible clinical outcome measures for clinical trials in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010; 3(4): 229-39.

314- Ceccarelli A, Rocca MA, Falini A, Tortorella P, Pagani E, Rodegher M, et al. Normal-appearing white and grey matter damage in MS. A volumetric and diffusion tensor MRI study at 3.0 Tesla. *J Neurol* 2007; 254(4): 513-8. Epub 2007.

315-Ge Y, Tuvia K, Law M, et al. Corticospinal tract degeneration in brainstem in patients with multiple sclerosis: evaluation with diffusion tensor tractography. In *Proceedings: Int Soc. Magn Reson Med (ISMRM), Miami, 2005.*

316-Campı A, Staempfı P, Jaermann T, et al. Preliminary study with high resolution SENSE DTI at 3 T: DTI and fiber tracking study in multiple sclerosis. In: *Proceedings of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology, Seattle,2005;* p. 7.

317-Özakbaşı S. Multiple Skleroz'da özür lülüğün değ erlendirilmesi. *Nöropsikiyatri arşivi* 2008; özel sayı; 45: 6-9.

318-Rovaris M, Rocca MA, Barkhof F, et al. Relationship between MRI lesion load and short-term disease evaluation in non-disabling MS: a large-scale multicentre study. *Multiple Sclerosis Journal* 2010; 17(3): 319-326.

7-EKLER

EK-1: MC DONALD TANI KRİTERLERİ

| BULGU | GEREKLİ EK BULGULAR |
|--|---|
| 2 atak ve 2 ayrı lezyona ilişkin objektif klinik bulgu varsa | Başka kanıt gerekmeksizin tanı koyulabilir* |
| 2 ya da daha fazla atak öyküsü sadece bir lezyon için klinik bulgu varsa | Tanı için 2. lezyon olduğu kanıtlanmalıdır MRG bu veriyi sağlayabilir (alan içinde dağılım kriterleri) MRG verileri yetersiz ise, en az 2 beyin, ya da 1 beyin, 1 spinal lezyon varsa, BOS desteği gerekir. Yeni bir lezyonu düşündüren yeni bir atak beklenir. |
| 1 atak, 2 ya da daha fazla lezyona ilişkin klinik bulgu varsa | Tanı için başka bir zaman diliminde etkilenmenin olduğu kanıtlanmalıdır Bunun için MRG yardımcıdır. Ancak zamanlama önemlidir. Atak olarak isimlendirilen durum ile MRG arasında en az 3 ay olması gerekir. Ataktan 3 ay sonraki MRG'de yeni lezyon yoksa yeni bir atak beklenir. |
| 1 atak ve 1 lezyona ait objektif klinik bulgu varsa | Hem farklı zamanda hem de farklı yerleşimde etkilenmenin olduğu gösterilmelidir. Mono semptomatik izole bir sendroma benziyorsa, MRG ile farklı yerleşimli lezyonların varlığı gösterilmelidir. Bu yapılamıyorsa en azından 2 beyin lezyonunun yanı sıra BOS bulgusu gereklidir. İkinci atak beklenmelidir. |
| PPMS | Farklı yerleşimlerin etkilendiği MRG veya VEP ile kanıtlanmalı. Farklı zamanlarda etkilenme MRG bulgularında artış ya da 1 yıldır süren özürülükte kötüleşme ile gösterilmeli BOS ile inflamasyon ve immün bozukluk kanıtlanmalı |

*MRG, BOS ya da VEP incelemesi yapılır, en az birinde bozukluk olduğu görülür. Anormal BOS: BOS sıvısında IgG indeksinde artış veya oligoklonal bant varlığı VEP: Görsel uyandırılmış potansiyel kaydında P100 dalga latansında uzama

EK-2: EDSS SKORU

0.0 Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel sistemlerde (FS) derece 0)

1.0 Özürlülük yok, bir FS'de minimal belirtiler (derece 1)

1.5 Özürlülük olmaksızın birden fazla fonksiyonel sistemlerde minimal bulgular(birden fazla FS'de derece 1)

2.0 Bir FS'de minimal özürlülük (Bir FS derece 2, diğerleri 0 veya 1)

2.5 İki FS'de minimal özürlülük (iki FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)

3.0 Bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS'de derece 3 diğerleri 0 veya 1 ya da üç veya dört FS'de hafif özürlülük (Üç/ dört FS derece 2, diğerleri 0 veya 1)

3.5 Tam ambulatuar hasta, bir FS'de orta derecede özürlülük (Bir FS derece 3) ve bir veya iki FS derece 2 veya iki FS derece 3 veya beş FS derece 2 (diğerleri 0 veya 1)

4.0 Tam ambulatuar hasta, bir FS'de derece 4 (diğerleri 0 veya 1)'den oluşan göreceli şiddetli özürlülük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. 500 metreden daha uzun mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüebilir.

4.5 Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuar, geri kalan kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nisbeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Genellikle bir FS'de derece 4 (diğerleri 0 veya1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüebilir.

5.0 Yardımsız en az 200 metre yürüebilir. Özürlülük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (özel önlem olmaksızın tam gün çalışabilme gibi) Genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS'de derece 5, diğerleri 0 veya 1 ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları

5.5 Yardımsız veya dinlenmeden 100 metre yürüebilir. Özürlülük tam günlük aktiviteleri engel olabilecek kadar şiddetli (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek başına derece 5, (diğerleri 0 veya 1) ya da daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları

6.0 Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (Koltuk değneği, baston vb) gerektirir. (Genel FS eşdeğerleri birden çok FS'de derece 3 veya daha fazla derece kombinasyonları)

6.5 Dinlenmeden yaklaşık 20 metre yürümek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb) gerekir. (Genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 veya daha fazla derecede bozukluk kombinasyonları)

7.0 Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir, veya tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir. (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de derece 4+ kombinasyonlarıdır. (çok nadiren, tek başına piramidal derece 5)

7.5 Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyaç olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de derece 4)

8.0 Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir, birçok işini kendisi görebilir, genellikle kollarını etkin kullanabilir. (Genel FS eşdeğerleri birden çok sistemde 4+ derecelerin kombinasyonları)

8.5 Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır, kollarını bir miktar etkin kullanabilir, bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir, (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle derece 4+ kombinasyonları)

9.0 Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir. (Genel FS eşdeğerlerinin çoğu 4+ kombinasyonları)

9.5 Tamamen çaresiz, yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz. (Genel FS eşdeğerlerinin hemen hepsi derece 4+ kombinasyonları)

10. MS'e bağlı ölüm.

EDSS'de sözü geçen fonksiyonel sistemler şu şekildedir:

Piramidal fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Minimal özürlülük

3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi ya da şiddetli monoparezi

4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede quadriparezi ya da monopleji

5. Parapleji, hemipleji veya belirgin quadriparezi

V. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Hafif ataksi

3. Orta derecede gövde veya ekstremitate ataksisi

4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi

5. Ataksi nedeniyle koordineli hareketleri yerine getirmede beceriksizlik

V. Bilinmeyen

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

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca belirti var

2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif yetersizlikler

3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraokuler kuvvetsizlik ya da orta derecede diğer kranyal sinirlerin yetersizliği

4. Belirgin dizartri ya da diğer belirgin yetersizlikler

5. Yutma ya da konuşmada beceriksizlik

V. Bilinmeyen

Duyusal fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da grafestezi duyusunda azalma

2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya orta derecede vibrasyon duyusunda azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon duyusunda azalma

3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya bir ya da iki ekstremitede vibrasyon duyusu kaybı veya dokunma ve ağrı duyusunda hafif azalma ve/veya 4 ekstremiteden 3 tanesinde orta derecede propriyoseptif duyu azalması

4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı; veya iki ekstremiteden fazlasında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyuda ileri derecede azalma
5. Bir veya iki ekstremitede duyu kaybı; veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

V. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane fonksiyonları

0. Normal

1. Hafif üriner tutukluk, aciliyet veya retansiyon
2. Barsak veya mesanede orta derecede tutukluk, aciliyet, retansiyon ya da nadir üriner inkontinans
3. Sık üriner inkontinans
4. Hemen daima kateterizasyon ihtiyacı içinde olma
5. Mesane fonksiyon kaybı
6. Barsak ve mesane fonksiyonlarının kaybı

V. Bilinmeyen

Görsel (Optik)Fonksiyonlar

0. Normal

1. Skotom ile düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 veya daha iyi
2. Daha kötü gözde skotom ile maksimal düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arası
3. Daha kötü gözde geniş skotom, görme alanlarında orta derecede azalma, fakat maksimal düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin derecede azalma ve maksimal düzeltilmiş görme keskinliği 20/10 ile 20/200 arasında, üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde düzeltilmiş maksimal görme keskinliği 20/200'den daha az, dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

V. Bilinmeyen

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

Serebral Fonksiyonlar

0. Normal

1. Sadece duygulanımda değişiklik
2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4. Zihinsel aktivitede belirgin derecede azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu

V. Bilinmeyen

Diğer fonksiyonlar

0. Yok

1. MS'e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular

V. Bilinmeyen

8-ÖZGEÇMİŞ

Şadiye TEMEL 1982 yılında Akşehir’de doğdu. İlk, orta, öğrenimini Akşehir’de, lise eğitimini Ankara’da tamamladı. 2001 yılında girdiği Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesin’den 2007 yılında mezun oldu. 2007 yılından beri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniğinde asistan olarak görev yapmaktadır.

