



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**MULTIPLE SKLEROZ'DA İNFLAMASYON VE MERKEZİ
SİNİR SİSTEMİ İLİŞKİSİ**

GAMZE ANSEN

ANATOMİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. BAYRAM UFUK ŞAKUL

İSTANBUL - 2024

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)

Anabilim Dalı : Anatomi

Öğrenci : Gamze ANSEN

Tez Başlığı : Multiple Skleroz'da İnflamasyon ve Merkezi Sinir Sistemi İlişkisi

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Güney Yerleşkesi

Sınav Tarihi : 23.07.2024

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. Bayram Ufuk ŞAKUL

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Alper ATASEVER

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof. Dr. Lütfü HANOĞLU

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof. Dr. Sedat MEYDAN

Bezmialem Vakıf üniversitesi

Doç. Dr. İlke Ali GÜRSES

Koç Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans/Doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Gamze ANSEN

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında, doktora eğitimim boyunca verdiği destek ile bu tezin gerçekleşmesini mümkün kılan değerli tez danışmanım Prof. Dr. B. Ufuk Şakul'a,

Doktora eğitimim boyunca desteklerini her zaman arkamda hissettiğim Prof. Dr. Alper Atasever'e, Prof. Dr. Neslihan Yüzbaşıoğlu'na, çalışmalarım sırasında mesleki donanımlarıyla bana öneri ve katkılarda bulunan Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu'na ve Prof. Dr. Erkingül Birday'a, tez çalışmamın çeşitli aşamalarında bana destek veren Dr. Öğr. Üyesi Ali Behram Salar'a ve Arş. Gör. Dr. Abdulkadir Ermiş'e, tecrübelerini bana aktaran Dr. Öğr. Üyesi Selva Şen'e, birçok zorluğu birlikte aştığımız sevgili mesai arkadaşım Arş. Gör. Kadriye Betül Pençe'ye ve İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nın tüm değerli üyelerine,

Doktora eğitimim de dahil olmak üzere bütün eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak beni destekleyen, aldığım her karar ve attığım her adımda tüm inanç ve güvenleriyle yanımda duran çekirdek ailemin sevgili üyeleri babam İbrahim Şevki Ansen ve annem Nesrin Ansen'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI FORMU	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. Sinir sisteminin immün sistem üzerindeki etkisi	7
4.2. İmmün sistem ve beyin anatomisi	8
4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	14
4.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI).....	14
4.5. Multiple Skleroz (MS)	15
4.6. MS'un epidemiyoloji ve etiyolojisi	15
4.7. MS'nin Patofizyolojisi	16
4.8. MS'nin Tanısı	17
4.9. McDonald Kriteri	17
4.10. MS'nin Radyolojik Değerlendirilmesi	18
4.11. MS ve fMRI değerlendirmeleri	20
4.12. MS'nin Bulguları	20
4.13. MS sınıflandırması.....	21
4.13.1. Klinik İzole Sendromu	21
4.13.2. Tekrarlayan-Düzelen MS (relapsing-remitting, RRMS)	21

4.13.3.	Primer Progresif MS (PPMS).....	21
4.13.4.	Sekonder Progresif MS (SPMS).....	22
4.13.5.	Progresif Tekrarlayıcı MS (Progressive-relapsing, PRMS)	22
5.	MATERYAL VE METOT	23
5.1.	Hasta Seçimi ve Değerlendirme:	23
5.2.	fMRI Datalarının Alınması:	24
5.3.	fMRI Datalarının Analizi:	24
5.4.	fMRI Datalarının Grup Analizi:	27
6.	BULGULAR.....	29
6.1.	Katılımcıların Demografik Bilgileri	29
6.2.	MRG Analiz Bulguları.....	30
7.	TARTIŞMA	44
8.	SONUÇ	55
9.	KAYNAKLAR.....	56
10.	EKLER	71
11.	ETİK KURUL ONAYI	72
12.	ÖZGEÇMİŞ	76

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AIDS: Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu

BOS: Beyin-Omurilik Sıvısı

CIS: Klinik İzole Sendromu

CMV: Cytomegalovirus

CRP: C-reaktif protein

EBU: Epstein-Barr Virüsü

EDSS: Expanded Disability Status Scale

FLIRT: FMRIB's Linear Image Registration Tool

FNIRT: FMRIB's Non-Linear Image Registration Tool

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

FSL 6.0: FMRIB Software Library v6.0

GLM: General Linear Model

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

ICA: Independent Component Analysis

IgG: Immunoglobulin G

K:E: Kadın:Erkek

MELODIC: Multivariable Exploratory Linear Optimized

Decomposition into Independent Components

HPA: Hypothalamo-Pituitary-Adrenal

HPV: Human Papilloma Virüsü

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS: Multiple Skleroz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NIFTI: nii.gz

NfL: Nörofilament Hafif Zincir

OCBs: Oligklonal Bantlar

OVLT: Organum Vasculosum Lamina Terminalis

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PPMS: Primer Progresif Multiple Skleroz

PRMS: Progresif Relapsing Multiple Skleroz

RRMS: relapsing-Remmitting Multiple Skleroz

SPMS: Sekonder Progresif Multiple Skleroz

TSPO: Translocator Protein

UVB: Ultraviyole B Işını

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.2. 1 Beynin gyrus ve sulcus'ların lateralden görünüşü resmi (34)	8
Şekil 4.2. 2 Sulcus lateralis cerebri'nin ekartör yardımıyla aralanması ve sağ insula'nın (yeşil yapı) beyin içindeki konumu (36)	9
Şekil 4.2. 3 Hippocampus, gyrus dentatus ve fimbria hippocampi'nin temporal lob içindeki yerleşimi (45)	10
Şekil 4.2. 4 Sol corpus amygdaloideum ve hippocampus'un beyin içindeki yerleşimi ve komşuluğu (55).....	12
Şekil 4.2. 5 Sağ singulat gyrus'un (yeşil yapı) beyin içindeki konumu.....	13
Şekil 4.2. 6 Sağ posterior singulat gyrus'un (yeşil yapı) beyin içindeki konumu (59).....	13
Şekil 4.10. 1. Çalışmanın atak grubuna dahil edilen hastalardan birinin T-2 ağırlıklı sağ sagittal kesit MRG'de beyaz cevherde hiperintens görünen MS odak noktaları kırmızı olarak işaretlenmiştir.	18
Şekil 4.10. 2. Çalışmanın atak grubuna dahil edilen hastalardan birinin T-2 ağırlıklı aksiyal kesit MRG'de beyaz cevherde hiperintens görünen MS odak noktaları kırmızı olarak işaretlenmiştir.....	19
Şekil 5.3. 1. FSLeys yazılımı üzerinden görsele dökülmüş, artefakt ve sinyal olarak işaretlenen bileşenlerin aksiyel kesitte görünüşleri, zaman serileri ve güç spektrum grafiklerinin bir örneği	26
Şekil 5.4. 1. Gruplar arası karşılaştırma için oluşturulan dizayn matrisinin görsele dökülmüş hali	27

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 6.1. 1	Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş bilgileri	29
Tablo 6.1. 2.	Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet bilgileri	29
Tablo 6.2. 1	3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları ..	31
Tablo 6.2. 2	3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları ..	33
Tablo 6.2. 3	3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları ..	35
Tablo 6.2. 4	3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları ..	36
Tablo 6.2. 5	3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları ..	38
Tablo 6.2. 6	3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları ..	39
Tablo 6.2. 7	3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları ..	41
Tablo 6.2. 8	4.bileşen (C4) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları ..	43

1. ÖZET

MULTIPLE SKLEROZ'DA İNFLAMASYON VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ İLİŞKİSİ

Multiple Skleroz (MS) özellikle genç nüfusta görülen, progresif seyirli, motor, duyuşal ve kognitif defisitlere sebep olan otoimmün bir demiyelinizasyon hastalığıdır. Literatürde MS hastalığının patogenezi ve hastalıkta immün ve merkezi sinir sistemi arasındaki karşılıklı bağlantı tam olarak ortaya konamamıştır. Yapılan son çalışmalar beyaz madde lezyonlarının yanı sıra gri madde hasarının da MS hastalarında sıklıkla görüldüğünü belirtmektedir. Literatürdeki bu belirsizliğe katkı sağlamak amacıyla çalışmamızda, atak (n=5) ve stabil (n=14) dönemde relapsing-remmitting tip MS hastalarının resting-state fMRI bulguları kıyaslanmıştır. Atak grubundaki MS hastalarında sol fusiform, posterior singulat, orbitofrontal ve sağ occipital korteksler, sol supramarginal ve gyrus temporalis medius'lar, thalamus ve precuneous gibi çeşitli gri madde yapılarında stabil dönemdeki hastalara oranla fonksiyonel bağlantılarında artmış aktivasyon görülmüştür. Atak döneminde olmayan hastalarda ise sol occipital korteks lateralinde artmış aktivasyon bulunmuştur. Sonuç olarak inflamatuvar evredeki hastaların atak döneminde olmayanlara göre farklı gri madde bölgelerinde artmış aktivasyon olması, bu beyin yapılarının bu dönemde oluşabilecek yeni klinik hasarları aza indirmek için kompensatuvar yeni fonksiyonel bağlantı odakları geliştirdiği tezine ulaşılabilir. Aktivasyon olan bölgelerin bilinen farklı fonksiyonları düşünüldüğünde inflamatuvar dönemdeki bu durum, bu bölgelerin aynı zamanda immün cevaplarla ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: relapsing- remmitting MS, immün sistem, resting-state fMRI, fonksiyonel bağlantılılık, gri madde, beyaz madde

2. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN INFLAMMATION AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN MULTIPLE SCLEROSIS

Multiple sclerosis is an autoimmune demyelination disease that is seen especially in the young population and has a progressive course, causing motor, sensory and cognitive deficits. In the literature, the pathogenesis of MS disease and the interconnection between the immune and central nervous system in the disease have not been fully revealed. Recent studies indicate that gray matter damage, as well as white matter lesions, are frequently seen in MS patients. In order to contribute to this uncertainty in the literature, in our study, resting-state fMRI findings of relapsing-remitting type MS patients in the attack (5) and stable (14) periods were compared. MS patients in the attack group showed increased functional connections in various gray matter structures such as the left fusiform, posterior cingulate, orbitofrontal and right occipital cortices, left supramarginal and middle temporal gyrus, thalamus and precuneus, compared to patients in the stable period. In the patients at the stable period, increased activation was found in the lateral part of left occipital cortex. As a result, patients in the inflammatory phase have increased activation in different gray matter regions compared to those not in the attack phase. This situation suggests that these brain structures develop compensatory new functional connections to minimize new clinical damage that may occur during this period. Considering the well-known and different functions of the activated regions, this situation in the inflammatory period suggests that these regions may also be associated with immune responses.

Key words: relapsing-remitting MS, immune system, resting-state fMRI, functional connectivity, gray matter, white matter

3. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmün sistem organizmada oluşabilecek enfeksiyon ve inflamasyon durumlarına karşı kendine özgü özellikleri olan hücrelerin ve moleküllerin oluşturduğu bir mekanizmadır (1). Mikroorganizmalara karşı hızlı, kendine özgü ve koruyucu cevaplar açığa çıkarır. Bu savunma mekanizması patojenik mikroorganizmaların oluşturabileceği enfeksiyonları engeller ya da kısıtlar. Primer immün yanıt yabancı bir antijen uygun şartlar altında antijene spesifik lenfositlerle etkileşime geçtiği anda başlar. Bu yanıt genellikle antijene özgü antikorların üretimi ve efektör T-lenfositlerinin farklılaşması şeklindedir. Antijenin vücuda girişiyle birlikte bağışıklığı gelişen kişide immünolojik bir hafıza oluşur. Böylece aynı mikroorganizmayla tekrar karşılaşıldığında ikincil bir cevap gelişir. Bu cevap, antikorlar antijenlere ilkinde göre daha hızlı, daha güçlü ve daha etkili bağlandığından vücudu mikroorganizmalardan arındırma konusunda daha büyük başarı gösterir. Sonuç olarak, mikroorganizmaya karşı geliştirilen ilk enfeksiyon cevabı bağışıklığı başlatarak tekrarı olan durumlara karşı vücudu hazırlar. Enfeksiyöz ajanlara karşı oluşan immün yanıt patojeni her zaman vücuttan elimine etmez. Bazı durumlarda immün sistem organizmaya gelecek zararı minimuma indirecek adaptasyon stratejileri geliştirir ve kronik enfeksiyon oluşur. Herpes virüsleri, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) gibi virüsler vücuttan tam anlamıyla uzaklaştırılmaz. HIV'nin sebep olduğu en ciddi enfeksiyöz hastalıklardan biri olan kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS), immün yanıtın organizmaları vücuttan elimine edememesi sonucu gelişir (2,3).

İmmün sistemin bir diğer özelliği ise vücuda dışarıdan gelen yabancı antijenler ile vücudun kendi dokuları tarafından açığa çıkarılan antijenleri ayırt edebilmesidir. Özelleşmiş T-hücreleri vücudun kendi antijenlerine karşı oluşabilecek immün yanıtı baskılamak için görev alan düzenleyici hücrelerdir. Bağışıklık sisteminin kendi antijenlerine zarar vermediği bu duruma 'immünolojik tolerans' denir. Bu durumu sağlayan hücrelerdeki herhangi bir sorun ya da mutasyon durumunda bağışıklık sistemi kendi antijenlerine karşı yanıt oluşturur ve sonuç olarak otoimmün hastalıklar ortaya çıkar. Sistemik

lupus eritematozus, romatoid artrit, multiple skleroz (MS) gibi bir grup oldukça önemli otoimmün hastalıklar kategorisine girmektedir (2).

Otoimmün hastalıklar genellikle nadir olarak görülmesine rağmen mortalite ve morbidite üzerindeki etkileri oldukça önemlidir. Otoimmün hastalıkların etiyolojisine bakıldığında genetik yatkınlığın önemli bir rolü olduğu görülmektedir. Farklı hastalıklarda çeşitli genetik polimorfizmler rol oynamaktadır. Regülatör bölgelerde bulunan genlerin ürünlerinin immün cevaplar üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Vücudun kendi antiijenlerine olan toleransının bozulup otoimmünite gelişme mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (4,5). Ayrıca bu hastalıkların etiyolojisinde obezite, sigara ve enfeksiyon gibi faktörlerin de etkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (6,7). Postmortem beyin dokusunda yapılan bir çalışmada Epstein–Barr virüsü sonucu ortaya çıkan enfeksiyon MS ile ilişkilendirilmiştir (8). Tekrarlayan-düzelen multiple skleroz (relapsing-remitting MS, RRMS) tipi olan hastalardaki semptomların, sistemik enfeksiyonlar sonucu miyeline spesifik T-hücreleri cevaplarını artmasıyla nüks ettiği rapor edilmiştir (9).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamasyon patogenezinin merkezi sinir sistemi (MSS) ile immün sistem arasındaki çift taraflı etkileşimle düzenlendiğini göstermektedir (10). İmmün sistem MSS’yi vücutta bulunan inflamasyon ve yaralanma hakkında bilgilendirerek nöronal ve nöro-endokrin yollarla kontrol edilmesini sağlamaktadır (11). Kanda bulunan ve kan beyin bariyerini geçebilen sitokinler gibi immün sistemle ilgili maddeler MSS üzerinde etki göstererek nöronal aktiviteyi başlatır. Ayrıca sirkümventriküler organlar ve n. vagus’un vissero-sensoriyal lifleri kanın içeriğini ve kanda bulunan bakteriyel endotoksinleri tespit ederek vücuttaki periferik inflamasyon hakkında MSS’yi bilgilendirir (12,13). İnsanlardaki inflamasyon ile ilişkili altı adet hypothalamus çekirdek/bölgesi (nucleus paraventricularis, nucleus supraopticus, dorsomedial hypothalamus, stria terminalis’in bed nucleus’u, lateral hypothalamik alan ve nucleus supramammilaris) ve bu bölgelerin insula, anterior singulat ve fronto-parietal korteks gibi diğer beyin bölgeleriyle olan geniş çaplı iletişimini ortaya koymuşlardır (14). Insular korteksin periferik bağışıklık cevapların doğasına özgü bilgileri depoladığı ve inflamasyon

durumunda, beynin çeşitli bölgeleriyle olan bağlantıları sayesinde vücutta uygun yanıtları açığa çıkardığı bildirilmiştir. Insular korteksin immün sistemi regüle eden yapılardan bir yapı olarak kabul edilmesi, emosyonel, psikiyatrik ve bedensel hastalıklar ile arasındaki etkileşimin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabileceği ifade edilmiştir (15) Insular kortekste nöronlar, periferik inflamasyon sırasında aktive edilir. Bu nöronların aktivasyonu, otonom sinir sistemi kontrol bölgeleriyle (n. vagus'un dorsal çekirdeği, rostral ventrolateral medulla) olan bağlantısı sayesinde periferde cevap açığa çıkmasına olanak sağlamaktadır. Peritonit sırasında görülen insular korteks aktivasyonu bu bağlantıları destekler niteliktedir (16).

MS genç yetişkinleri etkileyen ve travma öyküsü olmadan yetersizliğe sebep olan en yaygın hastalıktır (17). Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde MS'nin insidans ve prevalansı artış eğilimindedir ve altında yatan sebep tam olarak bilinmemektedir (18). MS genel olarak organa spesifik T-hücreleri tarafından ortaya çıkan otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Fakat B-hücrelerini hedefleyen tedavilerin başarıları T-hücreleriyle ilgili bu teoriyi tartışmaya açmaktadır (19). Hastalık, tekrarlayıp düzelmesinden sorumlu olan erken inflamasyon ve tekrarlayan progresyona neden olmadan geç dönemde ortaya çıkan nörodejenerasyon dönemi olmak üzere iki basamaklı olarak izlenmektedir (20). MS dönemleri, hastalık riski taşımak, hastalığın asemptomatik, prodromal ve semptomatik fazı şeklinde sınıflandırılmaktadır. Klinik izole sendromu (CIS) olarak bilinen ve akut veya subakut bir nörolojik nöbetle karakterize durum varlığında MS'den şüphelenilmektedir. Hastalık, tutulum yerine göre mono ya da polisemptomatik seyirli olabilmekte, genellikle optik nörit, beyin sapı ve spinal kord sendromları ve bazı kortikal bölge tutulumlarına bağlı olarak klinik tablolarla ortaya çıkıp seyir göstermektedir (21). MS tanısı klinik değerlendirmelere ek olarak başka patolojileri elimine etmek amacıyla serolojik testler ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konulmaktadır. Hastalığın tedavisi, hastalığa spesifik ve semptomatik terapiler ile nörolojik disfonksiyondan kaynaklı semptomlara yönelik tedaviler olarak ikiye ayrılabilir (21).

MRG çeşitli hastalıkların tanısında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (22). Alzheimer, şizofreni, MS ve Parkinson gibi hastalıklarda görülen morfolojik değişikliklerin ortaya konması ve patolojik süreçlerin takibi MRG ile sağlanmaktadır (22–24). MRG'nin iyonizan radyasyon riskinin olmaması dolayısıyla insan sağlığına zararsız oluşu ve yüksek çözünürlük özellikleri sıklıkla kullanılan radyolojik bir modalite olmasını sağlamaktadır (25). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) tekniği son yıllarda kognitif nörobilim alanında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu görüntüleme tekniği insan beynindeki nöronal aktiviteyi dinlenme durumu (resting-state) ve göreve dayalı (tasked-based) şeklinde ölçebilen girişimsel olmayan bir yöntemdir (26). MS'de beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantılarda değişiklikler gözlemlendiğinden, dinlenme durumu fMRI yöntemi beynin fonksiyonel haritalanmasını ve hastalığın klinik seyrindeki değişiklikleri anlamak amacıyla kullanılmaktadır (27).

Çalışmamızda, MS hastalarındaki inflamatuvar sürecin MSS'deki yansımaları belirlemek hedeflenmiştir. Bu amaç doğrultusunda tekrarlayan-düzelen tip MS hastalarında atak dönemi ve atak döneminde olmayan hastaların dinlenme durumundaki nöronal aktivitesi kıyaslanmıştır. Araştırmamızda özellikle vücutta inflamasyonla bağlantısı olduğu düşünülen korteks bölgeleri ve birbirleriyle olan bağlantısal aktivasyonları değerlendirilerek, bu bölgelerin MS patogeneziyle olan ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Sinir sisteminin immün sistem üzerindeki etkisi

Sinir sistemi organizmanın içsel durumunu sürekli monitörize eden bir alt yapıya sahiptir ve bu durum ‘interoepsiyon’ olarak adlandırılır. Bu terim metabolizma durumu, vücut sıcaklığı, ağrı, açlık, susuzluk gibi visseral duyular ve immünite ile ilgili bilgileri kapsamaktadır ve bu bilgiler doğrultusunda vücut içerisindeki durumu ayarlayıp emosyonel cevaplar açığa çıkarır. İmmün sistem, patojenleri elimine etmek ve dokuların kompozisyonlarındaki değişiklikleri belirlemek üzere sürekli olarak vücudu denetlemektedir ve buradan aldığı bilgileri sinir sistemine ileterek organizmanın durumu hakkında bilgi vermektedir. Beyin vücutta ortaya çıkan inflamasyon durumuna karşı duyarlıdır (28). İnflamasyonun anatomik lokalizasyonunun hypothalamus’un nuc. paraventricularis’inde bulunan nöronlarda farklı bir aktivasyon ortaya çıkardığı ifade edilmiştir (29).

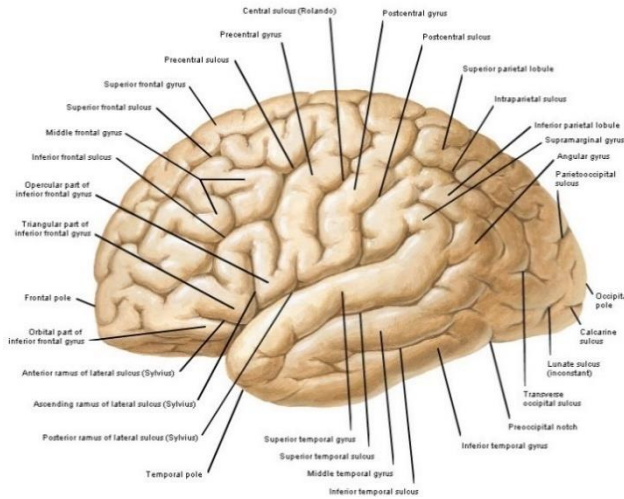
Beyin, vücuttaki immünolojik durum hakkında uygun değişiklikleri yapabilmek adına, periferik immün sistem tarafından gelen bilgileri alır ve değerlendirir. Bu durum ‘immünosepsiyon’ olarak adlandırılmıştır (28). Beyin immün yanıtı düzenlemek amacıyla karşılıklı olarak düzenleyici bir program oluşturur ve bu sayede homeostaziye sağlar. Örneğin, vücuda ciddi zararlar verebilecek sepsis ve şiddetli akut inflamasyon durumlarında, beyin tarafından beslenme davranışları, metabolizma ve ateş üzerinde değişiklikler başlatılır (30).

Doğuştan gelen nöroimmün yanıtlar, türlerin kolektif deneyimlerini yansıtan bir dizi evrimsel adaptasyonlara dayalı aksiyon planlarını temsil eder. Evrimsel olarak kodlanmış bu nöronal fonksiyonlar, ortaya çıkabilecek potansiyel immün problemleri tahmin ederek bunlara göre immün yanıtlar ortaya çıkmasını sağlar. Örneğin, hayvanlarda sosyal transmisyon olasılığıyla birbirlerine geçebilecek patojenler immün korumayı artırır. Bu sosyal temas, beyinde özellikle ödül sistemleriyle bağlantılı ventral tegmental saha gibi bölgeleri aktive eder ve antibakteriyel immüniteyi indükler (31). Yine,

hypothalamus'un corticotropin-releasing hormonunu salgılayan nöronları bu konuya başka bir örnek olarak verilebilir. Bu nöronlar strese karşı davranışsal ve endokrin cevapları düzenler ve periferik immün hücrelerin mobilizasyonunu artırır (32). Ayrıca uyku ve sirkadyen ritmi düzenleyen hypothalamus'un nuc. suprachiasmaticus'unun kanda bulunan myeloid hücrelerden salgılanan sitokinlerin üretimini etkilediği belirtilmiştir (28).

Hippocampus, amygdala ve insular korteks gibi beyin bölgelerinin de inflamatuvar durum hakkında bilgi depolamaktan ve gerektiği durumlarda immün yanıt oluşturmaktan sorumlu olduğu ifade edilmiştir (33).

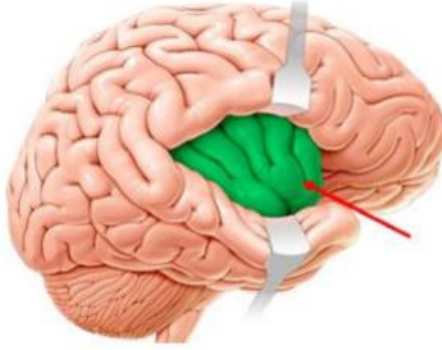
4.2. İmmün sistem ve beyin anatomisi



Şekil 4.2. 1 Beynin gyrus ve sulcus'ların lateralden görünüşü resmi (34)

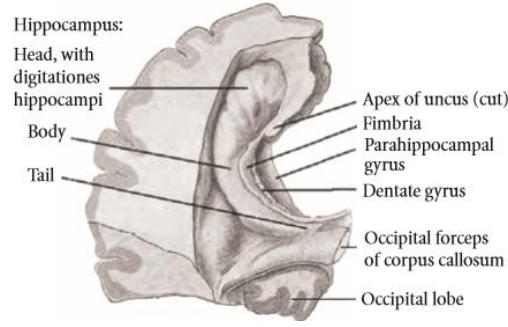
Sinir sisteminin farklı bölümleri immün sistem ile çeşitli düzeylerde karşılıklı olarak etkileşim halindedir. Hastalığın seyrinde beyaz madde hasarı ana kriter olarak vurgulansa da, MS hastalarında merkezi sinir sisteminde sadece bir hasarlanan bölge olmadığı gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalar, serebral korteks bölgelerinin, hastalık patogenezinde etkilenen ana bölgelerden

olduğunu göstermektedir. Kortikal bölgelerdeki hasarların hastalığın seyrinde görülen kognitif bozuklukları da açıkladığı düşünülmektedir (Şekil 4.2.1) (35).



Şekil 4.2. 2 Sulcus lateralis cerebri'nin ekartör yardımıyla aralanması ve sağ insula'nın (yeşil yapı) beyin içindeki konumu (36)

Beyin hemisferlerine lateralden bakıldığında görülmeyen insula, sulcus lateralis cerebri (Sylvian fissure) aralandığında ortaya çıkmaktadır (Şekil 4.2) (37). Hafıza, duygudurum, otonomik kontrol, kardiyak regülasyon, öğrenme duygusu, koku ve tat duyularında rol oynadığı düşünülen insula'nın bunlar dışında da fonksiyonları olduğu ifade edilmiştir (38,39). Anterior insula, emosyon, sosyal kognisyon, empati ve karar verme süreçlerinde etkili iken, posterior insula somatosensoriyel süreçlerden sorumludur. Bu iki alan birlikte interoepsiyonu ortaya çıkarır (40,41). İnsular korteks interoepsiyonun merkez alanlarından biridir ve immün sistemi temsil eden bilgileri depolar (42). Bu nedenle periferik inflamasyon durumlarında aktive olan beyin bölgelerindendir. fMRI gibi görüntüleme çalışmaları periferik inflamasyon sırasında insular korteks aktivasyonunda değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. İnsular korteks dışında amygdala, hippocampus, beyin sapı ve temporal korteks yapılarının da periferik inflamasyon durumunda cevap oluşturduğu bildirilmiştir (43). Ayrıca laboratuvar çalışmaları, immün aktivasyon ve inflamatuvar sitokinlerin korku ve anksiyete ile ilgili olan prefrontal korteks ve anterior singulat korteks bölgeleri üzerinde etkili olduğunu ortaya koymuştur (44).



Şekil 4.2. 3 Hippocampus, gyrus dentatus ve fimbria hippocampi'nin temporal lob içindeki yerleşimi (45)

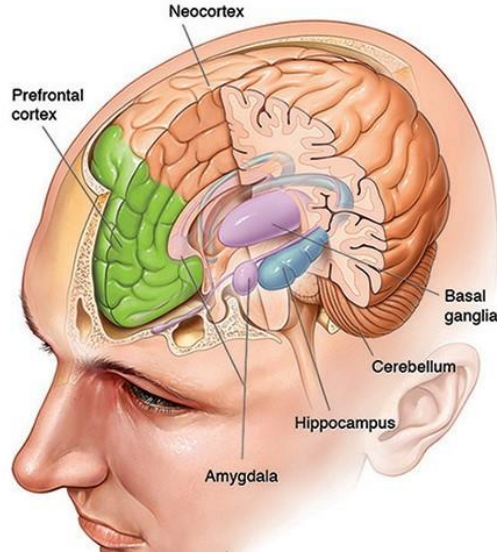
Hippocampus medial temporal lobun derinine yerleşmiş, adını aldığı denizataı şekline benzer bir yapıdır (Şekil 4.2.3). Genel olarak yeni anıların oluşturulması ve uzun süreli anıların depolanmasından asıl sorumlu beyin bölgesidir (46). MS hastalarında görülen kortikal lezyon bölgeleri tam olarak tanımlanmamış olmasına rağmen, özellikle hippocampus bölgesinde görülen atrofi belirgindir. Bu bulgular MS hastalarında beyaz cevher lezyonundan kaynaklı motor defisitler dışında, anterograd hafıza gibi kognitif becerilerin neden etkilendiğini açıklamaktadır (47,48).

Hypothalamus, üçüncü ventrikülün lateralinde bulunan, beyin merkezine yerleşmiş bir diencephalon yapısıdır. Endokrin, otonomik ve somatik fonksiyonları kontrol ederek homeostaziye sağlayan ve üst düzeyde duyuşal integrasyon ve motor cevaplar ortaya çıkaran anatomik bir yapıdır. Kan dolaşımında bulunan hormonların varlığı ve seviyesi ile ilgili bilgileri değerlendirir. Bu bilgileri kendi etrafında bulunan subfornikal organ ve organum vasculosum lamina terminalis (OVLT) gibi kan-beyin bariyeri bulunmayan sirkümventriküler organlar sayesinde edinir. Hypothalamus'un, motor yanıtlarını oluşturan ve endokrin sistem, otonomik sistem ve somatik davranışları düzenleyen onbir tane çekirdeği bulunmaktadır (49). İnflamasyon ve enfeksiyon durumunda ortaya çıkan hastalık davranışına neden olan beyin bölgeleri tam olarak belirlenmemiş olsa da hypothalamus'un inflamatuvar cevabın oluşmasında katkısı olduğu kesin olarak bilinmektedir (50). Yapılan çalışmalar enfeksiyonun ortaya çıkardığı davranışların, beyin sapında bulunan

nöronlar, enfeksiyon durumunda ortaya çıkan vücut sıcaklığı düzenlemelerinin de hypothalamus'taki nöronlar tarafından düzenlendiğini göstermektedir (51) Simpatik ve parasimpatik sinir sistemi tarafından ortaya çıkarılan otonomik cevaplar, beyinde bulunan preganglionik nöronlar tarafından başlatılır ve bağışıklığı modüle eden nörotransmitter, nöropeptit ve nörohormonların salınımını sağlar.

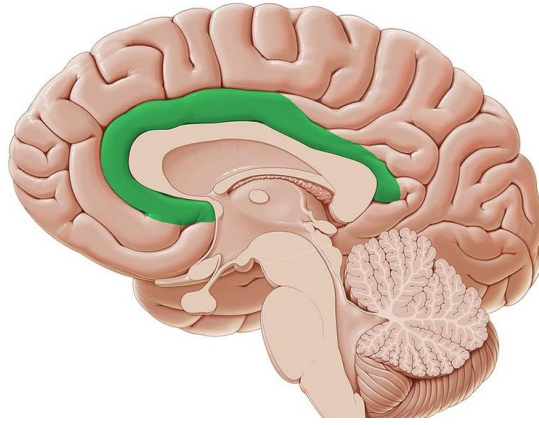
Kortizol, immünopatolojiyi sınırlamak için bağışıklık cevaplarını baskılayan bir hormondur. Kortizol salgılanmasının primer indükleyicisi hypothalamus'un nucleus paraventricularis'idir. Bu çekirdekte bulunan nöronlar corticotropin-releasing hormon salınımını sağlayarak bu döngüyü başlatır. Bu hormonların salınımıyla Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA) aks aktive olarak adrenal bezden kortizol salınımı sağlanır. Böylece bu aks bağışıklık sistemi üzerinde etkili olur (52).

Thalamus üçüncü ventrikülün iki yanına yerleşmiş, çok büyük kısmı gri madde yapısında olan diencephalik yapılardan biridir. Hemen bütün somatosensoriyel yolların serebral kortekse ulaşmadan önce uğradığı bir regülasyon ve entegrasyon merkezidir (53). MS gibi nörodejeneratif hastalıklarda thalamus'un etkilendiğini ortaya koyan nörolojik görüntüleme çalışmaları bulunmaktadır (54).

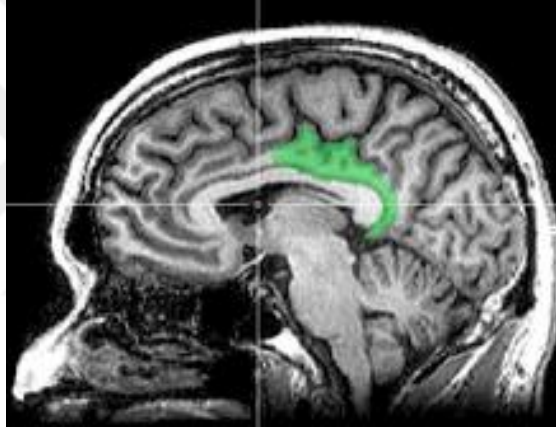


Şekil 4.2. 4 Sol corpus amygdaloideum ve hippocampus'un beyin içindeki yerleşimi ve komşuluğu (55)

Amygdala, temporal lobun derinine ve ön ucuna yerleşmiş badem şeklinde bir çekirdekler topluluğudur (Şekil 4.2.4). İlk olarak 19. yüzyılda Burdach tarafından basolateral kompleks olarak tanımlanmıştır. Ağrı, korku, istek, umut gibi sübjektif deneyimlere bağlı olan emosyonların değerlendirilip işlendiği merkez olduğu belirtilmektedir (56). Hayvan çalışmalarına ilave olarak yapılan fMRI çalışmaları da sistemik inflamasyon durumunda davranışsal ve immün değişikliklerin amygdala aktivasyonu ile paralellik gösterdiğini kanıtlamaktadır (57,58).



Şekil 4.2. 5 Sağ singulat gyrus'un (yeşil yapı) beyin içindeki konumu



Şekil 4.2. 6 Sağ posterior singulat gyrus'un (yeşil yapı) beyin içindeki konumu
(59)

Singulat gyrus her iki beyin hemisferinin iç yüzünde bulunan limbik sisteme ait bir beyin yapısıdır (Şekil 4.2.5). Üstte singulat sulcus, altta corpus callosum, arkada sulcus parieto-occipitalis tarafından sınırlanır. Brodmann singulat gyrus'un kortikal tabakalarındaki farklılardan yola çıkarak pre-cingulate ve post-cingulate alanlar olmak üzere iki bölüme ayırmıştır (23 ve 24. sahalar) (Şekil 4.2.6). Singulat gyrus'un anterior ve posterior kısımları farklı histolojik yapılara sahip olduğundan, farklı bağlantılar ve fonksiyonlardan sorumludur. Bu nedenle patolojilerinde farklı hastalıklar

görüldüğü ifade edilmiştir (60,61). Literatürde, CIS gibi MS'in başlangıç seviyelerindeki hastalarda singulat korteks ve precuneus'un ilk etkilenen beyin bölgelerinden olup atrofi geliştirdiğinden bahsedilmiştir. Bu bölgelerin, sağlıklı kişilerde beynin farklı bölgeleriyle çok sayıda fonksiyonel bağlantıya sahipken, MS'deki inflamasyon dönemi ve beyaz madde hasarı nedeniyle kaybolan bağlantılar sonucu atrofiye uğradığı tezi ortaya atılmıştır (62).

4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik Rezonans Görüntüleme, beyin anatomisi, fonksiyonu ve metabolizmasıyla ilgili parametrik bilgiler edinilmesini sağlayan noninvazif ve iyonize olmayan radyasyon kullanılan kapsamlı bir tekniktir. 1980'li yılların başında klinik alanda kullanılmaya başlanan MRG yöntemi, teknik gelişmeler sayesinde tıp alanında tanı ve teşhis için primer öneme sahip olan bir yöntem haline gelmiştir (63). Konvansiyonel MRG, Parkinson, Alzheimer Hastalığı ve MS gibi nörodejeneratif hastalıkların tanısı ve takibinde kullanılır (64). Yapısal MRG analizleri için kullanılan çok sayıda otomatik program geliştirilmiştir. Bu sayede beyin anatomisindeki değişiklikler kolaylıkla tespit edilebilmektedir. Beyinde bulunan gri ve beyaz cevher hacimlerini ölçen voksel tabanlı morfometri (65) ve beyin yapılarının volümetrik segmentasyonu, hippocampus segmentasyonu ve kortikal gri madde kalınlığı haritalaması gibi verileri hesaplayan bir software programı olan FreeSurfer görüntü analiz sistemi (66) bu otomatik programlardan sıklıkla kullanılanlardır.

4.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI)

fMRI, kan akışı veya kan oksijen seviyesi hakkında fonksiyonel bilgi sağlayan görüntüleme metodudur. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında temel ve yüksek beyin fonksiyonlarını değerlendiren çalışmalar ile beyin üzerinde ilaçların rolünü değerlendiren farmakolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (63). fMRI, beyindeki hemodinamik değişikliklere olan hassasiyeti sayesinde

nöronal aktiviteyi yansıtmaktadır (67). Bu yöntem, planlanan çalışmanın içeriğine göre iki farklı çekim tekniğiyle gerçekleştirilebilmektedir. Bunlardan birisi, değerlendirilmek istenen beyin fonksiyonuna göre hastadan konuşması, motor bir aktivite gerçekleştirmesi ya da verilen görsel veya işitsel bir uyarana maruz bırakılması şeklinde farklı görevleri içeren göreve dayalı fMRI'dır. Diğeri ise pediatrik, geriatrik ya da düşük zeka seviyesine sahip hastalara da rahatlıkla uygulanabilen ve hastaya bir görev verilmeden hastadan minimum derecede efor beklenen dinlenim durumu fMRI'dır (68).

4.5. Multiple Skleroz (MS)

MS genel olarak organa özgü T-hücrelerinin neden olduğu otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (19). Çok sayıda gen ve faktörün (D vitamini ya da ultraviyole B ışını (UVB) maruziyeti, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, obezite ya da sigara tüketimi) hastalığa olan yatkınlığı arttırdığı ortaya konulmuştur (7). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalans ve insidansı artış göstermektedir (18).

4.6. MS'un epidemiyoloji ve etiyolojisi

MS'nin ortaya çıkış sebebinin sıklıkla kesin olarak bilinmediği söylene de son zamanlarda yapılan araştırmalar bu düşüncenin tam olarak doğru olmadığını göstermektedir. Göç çalışmaları çevresel maruziyetin MS oluşumunu destekleyici etkisini ortaya koymuştur (69,70). Batı Hint adaları gibi düşük risk taşıyan bölgelerden Avrupa'ya göç edenler üzerinde yapılan çalışmalarda MS gelişiminin az olduğu, bu göçmenlerin Avrupa'da doğan çocuklarının ise çevresel faktörler nedeniyle daha çok risk altında olduğu gösterilmiştir (71). Semptomatik EBV enfeksiyonu MS geliştirme sıklığını iki kat artırmaktadır (72). MS dünya çapında artısta olan bir hastalıktır. UVB maruziyeti D vitamini üretimini artırdığından, özellikle güneş alan ülkelerde MS prevalansı daha fazladır (73).

MS genel olarak kadınlar arasında daha yaygındır. Fakat bu durum zaman içerisinde toplumsal olaylarla gelişen çevresel faktörlerden etkilenmiştir. 1900'lü yılların ilk dönemlerine bakıldığında, MS'nin cinsiyet dağılımının hemen hemen eşit olduğu görülmüştür. Daha sonraki yıllarda bu oran gelişmiş ülkelerin çoğunda 3:1 (K:E) şeklinde değişmiştir (74). Kadınlarda görülen bu artış sebebinin MS'nin en önemli risk faktörlerinden biri olan sigara kullanımının İkinci Dünya Savaşı sonrası kadınlar arasında artışı olarak gösterilmiştir (74,75). Gen çalışmaları, MS duyarlılığı ile ilişkili yüzelliden fazla tek nükleotid polimorfizmi olduğunu tanımlamıştır (76).

4.7. MS'nin Patofizyolojisi

MS'nin patolojik ayırıcı kriteri demiyelinizasyon plaklarına sebep olan perivenüler inflamatuvar lezyonlardır (77). Oligodentrosit hasarı ve demiyelinizasyon inflamasyon sonucu ortaya çıkar. Hastalığın erken evresinde aksonlar korunmaktadır. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte geri döndürülemez bir aksonal hasar görülür (78).

Daha önce de bahsedildiği üzere, MS hastalarında yalnızca aksonal hasar (beyaz cevher hasarı) görülmemektedir. Korteks bölgelerinde (gri cevher) görülen atrofilerin beyaz maddede görülenlerden bağımsız olarak daha hızlı ilerlediği ortaya konmuştur (79). Hasar bölgelerine göre üç temel lezyon tipi tanımlanmaktadır (48); tip 1 subkortikal beyaz madde lezyonlarını, tip 2 intrakortikal ve bütün kortikal tabakalardaki lezyonları, tip 3 ise pial yüzeyden yüzeyel kortikal tabakalara uzanan lezyonları tariflemektedir (35).

4.8. MS'nin Tanısı

MS tanısı klinik bulgular, laboratuvar testleri ve MSS'nin radyolojik değerlendirilmesi sonucu konulmaktadır (21).

Oligoklonal immünoglobulin G (IgG) bantları (OCBs) MS tanısına yardımcı laboratuvar testlerinden biridir. İmmünolojik antijen cevabını ortaya çıkaran plazma hücreleri tarafından üretilen klonal immünoglobulinlerden oluşur. Bu bantlar genellikle MS gibi inflamatuvar ve enfeksiyöz sinir sistemi hastalıklarıyla ilişkilendirilir. Klinik olarak MS tanısı konmuş hastaların %95'inde, CIS tanısı konmuş hastaların %68-83'ünde oligoklonal bant olduğu görülmüştür. OCBs beyin-omurilik sıvısı (BOS), serum ve her ikisinde de bulunabilmektedir (80,81). Nörofilament hafif zincir (NfL) MS tanısı konulurken yardımcı olan bir diğer laboratuvar testidir. Nörofilamentler (ağır, orta ve hafif polipeptidler) genel olarak akson büyümesi, çapı ve stabilitesi için oldukça önemli hücre proteinleridir. Normal yaşlanmayla birlikte nörofilamentler aksonlardan ekstrasellüler sıvıya, kana ve BOS'ye salınır. Fakat aksonal hasar varlığında bu salınan konsantrasyon oldukça fazla miktardadır. Bu proteinlerin miktarı, aksonal hasarın boyutunu ve ciddiyetini göstermektedir. Birçok çalışma MS atakları sırasında NfL seviyesinin arttığını ifade etmektedir (82–84).

4.9. McDonald Kriteri

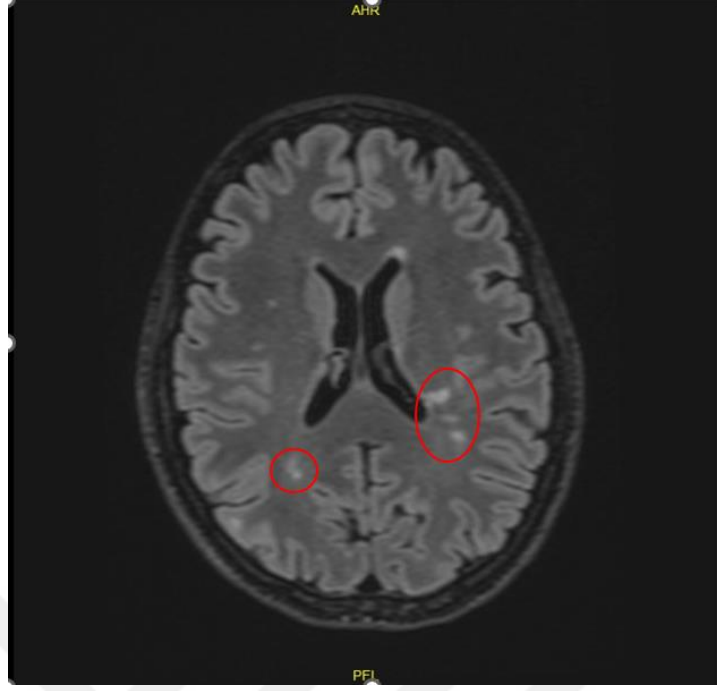
MS tanısının konulup takibinin yapılabilmesi için yıllar içerisinde çeşitli kılavuzlar geliştirilmiştir. İlk McDonald kriteri 2001 yılında yayınlanmış olup yıllar içerisinde çok sayıda versiyonları geliştirilmiştir. Son McDonald kriteri 2017 yılında yayınlanmış ve MS tanısında çeşitli maddeleri bir araya toplamıştır. Son versiyon klinik bulgular ve MRG sonuçlarına ek olarak özellikle oligoklonal bant oluşumunu merkeze koymaktadır (85).

4.10. MS'nin Radyolojik Değerlendirilmesi

MS'de beyin ve medulla spinalis'te görülen lezyonların varlığını, yerini, sayısını ve boyutunu belirlemek için kullanılan radyolojik yöntem T2-ağırlıklı konvansiyonel ve kontrastlı T1-ağırlıklı MRG'dir (86).



Şekil 4.10. 1. Çalışmanın atak grubuna dahil edilen hastalardan birinin T-2 ağırlıklı sağ sagittal kesit MRG'de beyaz cevherde hiperintens görünen MS odak noktaları kırmızı olarak işaretlenmiştir.



Şekil 4.10. 2. Çalışmanın atak grubuna dahil edilen hastalardan birinin T-2 ağırlıklı aksiyal kesit MRG’de beyaz cevherde hiperintens görünen MS odak noktaları kırmızı olarak işaretlenmiştir.

T2-ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünen odak noktaları MS lezyonu olarak tanımlanmaktadır. Tipik MS lezyonları yuvarlak ya da yumurta gibi oval şekilli, birkaç milimetre ya da santimetre çaplarında olabilen lezyonlardır (Şekil 4.10.1. ve Şekil 4.10.2.). Tanı kriterini karşılaması için genellikle lezyonların uzun eksenlerinin en az 3 mm uzunluğunda olması gerekmektedir. Lezyonlar hastalığın erken evresinde tipik olarak iki hemisferde asimetrik olarak ortaya çıkmaktadır. Bu lezyonlar merkezi sinir sisteminin herhangi bir bölgesinde görülebileceği gibi diğer hastalıklara kıyasla MS’de genellikle periventriküler ve juxtacortical beyaz cevher, corpus callosum, infratentorial alanlar (özellikle pons ve cerebellum), medulla spinalis’in özellikle servikal segmentlerinde ve n. opticus’ta tespit edilmektedir (87).

4.11. MS ve fMRI değerlendirmeleri

Konvansiyonel MRG, MS hastalarında görülen demiyelinizasyonu belirlemede oldukça uygun bir yöntem olarak kullanılmaktadır. fMRI ise farklı beyin bölgelerinin birbirleriyle olan bağlantısını belirlemek amacıyla tercih edilmektedir (88). Son yapılan fMRI çalışmaları, MS hastalarının iyileşme evrelerinde sinir sistemi yapılarında kompensatuar fonksiyonel bir reorganizasyon görüldüğünü ve oluşan bu yeni bağlantıların klinik hasarları azalttığını belirtmektedir. Nörorehabilitasyon sonrası yapılan fMRI değerlendirmeleri sonucunda singulat korteks, precuneus ve cerebellum'da artan aktivasyon olduğu kaydedilmiştir (89). Sonuç olarak, fMRI ile kortikal plastisite ve hastalık süresince gelişen adaptif değişiklikler ortaya koyulabilmektedir (90).

Bütün bu değerlendirmeler sonucunda MS'nin klinik alt tipleri de belirlenmektedir (91). MS hastalığının tekrarlayan-düzelen (relapsing-remitting, RRMS), sekonder progresif (SPMS), primer progresif (PPMS) ve progresif tekrarlayıcı (progressive-relapsing, PRMS) olmak üzere dört klinik fenotipi bulunmaktadır (92). Bu sınıflandırmaya rağmen alt tiplerin klinik bulguları birbiriyle örtüştüğünden tipleri ayırt etmek oldukça zordur (93). MS hastalığının habercisi olan CIS hastaları ilerleyen dönemde RRMS tipte bulgular gösterebilir. RRMS hastalarının büyük bir kısmı ise zamanla SPMS tipine dönüşebilir (91). SPMS ve PPMS alt tipleri benzer patolojik ve MRG bulgularına sahiptir (94).

4.12. MS'nin Bulguları

MS'nin, risk altında olma, asemptomatik, prodromal ve semptomatik evreleri bulunmaktadır ve bulguları hastalığın bulunduğu evrelere göre değişmektedir. İlk etapta hastalar tipik olarak CIS semptomları göstermektedir. Bu semptomlar çoğunlukla optik nörit, beyin sapı ve medulla spinalis'i içermektedir. Fakat nadiren de olsa parietal lobu etkileyen kortikal lezyonlar da eşlik edebilmektedir. Klinik atak dönemlerinde, semptomlar lezyonun yeri

ve büyüklüğüne göre hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Tutulan bölgeye göre görme kaybı, hemiparezi/monoparezi, hipoestezi/disestezi, üriner/fekal inkontinans, diplopi, vertigo, ataksi, postürel/kinetik tremor gibi semptomlarla karşılaşmaktadır (21,93).

4.13. MS sınıflandırması

4.13.1. Klinik İzole Sendromu

CIS, hastaların tipik nörolojik MS semptomlarını en az 24 saat boyunca gösterdiği ilk atak olarak tanımlanır. Bu semptomlar genellikle tek taraflı ve ağrılı optik nörit, parsiyel bir beyin sapı ve/veya cerebellum sendromu ve motor ve duyu kayıpları içermektedir (95).

4.13.2. Tekrarlayan-Düzelen MS (relapsing-remitting, RRMS)

RRMS, hastaların çoğunda erken evrelerde sinir sisteminde beyaz madde inflamasyonu ve lezyonlarına bağlı semptomların ortaya çıktığı bir dönem (relapsing) ve bu semptomların ortadan kalktığı ya da azaldığı bir dönem (remitting) şeklinde seyretmektedir (96).

4.13.3. Primer Progresif MS (PPMS)

Bazı hastalarda tekrarlayan dönem hiç yaşanmadan hastalığın semptomları direkt olarak ilerleyici bir şekilde başlayabilmektedir. Hastalığın bu tipi primer progresif MS olarak sınıflandırılmaktadır (96).

4.13.4. Sekonder Progresif MS (SPMS)

Tekrarlayan-düzelen tip MS olarak gözüken semptomların birkaç yıl sonrasında hastalık seyri değişkenlik gösterebilmektedir. Bu dönemde semptomlar ve hastalık ilerleyici bir hal almakta olup klinikte bu faz sekonder progresif MS olarak adlandırılmaktadır (97).

4.13.5. Progresif Tekrarlayıcı MS (Progressive-relapsing, PRMS)

Hastalığın bu alt tipi en nadir görülen formudur. Bu tip MS’de hastalarda ilerleyici tarzda nörolojik kayıplar görülürken, aynı zamanda semptomların şiddetlendiği tekrarlayıcı (relapsing) dönemler yaşanmaktadır. Klinik olarak hastalık tipi belirlenirken PPMS ile karıştırılabilmektedir (98).

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirme:

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 230 no'lu 02.03.2023 tarihli onayı ile İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı işbirliğiyle yürütüldü.

Katılımcılar İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi'nde Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran hastalardan seçilmiştir. Bu çalışmaya RRMS tanısı almış, dahil edilme kriterlerine uyan 5 atak döneminde (3 kadın, 2 erkek) ve 14 stabil dönemde (ataksız dönem) (8 kadın, 6 erkek) iki gruptan oluşan toplamda 19 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız prospektif bir çalışma olarak tasarlandığından, katılımcılara çalışmayla ilgili gerekli bilgilendirme yapılmış olup aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya alınmışlardır.

Aşağıda yazan kriterlere uyan hastalar nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Hastaların dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaş üzerinde erişkin hastalar

2. Ataklı RRMS grubu: McDonald 2017 Relapsing Remitting Multipl Skleroz kriterlerini karşılayan ve 1 hafta içinde klinik olarak yeni atak tarifleyen (motor, duyuşsal semptomlar) ve bununla uyumlu santral sinir sisteminde kontrast tutan aktif lezyonu olan hastalar

3. Stabil RRMS grubu: McDonald 2017 Relapsing Remitting Multipl Skleroz kriterlerini karşılayan, kontrol muayenesine gelip herhangi bir klinik atak tariflemeyen ve yapılan MSS MRG tetkiklerinde aktif kontrast tutan lezyonu olmayan hastalar

4. Expanded Disability Status Scale (EDSS, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği) değerleri her iki grup için de minimum 1,5, maksimum 3,5 olan, hafif özürlülük gösteren, MS hastalığının erken evre hastaları

5. Stabil genel tıbbi durum

Hastaların dışlanma kriterleri:

1. Progresif MS hastaları

2. Beyinde yeni yapısal lezyon gelişen (tümör, kanama vs.) hastalar

3. Kan tetkiklerinde lökositöz ve akut faz reaktanlarında (CRP) yükselmeye yol açan sistemik enfeksiyon, kanser, ciddi böbrek, karaciğer, kalp, akciğer yetmezliği durumu olan hastalar

4. EDSS değerleri 3,5'ten büyük olan, orta ve ilerleyen evredeki MS hastaları

5. Stabil olmayan genel tıbbi durum

5.2. fMRI Datalarının Alınması:

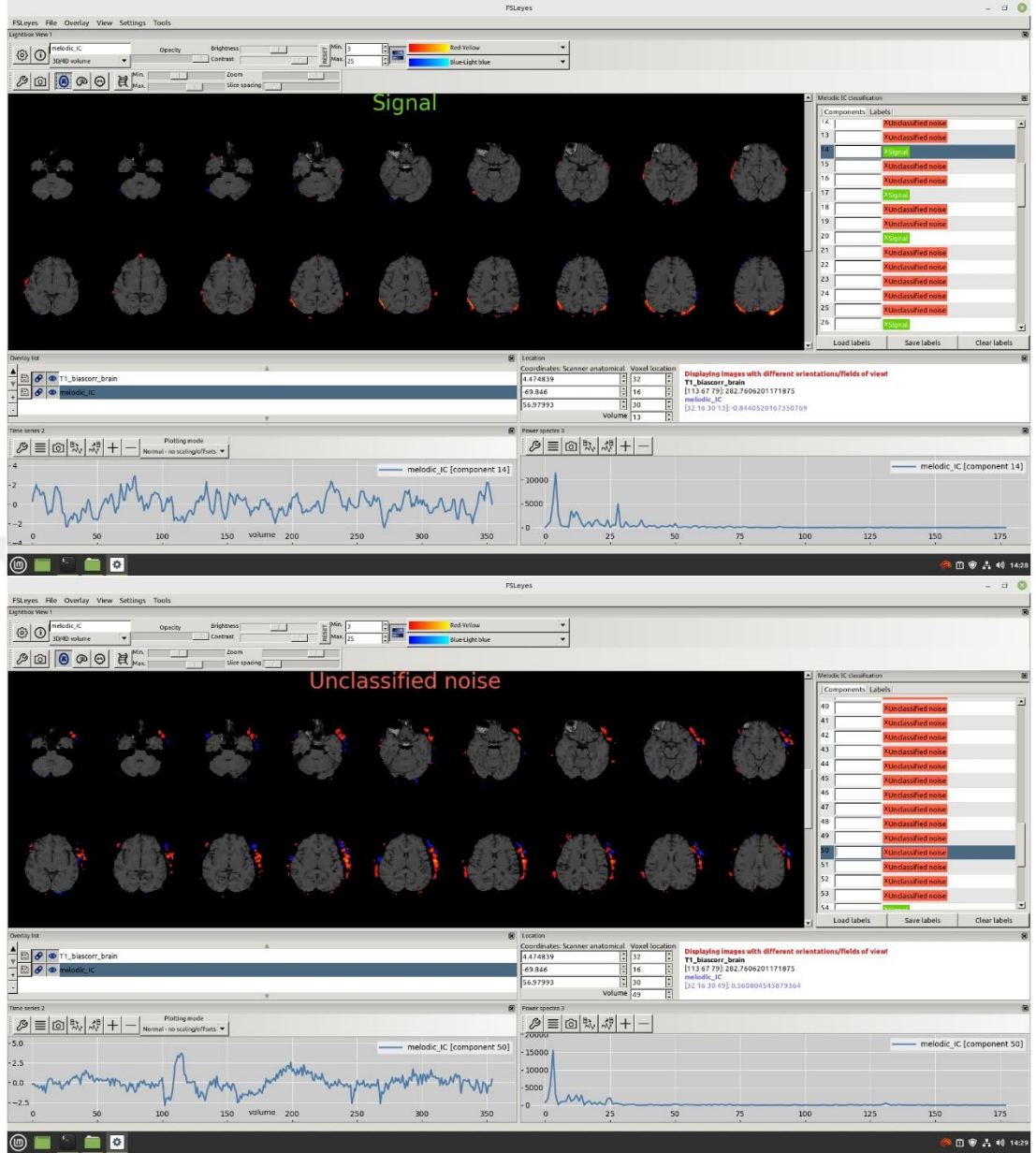
Katılımcıların anatomik ve fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme dataları, Philips Achieva (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) 3 Tesla cihazı vasıtasıyla çekilen görüntülerden elde edilmiştir. T1 ve T2-ağırlıklı anatomik datalar 1x1x1 mm çözünürlük ile 190 kesit olarak, fonksiyonel datalar 300 volüm olacak şekilde, 3x3x3mm çözünürlük ile (TR/TE: 2300/30 ms) kaydedilmiştir. Toplam çekim süresi 40 dakikadır. Fonksiyonel çekim sırasında dinlenme durumu aktivitelerini gözlemlemek için katılımcılardan gözleri açık ve sabit bir noktaya bakar şekilde durmaları istenmiştir.

5.3. fMRI Datalarının Analizi:

Katılımcıların MRG datalarının ön işleme Linux 18.3 işletim sistemi içerisinde FSL 6.0 (FMRIB Software Library v6.0) yazılım paketi kullanılarak yapıldı (99,100). Her katılımcının anatomik (T1-ağırlıklı) ve fonksiyonel dataları öncelikle MRG cihazından çıkan ham DICOM formatından NIFTI (nii.gz) formatına dcm2nii isimli yazılım yardımıyla dönüştürüldü.

Standart NIFTI formatına dönüştürülen anatomik datalar daha sonra FSL yazılım paketinin bir parçası olan fsl_anat paket script'i ile ön işlemeyle alındı. Bu paket script yardımıyla Bias-field düzeltmeleri (101) yapıldı, beyin dokusu çevre dokulardan ayrıştırıldı, herbir katılımcının MRG dataları lineer ve non-lineer şekilde FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) ve FNIRT (FMRIB's Non-Linear Image Registration Tool) ile) MNI-152 standart düzleme oturtuldu (102).

Fonksiyonel datalarının ön işlemlerinde ise FEAT görsel arayüzü kullanıldı. Bu arayüz sayesinde çekim sırasında katılımcıların hareketlerinden kaynaklanabilecek bozukluklar FSL paketinde yer alan MCFLIRT sistemiyle düzeltildi (102), beyin dokusu ayrıştırıldı, katılımcıların fonksiyonel verilerinin kendisine ait yüksek çözünürlüklü anatomik verisi ve MNI-152 standart düzlem ile eşleştirmesi ve MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) ile ICA (Independent Component Analysis) bağımsız bileşen analizi (103) yapıldı.

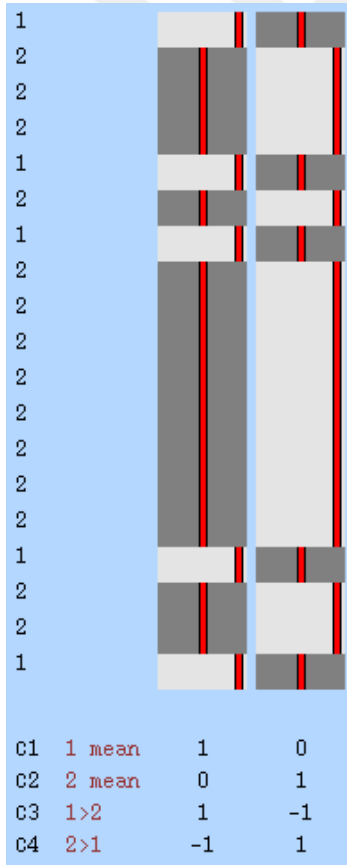


Şekil 5.3. 1. FSLeaves yazılımı üzerinden görsel dökülmüş, artefakt ve sinyal olarak işaretlenen bileşenlerin aksiyel kesitte görünümleri, zaman serileri ve güç spektrum grafiklerinin bir örneği

ICA sonucunda elde edilen bağımsız bileşenlerin zaman serisi ve güç spektrum grafiği incelenerek sinyal olamayacak bileşenler FSLeaves ile manuel olarak işaretlendi. Daha sonra sinyal olmadığı belirlenen bu bileşenler, fsl_regfilt script kullanılarak fonksiyonel datadan çıkarıldı (Şekil 5.3.1).

5.4. fMRI Datalarının Grup Analizi:

Ön işleme süreçleri tamamlanan MRG dataları katılımcıların bulundukları gruplara göre sınıflandırıldı. Çalışmamızda bulunan iki gruptaki aktivasyon farklarını ortaya koymak için yapılacak analizde FSL'nin MELODIC aracı yardımıyla mekansal haritalar oluşturuldu (Grup ICA) (103). Katılımcıların dataları zamansal olarak uç uca eklenerek ICA yapıldı. Gruplarda bulunan bütün katılımcılardan alınan aktivasyon alanlarına karşılık gelen 20 tane bağımsız bileşen haritası oluşturuldu. Dizayn matrisi General Linear Model (GLM) ile oluşturularak grup analizlerini yapmak için bir düzenek ortaya çıkarıldı. Bunun sonucunda aşağıda verildiği gibi 4 adet kontrast belirlendi (Şekil 5.4.1):



1			
2			
2			
2			
1			
2			
1			
2			
2			
2			
2			
2			
2			
2			
2			
1			
2			
2			
1			
c1	1 mean	1	0
c2	2 mean	0	1
c3	1>2	1	-1
c4	2>1	-1	1

Şekil 5.4. 1. Gruplar arası karşılaştırma için oluşturulan dizayn matrisinin görsele dökülmüş hali

C1: Atak döneminde olan MS hastalarının grup ortalamaları

C2: Atak döneminde olmayan MS hastalarının grup ortalamaları

C3: Atak döneminde olan MS hastalarının atak döneminde olmayan MS hastalarına oranla daha yüksek oranda aktivite gösterdiği bileşenler

C4: Atak döneminde olmayan MS hastalarının atak döneminde olan MS hastalarına oranla daha yüksek oranda aktivite gösterdiği bileşenler

İki grup arası aktivasyon kıyaslaması için her hastanın ön işlem yapılmış MRG datası, 20 bileşenli grup bağımsız bileşen haritası ve dizayn matrisi girdi olarak kullanıldı. Bu girdileri kullanmak üzere FSL yazılım paketine ait olan dual_regression script'inden faydalanıldı (103,104). İlk aşamada, katılımcıların kendi fonksiyonel MRG datasından grup ICA sonucunda elde edilen herbir bileşen için zaman serileri ortaya çıkarıldı. Bu zaman serileri ikinci aşamada regressor olarak kullanıldı ve katılımcıların herbirine ait her grup ICA bileşeni için mekânsal haritalar oluşturuldu. Üçüncü aşamada ise oluşturulan bu mekânsal haritalar kullanılarak ve bu haritalar 5000 non-parametrik permütasyon ile istatistiksel olarak karşılaştırılarak iki grup arasında aktivasyon farkı olan alanların tespiti yapıldı. Farklı aktivasyonu olan alanların beyin yapıları üzerinde denk geldiği anatomik yapıları belirleyebilmek için FSLeys programında bulunan Harvard-Oxford kortikal ve subkortikal atlasları kullanıldı.

6. BULGULAR

6.1. Katılımcıların Demografik Bilgileri

Çalışmaya dahil edilen grupların demografik bilgileri (yaş ve cinsiyet) için istatistik analizler SPSS 18.00 paket programında gerçekleştirildi. Veriler ortalama, standart sapma ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen kişilerin gruplara göre yaş dağılımları Tablo 6.1.1 ve Tablo 6.1.2’de verilmiştir.

Grup	N	Minimum	Maximum	Sum	Mean	Std. Deviation
Ataklı MS Hastaları	5	21,00	33,00	146,00	29,2000	4,91935
Ataksız MS Hastaları	14	21,00	49,00	444,00	31,7143	9,14354

Tablo 6.1. 1 Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş bilgileri

Grupların yaş ortalamalarında arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0.701$). Grupların yaşları homojen dağılım göstermektedir (Tablo 6.1.1).

Grup	Toplam (N)	Kadın	Erkek
Ataklı MS Hastaları	5	3	2
Ataksız MS Hastaları	14	8	6

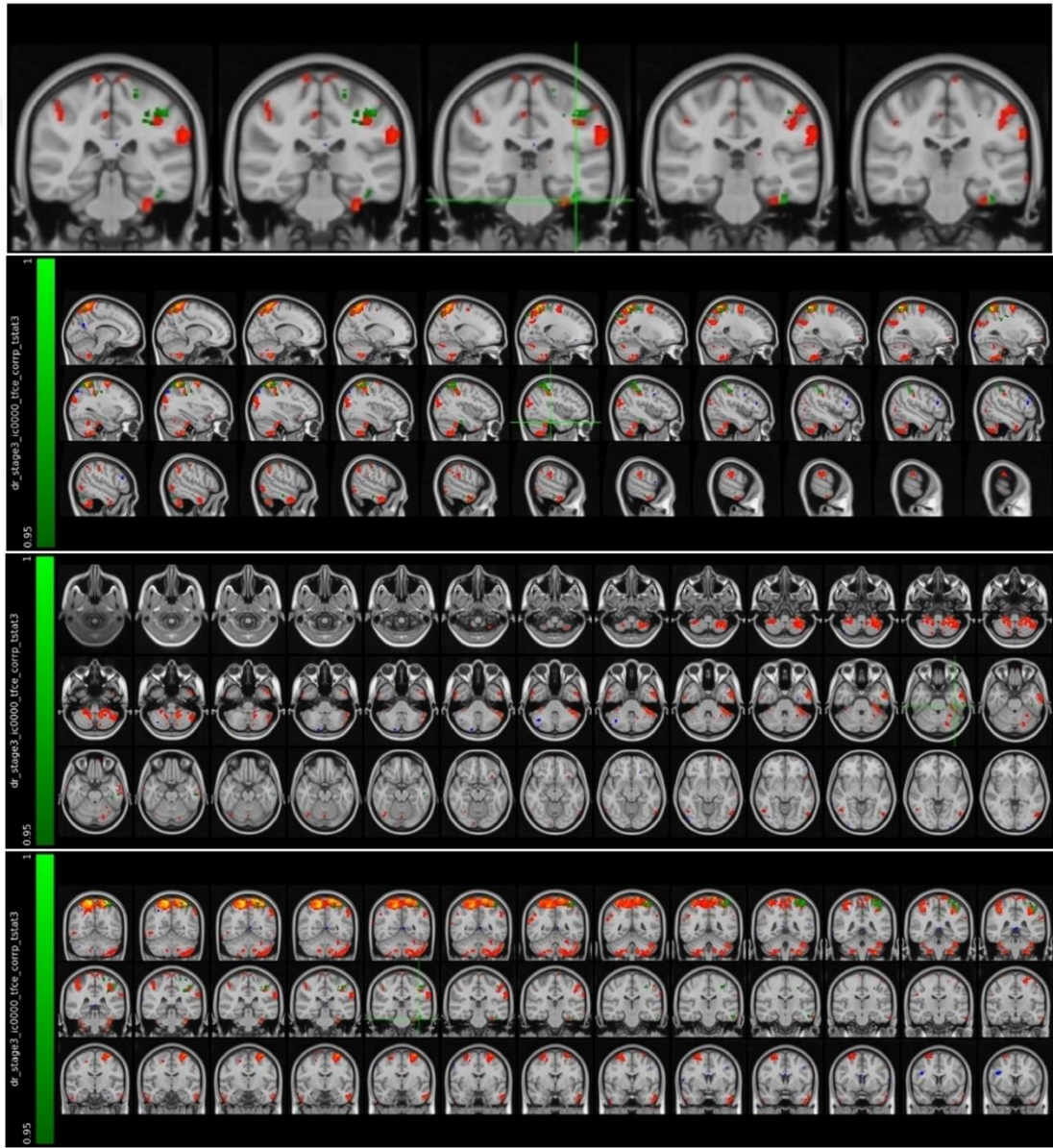
Tablo 6.1. 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet bilgileri

Grupların cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0.964$). Grupların cinsiyetleri homojen dağılım göstermektedir (Tablo6.1.2).

6.2. MRG Analiz Bulguları

Çalışmada değerlendirilen ataklı ve ataksız MS hasta gruplarında anlamlı fonksiyonel bağlantı gösteren bölgeler Tablo 6.2.1, Tablo 6.2.2, Tablo 6.2.3, Tablo 6.2.4, Tablo 6.2.5, Tablo 6.2.6, Tablo 6.2.7 ve Tablo 6.2.8’de verilmiştir.

Atak döneminde olan MS hasta grubunun atak döneminde olmayan MS hasta grubuna oranla sol fusiform kortekste daha yüksek oranda aktivasyon gösterdiği tespit edildi (Şekil 6.2.1 ve Tablo 6.2.1).

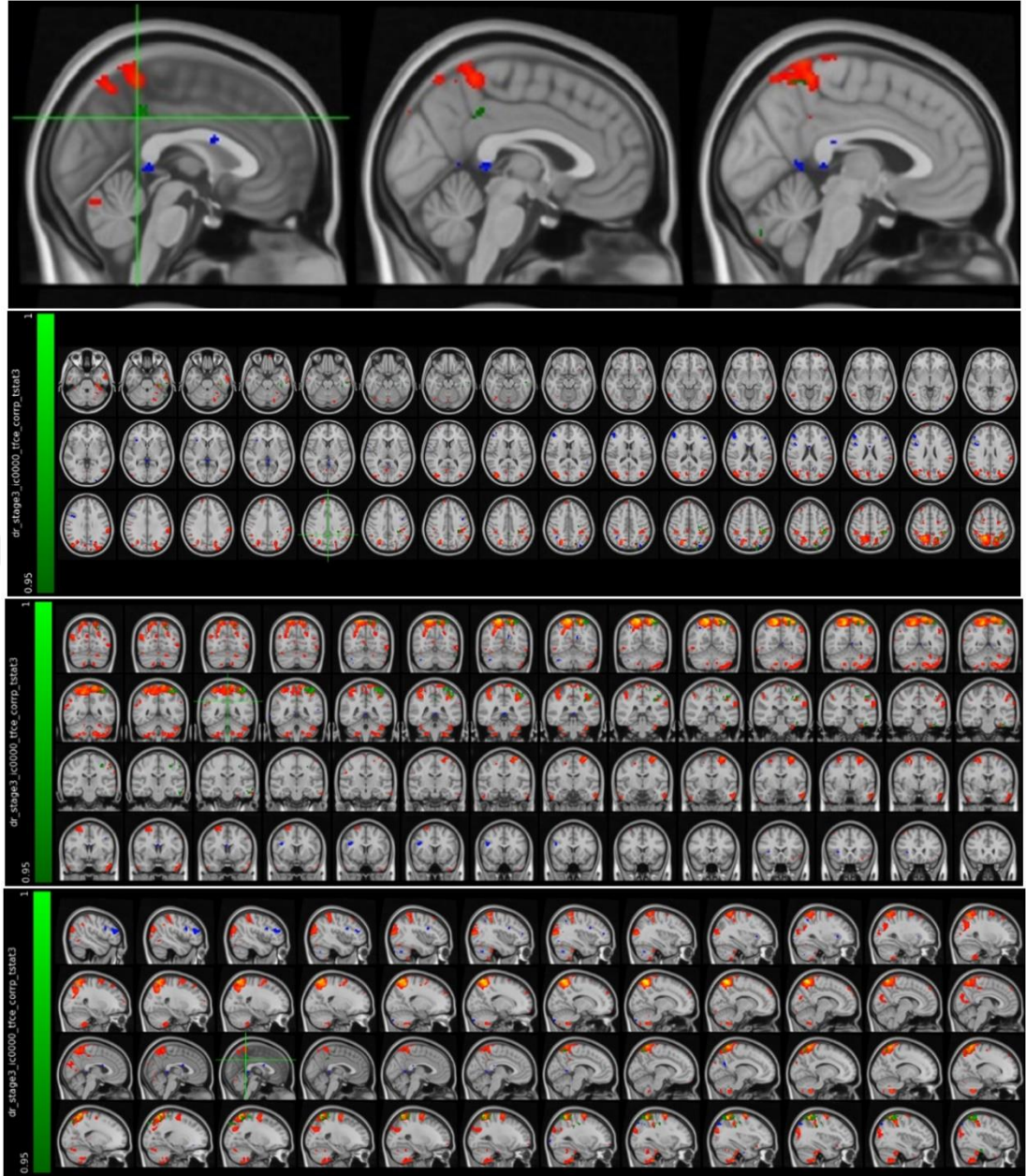


Şekil 6.2. 1 Sol fusiform kortekste aktivasyon olan vokseller

Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
Sol fusiform korteks	38	0,979	65	48,7	23	65	48	22	0,964

Tablo 6.2. 1 3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları

Atak döneminde olan MS hasta grubunun atak döneminde olmayan MS hasta grubuna oranla sol posterior singulat korteks ve precuneus bölgesinde daha yüksek oranda aktivasyon gösterdiği tespit edildi (Şekil 6.2.2 ve Tablo 6.2.2).

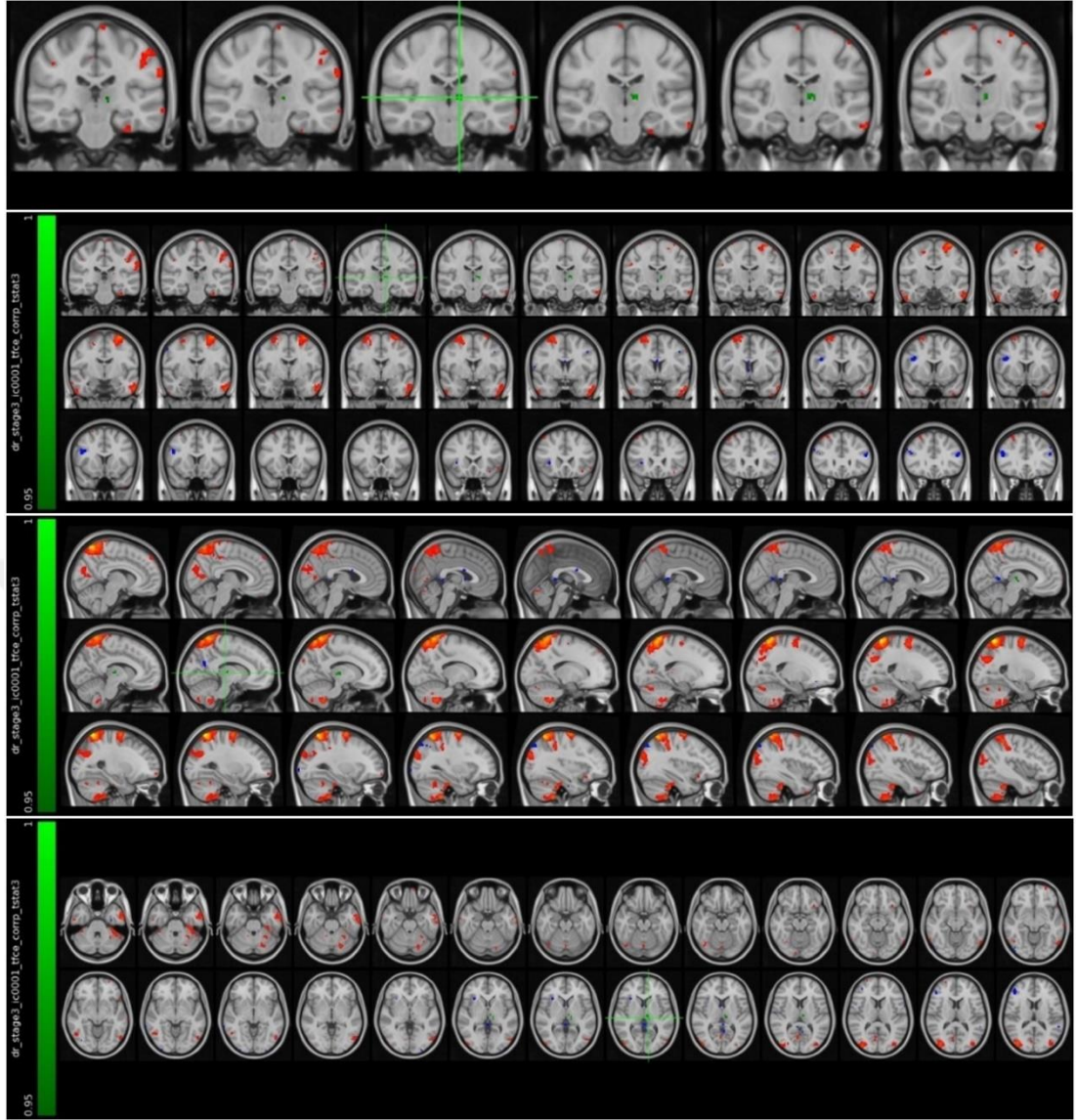


Şekil 6.2. 2 Sol posterior singulat korteks ve precuneus bölgesinde aktivasyon olan vokseller

Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE- MAX X (vox)	COPE- MAX Y (vox)	COPE- MAX Z (vox)	COPE- MEAN
Sol posterior singulat korteks ve precuneus	26	0,957	45,2	41,5	0,957	45	40	54	0,954

Tablo 6.2. 2 3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları

Atak döneminde olan MS hasta grubunun atak döneminde olmayan MS hasta grubuna oranla sol thalamus'larında daha yüksek oranda aktivasyon gösterdiği tespit edildi (Şekil 6.2.3 ve Tablo 6.2.3).

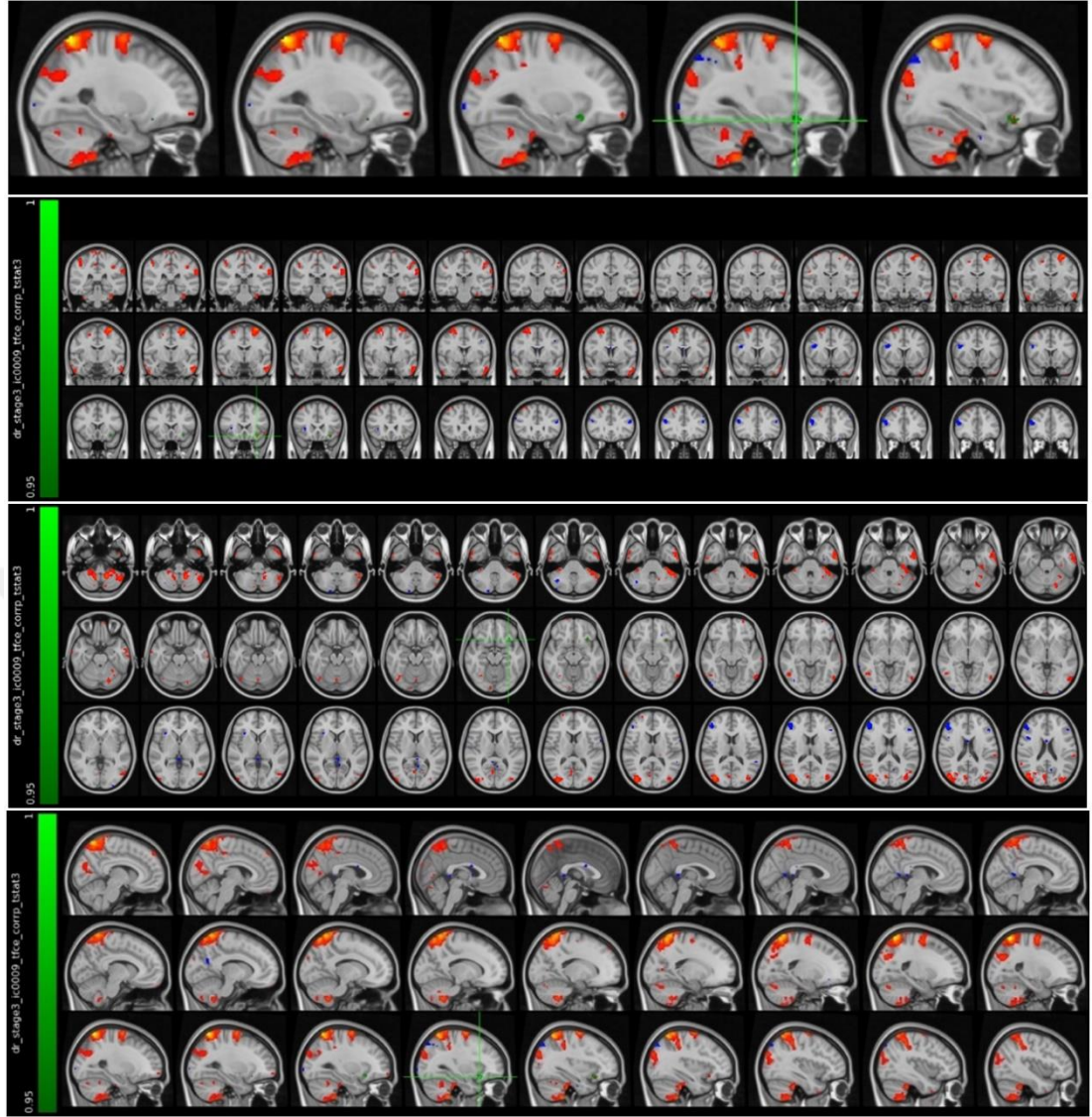


Şekil 6.2. 3 Sol thalamus'ta aktivasyon olan vokseller

Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE- MAX Z (vox)	COPE- MEAN
Sol thalamus	45	0,975	49,6	53,3	38,2	50	52	38	0,962

Tablo 6.2. 3 3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları

Atak döneminde olan MS hasta grubunun atak döneminde olmayan MS hasta grubuna oranla sol orbitofrontal kortekslerinde daha yüksek oranda aktivasyon gösterdiği tespit edildi (Şekil 6.2.4 ve Tablo 6.2.4).

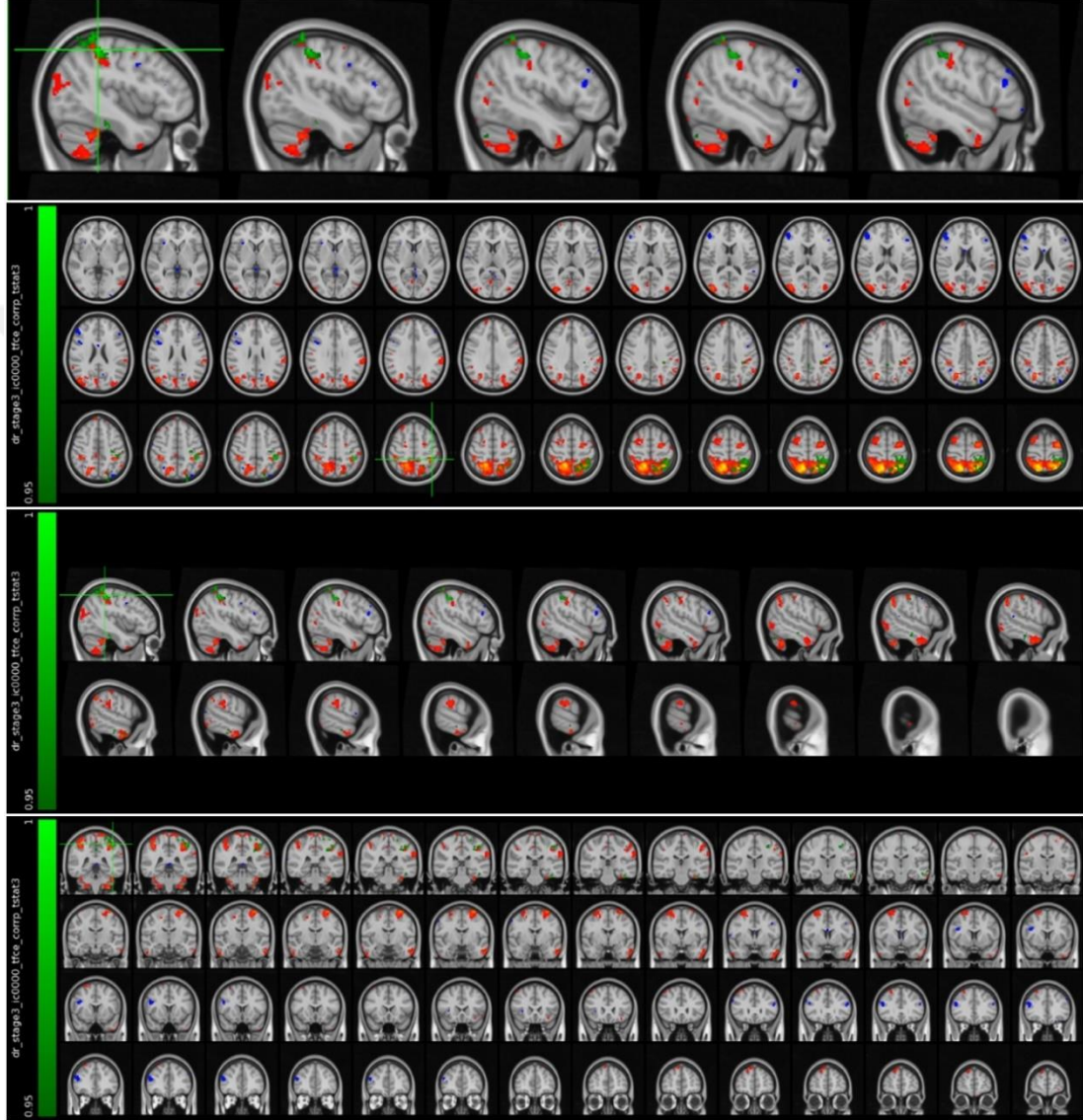


Şekil 6.2. 4 Sol orbitofrontal kortekste aktivasyon olan vokseller

Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
Sol frontoorbital cortex	37	0,971	60,1	73	28,9	60	73	28	0,96

Tablo 6.2. 4 3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları

Atak döneminde olan MS hasta grubunun atak döneminde olmayan MS hasta grubuna oranla sol parietal lob ve supramarginal gyruslarında daha yüksek oranda aktivasyon gösterdiği tespit edildi (Şekil 6.2.5 ve Tablo 6.2.5).

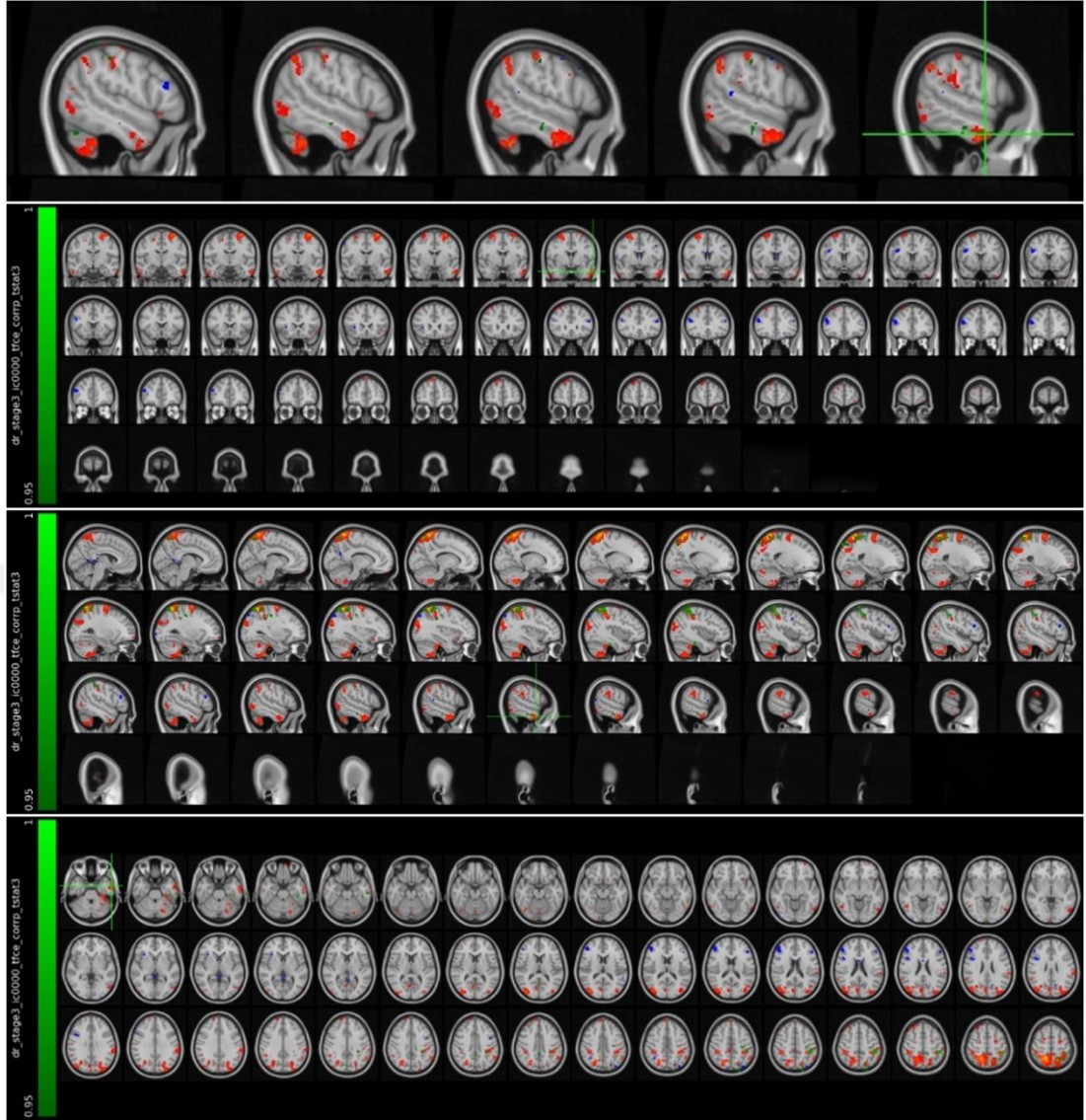


Şekil 6.2. 5 Sol parietal lob ve supramarginal gyrus'ta aktivasyon olan vokseller

Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE- MAX X (vox)	COPE- MAX Y (vox)	COPE- MAX Z (vox)	COPE- MEAN
Sol parietal lob ve supramarginal gyrus	800	0,99	62	39,1	66,3	66	43	63	0,963

Tablo 6.2. 5 3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları

Atak döneminde olan MS hasta grubunun atak döneminde olmayan MS hasta grubuna oranla sol gyrus temporalis medius'larında daha yüksek oranda aktivasyon gösterdiği tespit edildi (Şekil 6.2.6 ve Tablo 6.2.6).

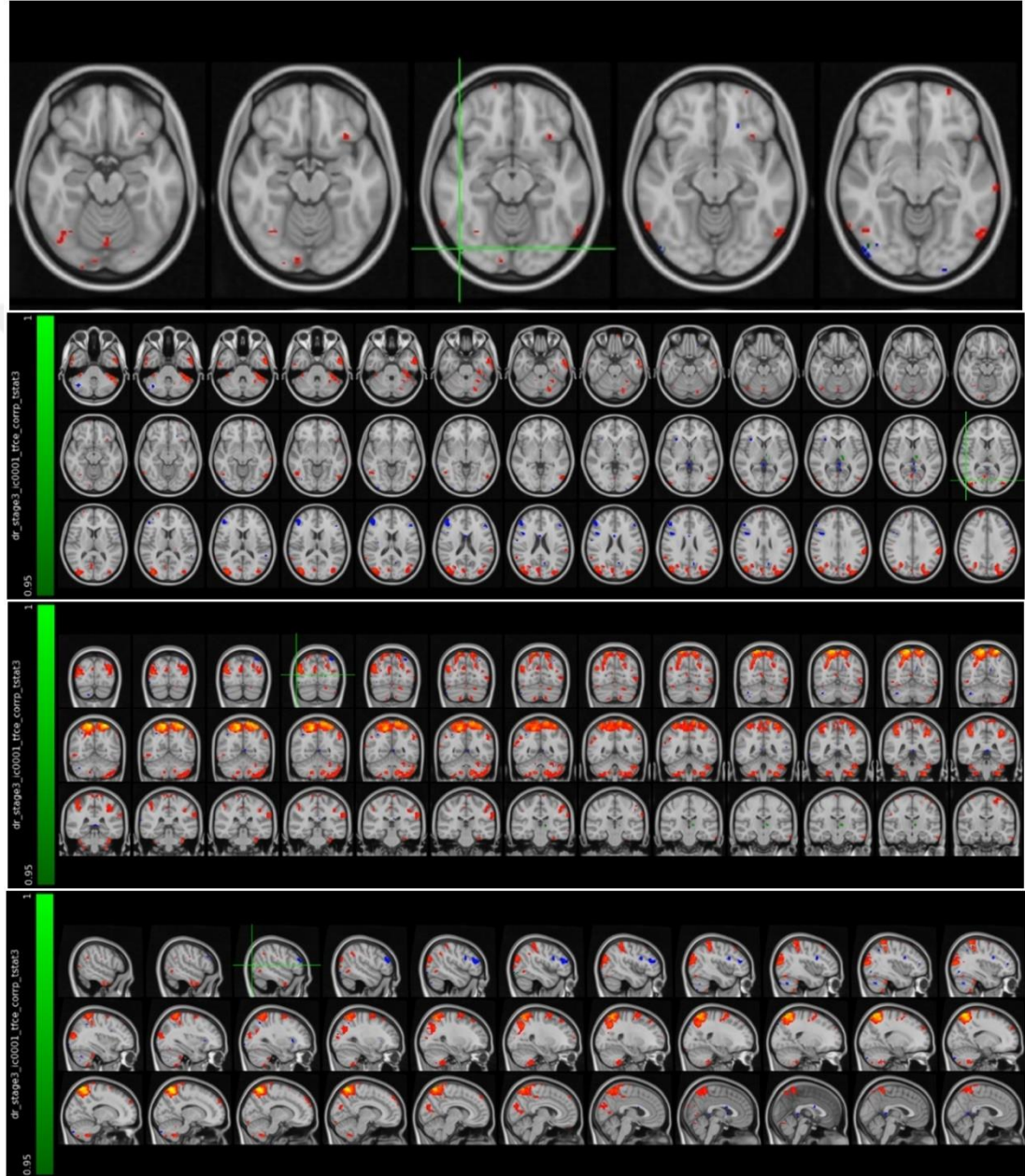


Şekil 6.2. 6 Sol gyrus temporalis medius'ta aktivasyon olan vokseller

Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
Sol gyrus temporalis medius	36	0,969	73,4	52,4	24,7	71	53	27	0,957

Tablo 6.2. 6 3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları

Atak döneminde olan MS hasta grubunun atak döneminde olmayan MS hasta grubuna oranla sağ occipital korteks lateralinde daha yüksek oranda aktivasyon gösterdiği tespit edildi (Şekil 6.2.7 ve Tablo 6.2.7).

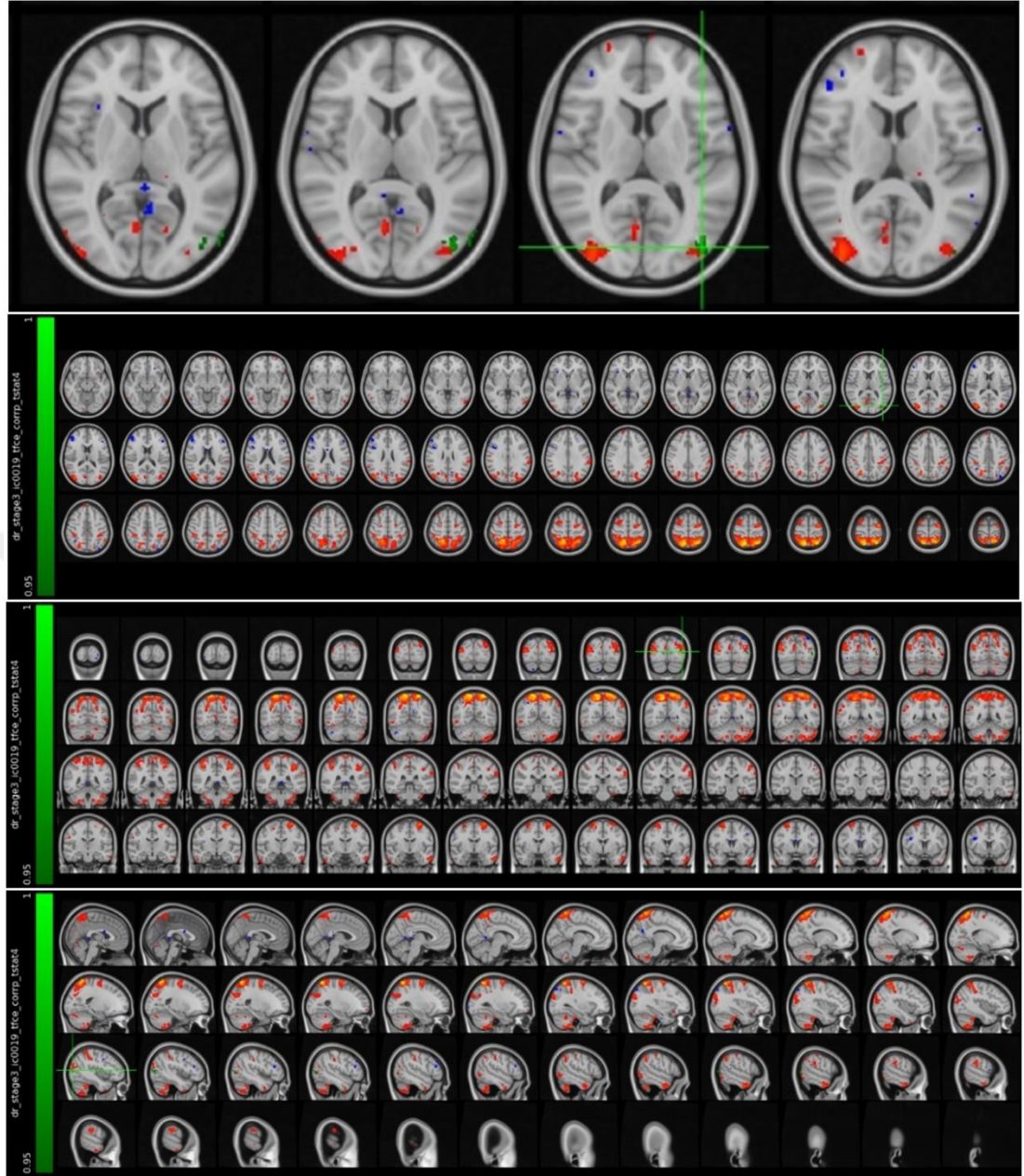


Şekil 6.2. 7 Sağ occipital korteks lateralinde aktivasyon olan vokseller

Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
Sol occipital korteks laterali	9	0,955	19,4	24,4	38,9	19	24	40	0,952

Tablo 6.2. 7 3.bileşen (C3) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları

Atak döneminde olmayan MS hasta grubunun atak döneminde olan MS hasta grubuna oranla sol occipital korteksin lateralinde daha yüksek oranda aktivasyon gösterdiği tespit edildi (Şekil 6.2.8 ve Tablo 6.2.8).



Şekil 6.2. 8 Sol occipital korteks lateralinde aktivasyon olan vokseller

Cluster Index	Voxels	MAX	COG X (vox)	COG Y (vox)	COG Z (vox)	COPE-MAX X (vox)	COPE-MAX Y (vox)	COPE-MAX Z (vox)	COPE-MEAN
Sol occipital korteksin laterali	65	0,966	66,8	23,2	39,6	66	22	41	0,957

Tablo 6.2. 8 4.bileşen (C4) için atak döneminde olan MS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek aktivite gösteren alanların (voksellerin) kümeleşme bulguları

7. TARTIŞMA

Psikonöroimmünoloji alanındaki çalışmalar, merkezi sinir sistemi, otonom sinir sistemi, endokrin ve immün sistemin birbiriyle ilişkili olup kompleks biyokimyasal yollarla birbirlerini etkilediğini göstermektedir (105,106). Bu çalışmanın amacı, fMRI yöntemi yardımıyla MS hastalarının MSS'lerinde ortaya çıkan fonksiyonel bağlantı farklılıklarını immün sistemle ilişkilendirmektir.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında fusiform korteksin MS hastalığında etkilenen kortikal yapılardan biri olduğu açıkça görülmektedir.

Yapılan çalışmalar objeleri ve insan yüzlerini tanıma sırasında bilateral fusiform kortekste aktivasyon artışı olduğunu ortaya koymuştur (107,108). MS hastaları ve sağlıklı kontrollerde yapılan hacimsel ölçümlerde, hasta grubunda fusiform kortekste önemli ölçüde atrofi olduğu saptanmıştır (109). RRMS hastalarının kortikal kalınlık miktarıyla, lezyon büyüklüğü ve atak sayısı arasındaki bağlantıyı ortaya koymayı amaçlayan başka bir çalışmada, fusiform korteks kalınlığının bu parametrelerden negatif etkilendiği ifade edilmiştir (110). Fujimoro ve arkadaşları (111) MS hastalarının kortikal kalınlık paternlerini inceledikleri çalışmalarında, sol fusiform korteks kalınlığının sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Zheng ve arkadaşları (100) insan cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonu nedeniyle bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda, bu virüsten kaynaklı IgG seviyesindeki artışın sol fusiform korteks hacmindeki azalmayla paralellik gösterdiğini ifade etmişlerdir. Yine aynı çalışmada, bu hacimsel azalışın fusiform korteksin viral enfeksiyonlara yatkınlığından kaynaklanıp kaynaklanmadığının kesin olarak belli olmadığını belirtmişlerdir (112).

Bipolar hastaların nöroimmünolojik durumlarını değerlendirmek amacıyla T-hücreleri ve kortikal kalınlıklarını değerlendiren başka bir çalışmada da, periferik T-hücre seviyesi ve sol fusiform korteks kalınlığı arasında negatif korelasyon olduğu ortaya koyulmuştur (113).

Artmış proinflatuar göstergelerin fusiform gyrus'taki volümetrik azalmalarla ilişkilendiren çalışmalar son yıllarda literatürde yerini almaktadır (114,115).

Düşük beyin hacimleriyle kanda bulunan yüksek seviyede antiinflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir başka çalışmada, immünoregülator bir sitokin olan sTNF-R1 seviyesi ve fusiform gyrusun da içinde olduğu 10 beyin bölgesinin hacimleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (116). Biz de çalışmamızda inflamasyon durumları artış gösteren atak dönemindeki MS hastalarının sol fusiform korteks bölgesinde atak döneminde olmayan MS hastalarına göre artmış nöronal aktivasyon olduğunu tespit ettik. Çalışmamızdaki bu bulgu ile birlikte, özellikle sol fusiform korteksin inflamatuvar süreçteki durumunu işaret eden hacimsel ve fonksiyonel çalışmalarla paralellik gösterdiği yorumuna varılabileceği kanaatindeyiz. Hem literatürdeki çalışmalar hem de bizim çalışmamızdan elde edilen veriler, fusiform korteksin periferik inflamasyon durumunda hacim kaybına uğrayacak kadar hassas bir yapıda mı, yoksa inflamasyona cevap olarak aktivasyon artışı göstererek bağışıklık cevabı oluşturan kortikal bir yapı mı olduğu sorularını akla getirmiştir.

Kortikal gyrusların kıvrımlılık miktarını gösteren lokal gyrus indeksini değerlendiren çalışmada, RRMS hastalarda sol posterior singulat kortekste bu indeks değerinde azalma olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada atak sayısındaki artışın sol precuneus bölgesi ile sağ posterior singulat korteks hacimlerindeki azalışla paralellik gösterdiğini ifade edilmektedir (110).

Steenwijk ve arkadaşları (117) MS hastalarının kortikal kalınlıklarındaki değişikliklerin anatomik paternini değerlendirdikleri çalışmalarında, bilateral anterior singulat korteks korunurken, hastaların bilateral posterior singulat kortekslerinde hacimsel olarak azalma olduğunu ortaya koymuşlardır.

Geisseler ve arkadaşları (118) MS hastalarındaki kognitif bozuklukların anatomik sebeplerini ortaya koymak amacıyla yaptıkları çalışmalarında, sol anterior singulat kortekste ki hacimsel azalışın akıcı konuşmadaki defisitleri açıkladığını ifade etmişlerdir.

Escelsior ve arkadaşları (115) görsel işleme sisteminde primer rol oynayan ve default mode network (DMN) merkezlerinden biri olan precuneus'un özellikle sağ tarafta gösterdiği hacimsel paternin T-hücre seviyeleriyle negatif korelasyon gösterdiğini ve bu durumun precuneus ve bağışıklık sistemi arasındaki

ilişkiyi işaret ettiğini ifade etmektedirler. Biz de çalışmamızda sol tarafta posterior singulat korteks ve sol precuneus bölgesinde atak dönemindeki MS hastalarının atak döneminde olmayan MS hastalarına oranla resting-state fMRI verilerinde daha fazla aktivasyona sahip olduklarını bulduk. Bu bulgu, literatürdeki çalışmalarla paralellik göstermektedir. Bu verilerin, özellikle singulat korteksin posterior bölümü ve precuneus'un RRMS hastalarındaki inflamatuvar dönemde rol oynadığı bilgisini destekler nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

MS hastalığının patolojisini ve progresyonunu ölçmek için MRG dışında kullanılan bir diğer yöntem de gri maddede bulunan kalıtsal immün hücre patolojisidir (119). First-generation translocator protein (TSPO)-binding radioligandlardan bazıları birçok hastalığın oluşumunda mikrogliya hücreleri ve makrofajlara bağlanır ve bu durum kalıtsal kaynaklı immün hücre patolojisine neden olur (120). Pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülemelerinde ölçülebilen TSPO sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, MS hastalarının beyaz maddelerinde daha yüksek oranda bulunmuştur ve bu PET sinyalleri hastalığın ciddiyeti ve progresyonu hakkında bilgi verdiği ifade edilmiştir (121).

Konvansiyonel MRG'de görülen gri madde patolojisindeki inflamatuvar bileşenler PET sinyallerinde de artış olarak görülmektedir (122). MS hastalarının TSPO-PET görüntülemelerine bakan bir çalışmada, hastaların thalamus'larında kontrol grubuna göre daha yüksek sinyal görülmüştür. Ayrıca hastalık seyri nicel değerlendirme yöntemleriyle takip edilip PET sinyalleriyle kıyaslandığında, progresif olanların olmayanlara oranla thalamus'larındaki TSPO-PET sinyalleri daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı hastalarda volümetrik değerlendirmelere bakıldığında bu hastalarda daha düşük volümetrik bulgular olduğu tespit edilmiştir. Thalamus'taki kalıtsal immün hücre patolojisinin MS hastalığının mekanizması ve seyri hakkında önemli bilgiler vereceği yorumuna varılmıştır (123).

Thalamus'taki demiyenilizasyon lezyonları nöropatolojik çalışmalarda önemli bulgulardandır ve aktive olmuş kalıtsal immün hücrelerden kaynakladığı bilinmektedir (124). Özellikle thalamus'ta görülen bu aktivasyonun, thalamus'a uzanan beyaz madde yapılarındaki inflamasyona ya da thalamus'un kendisindeki

nörodejenerasyona karşı oluşan inflamatuvar cevap olabileceği sonucuna varılmıştır (123).

Cooze ve arkadaşları (58) 21 PPMS ve 10 sağlıklı kontrolün beyin dokularını değerlendirdikleri çalışmalarında, dahil edilen doku örneklerinin thalamus'larında aktif inflamatuvar demiyelinizasyon, nöronal kayıp ve mikroglia aktivasyonu bulmuşlardır. Thalamus'un medial çekirdeklerinde lezyonlar daha fazla iken lateral çekirdeklerinde nöronal kayıp daha fazla tespit edilmiştir.

Pagani ve arkadaşları (125) sağlıklı kontrol grubu ve PPMS, SPMS ve RRMS hastalarının volümetrik kıyaslamalarını yaptıkları çalışmalarında, SPMS hasta grubunda sol thalamus hacimlerinde azalma olduğunu ifade etmişlerdir.

Bajrami ve arkadaşları (126) RRMS hastalarının beyin omurilik sıvılarının inflamatuvar profilleri ve hastalığın erken evrelerinde etkilenen ve ventriküllere komşu olan beyin bölgelerinin (thalamus, hippocampus ve cerebellum) ve kontrol maksadıyla başka bölgelerin (putamen, globus pallidus) hacimlerini kıyasladıkları çalışmalarında, ventriküllere komşu olan yapılara ait gri madde yüzey alanlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulmuşlardır. Bunun nedeninin ventriküllerdeki BOS içinde bulunan inflamatuvar belirteçler olduğundan yola çıkarak, bu sonucu anatomik komşuluklara bağlamışlardır.

Literatürde nörofilament hafif zincir ve parvalbumin gibi nörodejenerasyonun belirteci olan BOS içeriklerinin thalamus'taki nöronal kayıpla ilgili olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. BOS'de bulunan ve GABAergic nöronal dejenerasyon belirteci olan parvalbumin gri madde atrofisiyle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmadaki MS grubunda BOS'deki kalıtsal immün aktivite ve ana inflamatuvar faktörler (fibrinojen, IL-2, IL-10, sTNF-R1) ve thalamus'taki artmış mikroglial yoğunluk arasında anlamlı bir bağlantı bulunmuştur (127).

Genel olarak literatürdeki çalışmalar, thalamus'un MS hastalığında etkilenen asıl yapılardan biri olmasının; thalamus'un beyinde çok merkezi bir yere yerleşmesine, ventrikül komşuluğundan dolayı BOS'den etkilenmesine ve beyindeki birçok kortikal yapı ve alt merkezlerle çok fazla sayıda bağlantısal yollar ile fonksiyonel görevleri üstlenmesine bağlamışlardır (128). Biz de çalışmamızda resting-state fMRI

görüntülerini değerlendirdiğimizde, atak döneminde olan MS hastalarının sol thalamus bölgesinde, atak döneminde olmayan hastalara göre artmış fonksiyonel bağlantı olduğunu tespit ettik. Bu bulgunun literatürde farklı yöntemlerle thalamus ve MS hastalığını değerlendiren diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiğini düşünmekteyiz. Atak dönemindeki thalamus aktivasyon artışı, thalamus'un MS hastalığının inflamatuvar dönemine sebebiyet veren bir rolde mi, yoksa bu dönemde koruyucu bir rol mü oynadığına dair sorularımız literatürdeki bulgu ve hipotezlerle örtüşmektedir.

Yürütücü fonksiyonları düzenlemeden sorumlu olan orbitofrontal korteksin alkolizmi olan kişilerde nöronal kayıplar, volümetrik azalmalar ve bağlantısal azalmalar gösterdiği rapor edilmiştir (129).

Vetreno ve arkadaşları (130) alkoliklerde Toll-like reseptör ekspresyonu sonucunda proinflamatuvar bir sinyal döngüsünün başladığını ve bunun neticesinde orbitofrontal kortekste nörodejenerasyonun indüklendiğini ifade etmişlerdir.

Chung ve arkadaşları (131) bipolar hastalarda serum CRP seviyelerindeki yüksekliğin fonksiyonel ve yapısal serebral değişikliklere eşlik ettiği tezi doğrultusundaki çalışmalarında inflamasyonun göstergesi olan CRP seviyelerindeki artışla sağ ve sol orbitofrontal korteks hacimlerindeki azalış arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Araştırmacılar bu negatif korelasyonu neden sadece orbitofrontal kortekste görüldüğüne dair hipotezlerin patofizyolojik süreçleri açıklayacağını düşünmektedirler. Orbitofrontal korteksin, nörotransmitter sistemlerinin düzenlenmesinde ve bağışıklık cevaplarında etkili olan reseptörlerdeki artış, intrasellüler transport, transkripsiyon düzenlemesi ve DNA tamiriyle alakalı reseptörlerdeki azalışla ilişkili olduğu belirtilmiştir (132).

Chung ve arkadaşları (133) orbitofrontal korteks hacimlerindeki azalışla yüksek CRP seviyeleri arasında bağlantı bulmuş iken, Bai ve arkadaşları (134) bu iki değer arasında herhangi bir anlamlı sonuç bulamamıştır.

Williams ve arkadaşları (135) periferik inflamatuvar belirteçleri yüksek olan HIV pozitif kişilerde lateral orbitofrontal korteks kalınlığının az olduğunu ve bu durumun bu kişilerde görülen motor fonksiyon bozukluklarına ışık tuttuğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada HIV pozitif kişilerin periferik immün disregülasyon,

azalmış kortikal kalınlık ve kognitif performansları arasında bir bağlantı olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir. Orbitofrontal korteksin lateral kısmının immün cevaplardan etkilendiğini ve bu bulgunun doğrulanması için başka çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir.

Ohira ve arkadaşları (136) orbitofrontal korteks ve medial prefrontal korteks gibi frontal kortekse ait beyin bölgelerinin, lenfositlerin redistribüsyonu ve immün fonksiyonlardaki değişiklikleri düzenleyen kardiyovasküler ve nöroendokrin aktiviteler gibi periferik immün cevaplarla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Biz de çalışmamızda, sol orbitofrontal kortekste atak döneminde olan MS grubunda, atak döneminde olmayan gruba oranla daha fazla fonksiyonel bağlantı olduğu bulgusuna ulaştık. Bu bulgunun atak döneminde olan hastalarda daha fazla oluşunun immün cevap ve orbitofrontal kortekse işaret eden literatür çalışmalarıyla paralellik gösterdiği kanaatindeyiz.

Pagani ve arkadaşları (125) RRMS ve SPMS hastalarının parietal lobun supramarginal gyrusunda kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde atrofi geliştirdiğini ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada supramarginal gyrus atrofisinin EDSS değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Genç ve arkadaşları çalışmalarında (110) RRMS hastalarının bilateral supramarginal gyrus etrafında sulkus derinliğinin ve sol tarafta lokal gyrus indeksinin azaldığını tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada lokal gyrus indeksinin bilateral supramarginal gyrus hacmiyle, atak sayısının da kortikal kalınlık değerleriyle negatif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir.

Zheng ve arkadaşları (112) insan cytomegalovirus enfeksiyonu pozitif olan hastaların negatif olanlara oranla sağ supramarginal gyrus gri madde miktarında azalış olduğunu ortaya koymuşlar ve bu bilgi doğrultusunda supramarginal gyrusun diğer beyin bölgelerine oranla bu virüs enfeksiyonuna daha yatkın olup olmadığı sorusunu gündeme getirmişlerdir.

Jacobs ve arkadaşları (137) Alzheimer hastalarında supramarginal gyrusun nöropatolojik süreçlere yatkınlığını, gelişim dönemi boyunca önemli ölçüde miyelinizasyona uğrayan heteromodel korteksin bir parçası oluşu tezine

dayandırmışlardır. Biz çalışmamızda sol supramarginal gyrus ve ona komşu parietal lob alanlarının atak dönemindeki MS hastalarında atak döneminde olmayanlara oranla daha fazla fonksiyonel bağlantı ve aktivasyon gösterdiği bulgusuna ulaştık. Bu bulgunun literatürde hem MS hastalarındaki hem de diğer nörodejeneratif hastalardaki supramarginal gyrus ile ilgili bulgularla paralellik gösterdiği kanaatindeyiz. Çalışmamızdaki aktivasyonun özellikle atak dönemindeki RRMS hastalarında görülmesi, bize supramarginal gyrusun inflamasyona yatkınlığından mı yoksa inflamasyon sürecinde aktif olarak diğer beyin bölgeleriyle bağlantı kuran önemli bir alan oluşundan mı kaynaklandığı sorusunu sordurmaktadır.

Steenwijk ve arkadaşları (117) RRMS hastalarında kortikal kalınlık paternini belirlemek amacıyla yapmış oldukları çalışmalarında, hastaların bilateral temporal ön uç bölgesinde önemli ölçüde atrofi geliştiğini tespit etmişlerdir.

RRMS hastalarında sulkus derinliklerini değerlendiren başka bir çalışmada bilateral superior temporal gyrus ve transverse temporal gyrusa komşu olan sulkusların derinliklerinde önemli ölçüde azalma olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada sağ inferior temporal gyrusun kortikal kalınlığının hastaların geliştirdiği engellilik skalasıyla anlamlı ölçüde korelasyon gösterdiği ve bilateral gyrus temporalis medius kortikal kalınlığının hasta grupta kontrol gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha az olduğu ifade edilmiştir (110).

McNamara ve arkadaşları (138) MS hastalarının superior temporal gyruslarında yağ asidi kompozisyonunda anormallikler olması fikrinden yola çıkarak, bipolar bozukluğu olan hastalarda da aynı paternde bir anormallik olduğunu ve emosyonel süreçlerdeki problemleri açıkladığını vurgulamışlardır.

Dikkat bozukluğu olan MS hastalarının kortikal reorganizasyonunun değerlendirildiği bir resting-state fMRI çalışmasında, daha iyi kognitif performans gösteren hastaların gyrus temporalis medius'larında daha fazla fonksiyonel bağlantı olduğu ifade edilmiştir (139).

Pagani ve arkadaşları (125) MS hastalarının klinik tiplerine göre kontrol grubuna oranla kortikal atrofi paternini değerlendirdikleri çalışmalarında, kontrol grubunda herhangi bir atrofi paterni bulamazken, RRMS hastalarında sağ, SPMS

hastalarında sol, PPMS hastalarında ise bilateral gyrus temporalis medius'ta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde atrofi olduğunu ortaya koymuşlardır.

Gomez ve arkadaşları (140) serum NfL düzeyleri yüksek olan RRMS hastalarının kontrol grubuna oranla sağ transvers ve superior temporal gyrus'larında kortikal kalınlığın daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Garbet ve arkadaşları (141) otizm hastalarının natural killer ve T-hücrelerinin anormal aktivasyon göstermesini, superior temporal gyrus'ta immün sistemle alakalı birden fazla genin artmış transkript seviyesiyle ilişkilendirmişlerdir. Bu durum, otizm hastalarında superior temporal gyrus'un sosyal kognisyon fonksiyonuna ışık tutmaktadır. Aynı zamanda hastalık patogenizindeki immün sistem etkisini gözler önüne sermekle beraber, temporal korteks alanlarının immün sistemle ilişkilendirilebileceği tezini de ortaya atmaktadır.

İmmün aktivasyonu sinir sistemiyle ilişkilendirmeyi amaçlayan bir başka çalışmada postmortem şizofreni hastalarının beyin dokuları incelendiğinde, temporal korteks beyin dokusunda bağışıklık sistemi hücreleri olarak bilinen mikrogial hücre yoğunluğunun anlamlı bir şekilde fazla olduğu bulunmuştur (142). Biz de çalışmamızda sol gyrus temporalis medius'ta atak dönemindeki MS hastalarında, atak döneminde olmayan gruba göre daha fazla fonksiyonel bağlantı olduğu bulgusunu elde ettik. Literatürdeki kortikal kalınlık çalışmalarında da belirtildiği gibi temporal alanların, MS hastalığında etkilenen kortikal alanların başında gelmesi ve ayrıca immün sistemle ilişkilendirilebilecek bir beyin bölgesi olma olasılığı, atak dönemi MS hastalarındaki sol gyrus temporalis medius aktivasyon artışının nöroinflamatuvar süreçten kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu bölgenin fonksiyonel bağlantılarının hastaların inflamasyon sürecinde artması, akıllara temporal alanların bağışıklık sistemini denetleyici ve düzenleyici bir görev üstlenip üstlenmediği sorusunu getirmektedir.

Pagani ve arkadaşları (125) farklı MS fenotiplerinde beyin hacimlerini kıyasladıkları çalışmalarında, RRMS hastalarında lingual gyrus, cuneus, üst occipital gyrus ve calcarine sulcus gibi occipital kortekse ait bölgelerde, SPMS hastalarında orta occipital gyrus ve intraoccipital gyri gibi occipital loba ait bölgelerde, PPMS hastalarında ise bilateral middle occipital gyruslarda hacim kayıpları olduğunu tespit

etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçların MS hastalarının klinik ve MRG bulguları arasındaki boşluğa köprü oluşturacağını ifade etmişlerdir.

Matsudaira ve arkadaşları (143) Human Papilloma Virüsü (HPV) aşısı sonrası oluşan immün cevapların sinir sistemindeki etkisini değerlendirmek için aşı sonrası kognitif disfonksiyon bulguları gösteren 17 kadının bölgesel serebral kan akışı verilerini değerlendirmişlerdir. Katılımcıların sol superior occipital gyrusunda kan akışında istatistiksel olarak anlamlı azalış tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada superior orbital gyrus dışında gyrus rectus, angular gyrus, singulat gyrus, thalamus, fusiform gyrus gibi limbik sistem bölgelerinde de bölgesel kan akışında azalma olduğunu ve bu azalmaların aşı sonrası gelişen kognitif bozukluğu açıkladığı ifade etmişlerdir.

Yu ve arkadaşları (144) HIV enfeksiyonu olan ergenlerde, enfeksiyonun hemen akabinde ve bir yıl sonrasında kortikal kalınları ve gri madde hacimlerini sağlıklı kontrollerle kıyaslamışlardır. Enfeksiyonun akabinde sol occipital lobun orta ve alt occipital gyruslarında kortikal kalınlık artmış olarak bulunmuşken, bir yıl sonrasındaki ölçümlerde sol inferior occipital korteks gri madde hacimlerinde artış olduğu tespit edilmiştir.

Calabrese ve arkadaşları (145) MS hastalarının klinik başlangıcı ve klinik tipleri arasında kıyaslama yaparak etkilenen kortikal alanları belirlemeyi hedefledikleri çalışmalarında, klinik izole sendromlu hastalar, MS şüphesi taşıyan kişiler, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrollerin MR görüntülerini değerlendirmişlerdir. Bu değerlendirme sonucunda, occipital lobun medial, lateral ve arka uç kısımları ve alt, üst, orta occipital gyrus bölgelerinde hasta gruplarda kortikal kalınlıklarda azalmalar bulmuşlardır.

Tona ve arkadaşları (146) MS hastalarında thalamokortikal fonksiyonel bağlantıları hastalıkta görülen kognitif bozukluklarla ilişkilendirmek amacıyla resting-state fMRI sonuçlarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Hasta grubunda thalamus ile temporo-occipital korteks arasında artmış, parieto-occipital korteks arasında ise azalmış fonksiyonel bağlantı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Sepulcre ve arkadaşları (147) MS hastalarında görülen gri madde hasarının biyolojik temelini tam anlaşılamamasından yola çıkarak beyaz madde lezyonlarıyla

gri madde hasarları arasında bağlantı kurmak amacıyla hastaların beyin atrofi paternlerini değerlendirmişlerdir. Hastaların corpus geniculatum laterale'lerindeki atrofının özellikle radiatio optica'daki lezyonlarla ilişkili olduğunu, bu ilişkinin de optik yol lezyonlarını açıkladığını ifade etmişlerdir. Ancak çalışmada hastalarda radiatio optica ve diğer beyaz madde lezyonlarıyla bağlantısı bulunmayan occipital korteks atrofileri olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Nitekim MS hastalığının seyrinde görme yolları tutulumu ve optik nörit vakaları sık görüldüğünden, radiatio optica ve occipital gri maddenin hastalığın hedef beyin bölgelerinden biri olduğu bilinmektedir (148). Literatürde de belirtildiği üzere occipital bölgede bu kadar yaygın tutulumun oluşu, görme fonksiyonları dışında da bu bölgenin hastalıkta ortaya çıkan semptomlarla ilişkilendirilebileceği düşüncesini doğrular niteliktedir. Bizim çalışmamızın hipotezinde olduğu gibi ataklı dönem MS hastalarında sağ taraf occipital korteks lateralinde, ataksız dönemde ise sol taraf occipital korteks lateralinde fonksiyonel artışların oluşu literatürdeki bu bilgilerle örtüşmektedir.

Literatürde MS ve diğer nörodejenerasyona sebebiyet veren hastalıkların inflamasyonla bağlantısını değerlendiren çalışmalar ile bizim çalışmamızın bulgularına bakıldığında genellikle beyinde sol tarafta fonksiyonel bağlantı ve atrofi geliştiği gözlemlenmektedir. Anatomik, nörokimyasal ve fonksiyonel verilerle ortaya konan beyin asimetrisinin, bağışıklık sistemi de dahil olmak üzere fizyolojik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Beyin asimetrisinin immün fonksiyonel aktivite ve sitokin üretimi üzerindeki etkisi ortaya konmuştur. Sol taraflı beyin lezyonlarında T-hücrelerinin baskılandığı, sağ taraf lezyonlarında ise aktive edildiği ifade edilmektedir. Sol elini kullanan kişilerin immün hastalık geliştirme insidansı daha yüksek bulunmuştur (149–151). Bizim çalışmamızda da atak dönemdeki MS hastaları çoğunlukla sol tarafta artmış fonksiyonel bağlantı göstermektedir. Bu bulgu bize literatürdeki bu bilgilerin de katkısıyla immün sistemin beyinde lateralizasyon gösterdiğini düşündürmüştür. Aynı zamanda çalışmamızdaki sol taraflı lateralizasyonun literatürle uyumu, ataklı MS hastalarında elde ettiğimiz aktivasyon bulgularının inflamasyon ve immün sistemle ilişkili olduğu tezini güçlendirmektedir.

Bütün bu sonuçlar; immün sistemi etkileyen herhangi bir durum karşısında özellikle etkilenmeye meyilli olan beyin bölgelerinin hassas oluşundan mı

kaynaklandığı ya da bu yapıların direkt immün fonksiyonlarda halihazırda görev alan beyin yapıları mı olduğu sorusunu akla getirmektedir. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarımızın EDSS değerleri 1,5 ile 3,5 arasında değişmekte olup hastalarımız hafif semptomlar gösteren erken evre MS hastalarıydı. Çalışmamızda, hastalığın erken evresinde inflamatuvar atak döneminde fonksiyonel bağlantıları artan beyin bölgelerinin, EDSS değerleri yüksek, ilerleyen dönem MS hastalarında atrofi geliştirmiş olacağı sonucuna ulaştık (125). Bunun sonucunda, bu beyin bölgelerinin erken dönemde inflamasyonla ilişkilendirilebileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamız prospektif bir araştırma olup bazı limitasyonlara sahiptir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların fMRI çekimleri araştırma süresince alınmıştır. Atak dönemi hastalarının radyolojik çekimlerini ayarlamaktan kaynaklı zorluklar nedeniyle hasta grupları arasında katılımcı sayısı bakımından sayısal olarak farklılık barizdir. Çalışmada anlamlı bulgular elde edilmiş olmasına rağmen örneklem sayılarının az oluşunun çalışmayı limitli kılmış olacağı düşüncesindeyiz.

Yine çalışmanın prospektif olması ve hastaların çekimlerinin ayarlama sürecindeki zorluklardan kaynaklı farklı hastaların ataklı ve ataksız fMRI çekimleri alınmıştır. Aynı hastaların ataklı ve ataksız dönemini kıyaslamak çalışmanın gücü açısından daha faydalı olacaktır.

Ayrıca çalışmaya resting-state fMRI ölçümleri dışında hastaların atak dönemi kan ve BOS değerlerini veya hastaların bilişsel testlerini ortaya konulup MRG bulgularıyla kıyaslanmamış olması da çalışmanın limitasyonlarından sayılabilir.

Hasta gruplarına ek olarak sağlıklı kontrol grubu da çalışmaya 3. bir grup olarak dahil etmek faydalı olacaktır.

Resting-state fMRI yanında çalışma dizaynına uygun olacak bir görev içeren task-based fMRI çalışması da yapılmasının çalışmanın gücünü arttırabileceği düşüncesindeyiz.

8. SONUÇ

MS özellikle genç popölasyonu etkileyen, progresif, otoimmün ve nörodejeneratif bir hastalık olup günlük yaşam aktivitelerinde hasta ve hasta yakınlarını oldukça zorlayan ve tam olarak tedavisi olmayan yaygın bir hastalıktır.

Çalışmamızın amacı ataklarla seyreden RRMS hastalarının atak dönemlerindeki inflamatuvar sürecin MSS'deki etkilerini değerlendirmektir. Bu amaç doğrultusunda tasarladığımız çalışmamız, literatürdeki benzer ve farklı yöntemler kullanan çalışmalara paralel olarak ataklı ve ataksız dönem arasında, temporal, occipital, singulat, supramarginal, orbitofrontal, fusiform korteks ve thalamus gibi çeşitli gri madde yapılarının fonksiyonel bağlantılarında farklılar olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar hastalık patogenizine ışık tutarken yeni sorular yöneltmemizi sağlamıştır. Çalışmanın materyal ve metot bölümünün detaylandırılıp limitasyonların giderilmesi durumunda, immün sistem ve MSS arasındaki bağlantının MS hastalığı patogenezi daha net bir şekilde ortaya koyacağı kanaatindeyiz.

9. KAYNAKLAR

1. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. Mackay IR, Rosen FS, editors. N Engl J Med. 343(1):37–49, 2000.
2. Fundamental Immunology - William E. Paul - Google Kitaplar.
3. Netter FH. Atlas of Human Anatomy, Professional Edition. Netter Basic Science. 2011.
4. Zenewicz LA, Abraham C, Flavell RA, Cho JH. Unraveling the genetics of autoimmunity. Cell. 140(6):791–7, 2010.
5. Goris A, Liston A. The immunogenetic architecture of autoimmune disease. Cold Spring Harb Perspect Biol;4(3), 2012.
6. Root-Bernstein R, Fairweather D. Complexities in the relationship between infection and autoimmunity. Curr Allergy Asthma. 14(1), 2014.
7. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 13(12):3–9, 2013.
8. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. J Exp Med. 204(12):2899–912, 2007.
9. Mills KHG. TLR-dependent T cell activation in autoimmunity. Nat Rev Immunol. 11(12):807–22, 2011.
10. Madden KS, Felten DL. Experimental basis for neural-immune interactions. Physiol Rev. 75(1):77–106, 1995.
11. Chavan SS, Tracey KJ. Regulating innate immunity with dopamine and electroacupuncture. Nat Med. 20(3):239–41, 2014.
12. Buijs RM, Van der Vliet J, Garidou ML, Huitinga I, Escobar C. Spleen Vagal Denervation Inhibits the Production of Antibodies to Circulating Antigens. PLoS One. 3(9), 2008.

13. Watkins LR, Goehler LE, Relton JK, Tartaglia N, Silbert L, Martin D, et al. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci Lett.* 183(1–2):27–31, 1995.
14. Färber N, Manuel J, May M, Foadi N, Beissner F. The Central Inflammatory Network: A Hypothalamic fMRI Study of Experimental Endotoxemia in Humans. *Neuroimmunomodulation.* 29(3):231–47, 2022.
15. Gogolla N. The brain remembers where and how inflammation struck. *Cell.* 184(24):5851–3, 2021.
16. Koren T, Yifa R, Amer M, Krot M, Boshnak N, Ben-Shaanan TL, et al. Insular cortex neurons encode and retrieve specific immune responses. *Cell.* 184(24):5902-5915.e17, 2021.
17. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 23(8):1123–36, 2017.
18. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B V., et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 83(11):1022–4, 2014.
19. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Ann Neurol.* 83(1):13–26, 2018.
20. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 133(Pt 7):1900–13, 2010.
21. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 26(1):27–40, 2019.
22. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology.* 2010.

23. Lehericy S, Sharman MA, Santos CL Dos, Paquin R, Gallea C. Magnetic resonance imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2012.
24. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2001.
25. Istanbulu OB, Akdoğan G. Evaluation of MRI compatibility and safety risks for biomaterials | MRG Uyumluluk ve Güvenilirlik Risklerinin Biyomalzemeler için Değerlendirilmesi. In: 2015 Medical Technologies National Conference, TIPTEKNO 2015.
26. Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nature Reviews Neuroscience*. 3(2):142–51, 2002.
27. Riazi AH, Rabbani H, Kafieh R. Dynamic Brain Connectivity in Resting-State FMRI Using Spectral ICA and Graph Approach: Application to Healthy Controls and Multiple Sclerosis. *Diagnostics*. 12(9):2263, 2022.
28. Koren T, Rolls A. Immunoception: Defining brain-regulated immunity. *Neuron*. 110(21):3425–8, 2022.
29. Belevych N, Buchanan K, Chen Q, Bailey M, Quan N. Location-specific activation of the paraventricular nucleus of the hypothalamus by localized inflammation. *Brain Behav Immun*. 24(7):1137–47, 2010.
30. Osterhout JA, Kapoor V, Eichhorn SW, Vaughn E, Moore JD, Liu D, et al. A preoptic neuronal population controls fever and appetite during sickness. *Nature*. 606(7916):937–44, 2022.
31. Ben-Shaanan TL, Azulay-Debby H, Dubovik T, Starosvetsky E, Korin B, Schiller M, et al. Activation of the reward system boosts innate and adaptive immunity. *Nat Med*. 22(8):940–4, 2016.
32. Poller WC, Downey J, Mooslechner AA, Khan N, Li L, Chan CT, et al. Brain motor and fear circuits regulate leukocytes during acute stress. *Nature*. 607(7919):578–84, 2022.

33. Hadamitzky M, Lückemann L, Pacheco-López G, Schedlowski M. Pavlovian conditioning of immunological and neuroendocrine functions. *Physiol Rev.* 100(1):357–405, 2020.
34. INSAN ANATOMISI ATLASI. Available from: <https://www.nobelkitabevi.com.tr/anatomi/7258-netter-insan-anatomisi-atlasi-9789752778214.html>. 2020.
35. Walker CA, Huttner AJ, O’connor KC. Cortical injury in multiple sclerosis; the role of the immune system. 2011.
36. Kiernan JA. Anatomy of the Temporal Lobe. *Epilepsy Res Treat* .2012:1–12, 2012.
37. Nieuwenhuys R. The insular cortex. A review. In: *Progress in Brain Research*. 2012.
38. Lafcı Fahrioglu, Seda. İlgi S. Saklı Ada: Insula. *Cyprus Turkish Journal of Psychiatry and Psychology*. 1(1):57–63, 2019.
39. Standring S. Gray’s Anatomy, 39th Edition: The Anatomical Basis of Clinical Practice. *American Journal of Neuroradiology*. 2005.
40. Berntson GG, Khalsa SS. Neural Circuits of Interoception. *Trends Neurosci* . 44(1):17–28, 2021.
41. Gogolla N. The insular cortex. *Curr Biol*. 27(12):580–6, 2017.
42. Prilutski Y, Livneh Y. Physiological Needs: Sensations and Predictions in the Insular Cortex. *Physiology (Bethesda)*. 38(2), 2023.
43. Kraynak TE, Marsland AL, Wager TD, Gianaros PJ. Functional neuroanatomy of peripheral inflammatory physiology: A meta-analysis of human neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav*. 1;94:76–92, 2018.
44. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine Targets in the Brain: Impact on Neurotransmitters and Neurocircuits. *Depress Anxiety*. 30(4):297–306, 2013.

45. Fahrioğlu SL, İlgi S. Saklı Ada: Insula. Kıbrıs Türk Psikiyatri ve Psikoloji Dergisi. 1(1):57–63, 2019.
46. The Journal of Head Trauma Rehabilitation. 2024.
47. Papadopoulos D, Dukes S, Patel R, Nicholas R, Vora A, Reynolds R. Substantial Archaecortical Atrophy and Neuronal Loss in Multiple Sclerosis. *Brain Pathology*. 19(2):238–53, 2009.
48. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 6(8):438–44, 2010.
49. Bear MH, Reddy V, Bollu PC. Neuroanatomy, Hypothalamus. *StatPearls*. 2022.
50. Soto-Tinoco E, Guerrero-Vargas NN, Buijs RM. Interaction between the hypothalamus and the immune system. *Exp Physiol*. 101(12):1463–71, 2016.
51. Jagot F, Gaston-Breton R, Choi AJ, Pascal M, Bourhy L, Dorado-Doncel R, et al. The parabrachial nucleus elicits a vigorous corticosterone feedback response to the pro-inflammatory cytokine IL-1 β . *Neuron*. 111(15):2367-2382, 2023.
52. Ziegler DR, Herman JP. Neurocircuitry of Stress Integration: Anatomical Pathways Regulating the Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Axis of the Rat. *Integr Comp Biol*. 42(3):541–51, 2002.
53. Ahsan RL, Allom R, Gousias IS, Habib H, Turkheimer FE, Free S, et al. Volumes, spatial extents and a probabilistic atlas of the human basal ganglia and thalamus. *Neuroimage*. 38(2):261–70, 2007.
54. Cooze BJ, Dickerson M, Loganathan R, Watkins LM, Grounds E, Pearson BR, et al. The association between neurodegeneration and local complement activation in the thalamus to progressive multiple sclerosis outcome. *Brain Pathology*. 32(5):13054, 2022.
55. Where are memories stored in the brain? - Queensland Brain Institute-University of Queensland. 2024.
56. Sah P, Faber ESL, De Armentia ML, Power J. The amygdaloid complex: Anatomy and physiology. *Physiol Rev*. 83(3):803–34, 2003.

57. Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, Hametner S, Grigoriadis N, Deretzi G, et al. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 85(12):1386–95, 2014.
58. Cooze BJ, Dickerson | Matthew, Loganathan R, Lewis |, Watkins M, Grounds E, et al. The association between neurodegeneration and local complement activation in the thalamus to progressive multiple sclerosis outcome. *Brain Pathology*. 32:13054, 2022.
59. File:MRI posterior cingulate.png - Wikimedia Commons. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MRI_posterior_cingulate.png. 2024
60. Vogt BA, Vogt L, Laureys S. Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage*. 29(2):452–66, 2024.
61. Swenson RS, Gullledge AT. The Cerebral Cortex. *Conn's Translational Neuroscience*. 263–88, 2017.
62. Eshaghi A, Marinescu R V., Young AL, Firth NC, Prados F, Jorge Cardoso M, et al. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 141(6):1665–77, 2018.
63. Yousaf T, Dervenoulas G, Politis M. Advances in MRI Methodology. *Int Rev Neurobiol*. 141:31–76, 2018.
64. Politis M. Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. *Nature Reviews Neurology*. 10(12):708–22, 2014.
65. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *Neuroimage*. Jun 1;11(6):805–21, 2000.
66. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*. 33(3):341–55, 2002.
67. Glover GH. Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurg Clin N Am*. 22(2):133, 2011.

68. Smitha KA, Akhil Raja K, Arun KM, Rajesh PG, Thomas B, Kapilamoorthy TR, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J.* 30(4):305, 2017.
69. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain.* 136(9):2904–17, 2013.
70. Ramagopalan S V., Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 9(7):727–39, 2010.
71. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol.* 61(4):288–99, 2007.
72. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan S V. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One.* 5(9):1–5, 2010.
73. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther.* 7(1):59–85, 2018.
74. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan S V., Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* 5(11):932–6, 2006.
75. Palacios N, Alonso A, Brønnum-Hansen H, Ascherio A. Smoking and increased risk of multiple sclerosis: parallel trends in the sex ratio reinforce the evidence. *Ann Epidemiol.* 21(7):536–42, 2011.
76. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, Cotsapas C, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 45(11):1353–62, 2013.
77. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun.* 48–49:134–42, 2014.

78. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 338(5):278–85, 1998.
79. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology*. 68(9):634–42, 2007.
80. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 62(6):865–70, 2005.
81. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 84(8):909–14, 2013.
82. Ferreira-Atuesta C, Reyes S, Giovanonni G, Gnanapavan S. The Evolution of Neurofilament Light Chain in Multiple Sclerosis. *Front Neurosci*. 15, 2021.
83. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 81(6):857–70, 2017.
84. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 14(10):577–89, 2018.
85. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, Gingele S, Sühs KW, Wattjes MP, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 15;10:446402, 2019.
86. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 17(2):162–73, 2018.

87. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 142(7):1858–75, 2019.
88. Fleischer V, Muthuraman M, Anwar AR, Gonzalez-Escamilla G, Radetz A, Gracien RM, et al. Continuous reorganization of cortical information flow in multiple sclerosis: A longitudinal fMRI effective connectivity study. *Scientific Reports*. 10(1):1–11, 2020.
89. Péran P, Nemmi F, Dutilleul C, Finamore L, Falletta Caravasso C, Troisi E, et al. Neuroplasticity and brain reorganization associated with positive outcomes of multidisciplinary rehabilitation in progressive multiple sclerosis: A fMRI study. *Mult Scler Relat Disord*. 42:102-127, 2020.
90. Rocca MA, Schoonheim MM, Valsasina P, Geurts JJG, Filippi M. Task- and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: From regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective. *Neuroimage Clin*. 35, 2022.
91. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 83(3):278–86, 2014.
92. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 46(4):907–11, 1996.
93. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 31(6):752–9, 2018.
94. Stys PK, Zamponi GW, Van Minnen J, Geurts JJG. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nature Reviews Neuroscience*. 13(7):507–14, 2012.
95. Brex PA, Ciccarelli 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*. 346(3):158–64, 2002.

96. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: An overview. *Brain Pathology*. 17(2):210–8, 2007.
97. Hristian C, Onfavreux C, Andra S, Ukusic V, Hibault T, Oreau M, et al. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. 343(20):1430–8, 2000.
98. Ontaneda D, Fox RJ. Progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 28(3):237–43, 2015.
99. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 62(2):782–90, 2012.
100. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 23(1):208–19, 2004.
101. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*. 20(1):45–57, 2001.
102. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 17(2):825–41, 2002.
103. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 360(1457):1001–13, 2005.
104. Nickerson LD, Smith SM, Öngür D, Beckmann CF. Using dual regression to investigate network shape and amplitude in functional connectivity analyses. *Front Neurosci*. 23:1426, 2017.
105. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med*. 37(4):333–40, 1975.
106. Ader R. Psychoneuroimmunology. 10(3):94–8, 2001.
107. Bower GH, Karlin MB. Depth of processing pictures of faces and recognition memory. *J Exp Psychol*. 103(4):751–7, 1974.

108. Bernstein LJ, Beig S, Siegenthaler AL, Grady CL. The effect of encoding strategy on the neural correlates of memory for faces. *Neuropsychologia*. 40(1):86–98, 2002.
109. Datta S, Staewen TD, Cofield SS, Cutter GR, Lublin FD, Wolinsky JS, et al. Regional gray matter atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis: baseline analysis of multi-center data. *Mult Scler Relat Disord*. 4(2):124–36, 2015.
110. Genç B, Aslan K, Şen S, İncesu L. Cortical morphological changes in multiple sclerosis patients: a study of cortical thickness, sulcal depth, and local gyrification index. *Neuroradiology*. 1:1405–13, 2024.
111. Fujimori J, Fujihara K, Wattjes M, Nakashima I. Patterns of cortical grey matter thickness reduction in multiple sclerosis. *Brain Behav*. 11, 2021.
112. Zheng H, Ford BN, Bergamino M, Kuplicki R, Hunt PW, Bodurka J, et al. A hidden menace? Cytomegalovirus infection is associated with reduced cortical gray matter volume in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 26:4234–44, 2021.
113. Marengo G. Correlati immunologici e neuroradiologici del Disturbo Bipolare. 2021.
114. Saccaro LF, Crokaert J, Perroud N, Piguet C. Structural and functional MRI correlates of inflammation in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 325:83–92, 2023.
115. Escelsior A, Inuggi A, Sterlini B, Bovio A, Marengo G, Bode J, et al. T-cell immunophenotype correlations with cortical thickness and white matter microstructure in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 348:179–90, 2024.
116. Saccaro LF, Crokaert J, Perroud N, Piguet C. Structural and functional MRI correlates of inflammation in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 325:83–92, 2023.
117. Steenwijk MD, Geurts JJG, Daams M, Tijms BM, Wink AM, Balk LJ, et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain*. 139(1):115–26, 2016.

118. Geisseler O, Pflugshaupt T, Bezzola L, Reuter K, Weller D, Schuknecht B, et al. Cortical thinning in the anterior cingulate cortex predicts multiple sclerosis patients' fluency performance in a lateralised manner. *Neuroimage Clin.* 10:89–95, 2016.
119. Airas L, Rissanen E, Rinne JO. Imaging neuroinflammation in multiple sclerosis using TSPO-PET. *Clin Transl Imaging.* 3(6):461–73, 2015.
120. Rissanen E, Tuisku J, Rokka J, Paavilainen T, Parkkola R, Rinne JO, et al. In Vivo Detection of Diffuse Inflammation in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Using PET Imaging and the Radioligand 11C-PK11195. *Journal of Nuclear Medicine.* 55(6):939–44, 2014.
121. Debruyne JC, Versijpt J, Van Laere KJ, De Vos F, Keppens J, Strijckmans K, et al. PET visualization of microglia in multiple sclerosis patients using [11C]PK11195. *Eur J Neurol.* 10(3):257–64, 2003.
122. De Graaf WL, Kilsdonk ID, Lopez-Soriano A, Zwanenburg JJM, Visser F, Polman CH, et al. Clinical application of multi-contrast 7-T MR imaging in multiple sclerosis: Increased lesion detection compared to 3 T confined to grey matter. *Eur Radiol.* 23(2):528–40, 2013.
123. Misin O, Matilainen M, Nylund M, Honkonen E, Rissanen E, Sucksdorff M, et al. Innate Immune Cell-Related Pathology in the Thalamus Signals a Risk for Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 9(4), 2022.
124. Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, Hametner S, Grigoriadis N, Deretzi G, et al. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Dec 1 [cited 2024 Jun 17];85(12):1386–95.
125. Rovaris F, Martinelli V, Comi G, Elisabetta Pagani M, Rocca MA, Gallo A, et al. to Clinical Phenotype in Patients with Multiple Sclerosis According Regional Brain Atrophy Evolves Differently Regional Brain Atrophy Evolves Differently in Patients with Multiple Sclerosis According to Clinical Phenotype. 2024.

126. Salat DH, Greve DN, Pacheco JL, Quinn BT, Helmer KG, Buckner RL, et al. Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2009.
127. Magliozzi R, Fadda G, Brown RA, Bar-Or A, Howell OW, Hametner S, et al. "Ependymal-in" Gradient of Thalamic Damage in Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 92(4):670–85, 2022.
128. Kipp M, Wagenknecht N, Beyer C, Samer S, Wuerfel J, Nikoubashman O. Thalamus pathology in multiple sclerosis: From biology to clinical application. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 72(6):1127–47, 2015.
129. Crews FT, Boettiger CA. Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacol Biochem Behav*. 93(3):237–47, 2009.
130. Vetreno RP, Qin L, Coleman LG, Crews FT. Increased Toll-like Receptor-MyD88-NFκB-Proinflammatory neuroimmune signaling in the orbitofrontal cortex of humans with alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 45(9):1747–61, 2021.
131. Chung KH, Huang SH, Wu JY, Chen PH, Hsu JL, Tsai SY. The link between high-sensitivity C-reactive protein and orbitofrontal cortex in euthymic bipolar disorder. *Neuropsychobiology*. 68(3):168–73, 2013.
132. Ryan MM, Lockstone HE, Huffaker SJ, Wayland MT, Webster MJ, Bahn S. Gene expression analysis of bipolar disorder reveals downregulation of the ubiquitin cycle and alterations in synaptic genes. *Molecular Psychiatry*. 11(10):965–78, 2006.
133. Chung KH, Huang SH, Wu JY, Chen PH, Hsu JL, Tsai SY. The link between high-sensitivity C-reactive protein and orbitofrontal cortex in euthymic bipolar disorder. *Neuropsychobiology*. 68(3):168–73, 2013.
134. Bai YM, Bai YM, Bai YM, Chen MH, Chen MH, Chen MH, et al. A comparison study of metabolic profiles, immunity, and brain gray matter volumes between patients with bipolar disorder and depressive disorder. *J Neuroinflammation*. 17(1), 2020.

135. Williams ME, Joska JA, Amod AR, Paul RH, Stein DJ, Ipser JC, et al. The association of peripheral immune markers with brain cortical thickness and surface area in South African people living with HIV. *J Neurovirol.* 26(6):908–19, 2020.
136. Ohira H, Isowa T, Nomura M, Ichikawa N, Kimura K, Miyakoshi M, et al. Imaging brain and immune association accompanying cognitive appraisal of an acute stressor. *Neuroimage.* 39(1):500–14, 2008.
137. Jacobs HIL, Van Boxtel MPJ, Jolles J, Verhey FRJ, Uylings HBM. Parietal cortex matters in Alzheimer’s disease: An overview of structural, functional and metabolic findings. *Neurosci Biobehav Rev.* 36(1):297–309, 2012.
138. McNamara RK, Rider T, Jandacek R, Tso P. Abnormal fatty acid pattern in the superior temporal gyrus distinguishes bipolar disorder from major depression and schizophrenia and resembles multiple sclerosis. *Psychiatry Res.* 215(3):560–7, 2014.
139. Loitfelder M, Filippi M, Rocca M, Valsasina P, Ropele S. Abnormalities of Resting State Functional Connectivity Are Related to Sustained Attention Deficits in MS. *Neurological Sciences, and Lancet Neurology.* 2012.
140. Sclerosis’alvaro S, Cruz-Gomez J, Forero L, Lozano-Soto E, Cano-Cano F, Sanmartino F, et al. Cortical Thickness and Serum NfL Explain Cognitive Dysfunction in Newly Diagnosed Patients With Multiple Sclerosis’Alvaro. 2021.
141. Garbett K, Ebert PJ, Mitchell A, Lintas C, Manzi B, Mirnics K, et al. Immune transcriptome alterations in the temporal cortex of subjects with autism. *Neurobiol Dis.* 30(3):303–11, 2008.
142. Snijders GJLJ, Van Zuiden W, Marjolein |, Sneeboer AM, Berdenis Van Berlekom | Amber, Van Der Geest AT, et al. A loss of mature microglial markers without immune activation in schizophrenia. 2021.

143. Matsudaira T, Takahashi Y, Matsuda K, Ikeda H, Usui K, Obi T, et al. Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes in Japanese females after human papillomavirus vaccination. *Neurol Clin Neurosci.* 4(6):220–7, 2016.
144. Yu X, Gao L, Wang H, Yin Z, Fang J, Chen J, et al. Neuroanatomical changes underlying vertical HIV infection in adolescents. *Front Immunol.* 416679, 2019.
145. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, Morra A, Romualdi C, Rinaldi L, et al. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. 2007.
146. Tona F, Petsas N, Sbardella E, Prosperini L, Carmellini M, Pozzilli C, et al. Multiple sclerosis: altered thalamic resting-state functional connectivity and its effect on cognitive function. *Radiology.* 271(3):814–21, 2014.
147. Sepulcre J, Goñi J, Masdeu JC, Bejarano B, De Mendizábal NV, Toledo JB, et al. Contribution of White Matter Lesions to Gray Matter Atrophy in Multiple Sclerosis: Evidence From Voxel-Based Analysis of T1 Lesions in the Visual Pathway. *Arch Neurol.* 66(2):173–9, 2009.
148. Sørensen TL, Frederiksen JL, Brønnum-Hansen H, Petersen HC. Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: a nationwide, long-term survey. *Neurology.* 53(3):473–8, 1999.
149. Neveu PJ. Asymmetrical brain modulation of the immune response. *Brain Res Rev.* 17(2):101–7, 1992.
150. Xin G, Su Y, Wang GF, Zeng J, Li KS. Asymmetric Production of Nitric Oxide in Mouse Primary Cortical Mixed Glial Cell Cultures Treated With Lipopolysaccharide. *Am J Med Sci.* 344(2):122–6, 2012.
151. Neveu PJ. The Production and Effects of Cytokines Depend on Brain Lateralization. *NeuroImmune Biology.* 6(C):549–63, 2008.

10. EKLER

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sizi Gamze ANSEN tarafından yürütülen “**Multiple Skleroz’da İnflamasyon ve Merkezi Sinir Sistemi İlişkisi**” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmanın amacı Multiple Skleroz (MS) hastalığına sebep olan bağışıklık sistemi probleminin nedenlerini ortaya koymaktır. Araştırmada sizden tahminen 40 dakika ayırmanız istenmektedir. Araştırma sırasında uygulanacak olan yöntem manyetik rezonans görüntüleme (MRG)dir. MRG ise radyasyon kaynağı olmaması nedeniyle herhangi bir risk veya zarar teşkil etmemektedir. Bu testler hastalığın rutin takibinde de uygulanan tanı ve takip testleriyle aynı olacaktır. Araştırmaya sizin dışınızda tahminen 30 kişi katılacaktır. Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmanın amacına ulaşması için sizden beklenen, bütün soruları eksiksiz, kimsenin baskısı veya telkini altında olmadan, size en uygun gelen cevapları içtenlikle verecek şekilde cevaplamanızdır. Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır; ancak verileriniz kimliğiniz gizli tutulmak kaydıyla yayın amacı ile kullanılabilir. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya gansen@medipol.edu.tr e-posta adresi ve 0 536 846 07 01 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının

Adı Soyadı:.....

İmzası:

İletişim Bilgileri:

e-posta:

Telefon:

Araştırmacının

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Veli veya Vasisinin (Varsa)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

11. ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Sayı : E-10840098-772.02-1712
Konu: Etik Kurulu Kararı

06/03/2023

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Merkezi Sinir Sisteminin Multiple Skleroz Hastalarında Görülen İnflamasyon Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Gamze ANSEN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Araştırma Görevlisi /Anatomi Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden E586734FXD kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Sa



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No:230	Tarih: 02.03.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
--------------------------------	-----------------------------

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete UNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Devrim TARAĞCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YILGIT	Sayısal Yöntemler/ Biyoistatistik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden E586734FXD kodu ile doğrulayabilirsiniz.

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı: E-10840098-772.02-2231
Konu: Etik Kurulu Kararı

29/03/2023

Sayın Gamze ANSEN

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan **02.03.2023** tarihli 230 Karar No ile onay verilen "Merkezi Sinir Sisteminin Multiple Skleroz Hastalarında Görülen İnflamasyon Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmanız için aşağıda verilen değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

- Araştırma isminin "Multiple Skleroz'da İnflamasyon ve Merkezi Sinir Sistemi İlişkisi" olarak değiştirilmesi istegi.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

—Evrakınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden C91F9CC3XA kodu ile doğrulayabilirsiniz.—
Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacık Mah. Ekinçiler Cad. No: 19, Kavacık Kavşağı, 34810 Beykoz, İstanbul
T: 444 85 44 F: 0212 531 75 55
E-Posta: bilgi@medipol.edu.tr İnternet Adresi: www.medipol.edu.tr
Kep Adresi: medipoluniversitesi@hs03.kep.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: Seda Karaçelik
Tel: 5461 E-Posta: etik.kurul@medipol.edu.tr



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-10840098-2023.02-4018
Konu : Değişiklik

05/07/2024

Sayın Gamze Ansen

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan **06.032023** tarihli 230 Karar sayısı ile onay verilen "Multiple Skleroz'da İnflamasyon ve Merkezi Sinir Sistemi İlişkisi" isimli çalışmanız için aşağıda verilen değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

- Çalışmada MS hastalarının ve ataksiz MS hastalarının iki gruba ayrılması kullanılacak uygulamalardan kan testi değerlendirmelerinin çıkarılması, yalnızca MRG bulgularının değerlendirilmesi.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrakınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden EF9310D1XC kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Medipol Üniversitesi Kavacak Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacak Mah. Ekinciler Cad. No: 19, Kavacak Kavşağı, 34810 Beykoz, İstanbul
T: 444 85 44 F: 0212 531 75 55
E-Posta: iletisim@medipol.edu.tr İnternet Adresi: www.medipol.edu.tr
Kep Adresi: medipoluniversitesi@hs03.kep.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: Ebru KAN
Tel: 5461 E-Posta: etik.kurulu@medipol.edu.tr

