



**T.C. ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA EKSTRAKRANİYAL VE  
İNTRAKRANİYAL VENÖZ YAPILARIN DOOPLER SONOGRAFİ, KRANİYAL MR VENOGRAFİ VE  
SELEKTİF VENOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI KONTROLLER İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Emine KAYGILI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa- 2012**



**T.C. ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA EKSTRAKRANİYAL VE  
İNTRAKRANİYAL VENÖZ YAPILARIN DOOPLER SONOGRAFİ, KRANİYAL MR VENOGRAFİ VE  
SELEKTİF VENOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI KONTROLLER İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Emine KAYGILI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr Ömer Faruk TURAN**

**Bursa- 2012**



## İÇİNDEKİLER

Özet .....	II
İngilizce özet .....	III
1.Giriş.....	1
1.1.Multipil skleroz.....	1
1.2.Kronik serebrospinal venöz yetmezlik (KSSVY).....	2
1.2.1.Serebrospinal venöz anatomi.....	3
1.2.2. Serebrospinal venöz sistemin fizyolojisi.....	3
1.2.3.KSSVY'nin patofizyolojisi.....	4
1.2.4.KSSVY'nin tanısı.....	6
1.2.5. KSSVY'nin tedavisi.....	12
2.Gereç ve yöntem .....	15
3.Bulgular .....	20
4.Tartışma ve sonuç.....	30
5.Kaynaklar .....	41
6.Ekler.....	45
Ek-1 Serebrospinal venöz anatomi .....	45
Ek-2 Gradeleme şematik çizim.....	49
Ek-3 EDSS skalası.....	52
7.Teşekkür.....	57
8.Özgeçmiş.....	58

## ÖZET

Son yıllarda Multipl skleroz (MS) etyolojisinde, internal juguler ven (IJV) ve/veya azigos venlerde venöz drenaj bozukluğu olarak tanımlanan kronik serebrospinal venöz yetmezliğin (KSSVY) etkili olduğu ileri sürülmektedir. Bu teori, MS etyopatogenezinde etkili olduğu düşünülen otoimmün teoriyi toptan yadsıması nedeni ile ciddi tartışmalar başlatmıştır. Bu konu henüz güncelliğini korumakta, birçok merkezde çalışmalar yürütülmekle birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalar neticesinde karşıt görüşlerde bildirilmektedir. Çalışmamızda Doppler sonografi (DS), kranial MR venografi (MRV) ve selektif venografi (SV) ile MS hastalarında KSSVY'nin varlığının tespiti, ekstrakraniyal-intrakraniyal venöz yapıların yapısal-fonksiyonel açıdan incelenmesi, sağlıklı kişilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

25 Relapsing Remitting MS hastasına DS, SV ve kranial MRV yapılırken, 20 sağlıklı kişiye kranial MRV ve DS yapıldı.

Hastalarda DS' de reflü varlığı açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,05$   $P = 0,001$ )

Kranial MRV' de intrakraniyal venlerde morfolojik açıdan hasta ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Selektif venografide hastaların %72'sinde sağ IJV'de, %76'sında sol IJV'de, %12'sinde azigos vende %50 ve üzeri darlık saptanırken; hastaların %60 da sağ IJV de, %48 inde sol IJV de ve %16 sında ise azigos vende %75 ve üzeri darlık izlendi. Hastaların %44'ünde azigos vende anomali izlendi. Çalışmamızdaki MS hastalarında KSSVY görülme oranı %76 idi.

Bu çalışmada sınırlı sayıda hasta grubunda bu teoriyi destekleyecek darlık bazı hastalarda gösterilmiştir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik serebrospinal venöz yetmezlik, multipl skleroz, serebral ven, intrakraniyal, ekstrakraniyal ven

## SUMMARY

### **Evaluation of Extracranial and Intracranial Venous Structures with Doppler Sonography, Cranial MR Venography and Selective Venography in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients and Their Comparisons with Healthy Controls**

Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI), defined as impaired drainage at internal jugular vein (IJV) and/or azygos veins, has been accused of as an etiological factor in multiple sclerosis (MS) recently. This theory has initiated serious discussions due to negation of the autoimmune theory in MS. A lot of studies are being conducted at many centers and conflicting results have been reported recently.

We aimed to evaluate extracranial and intracranial venous structures by Doppler sonography (DS), cranial MR venography(MRV), and selective venography(SV) for the presence of CCSVI in MS patients and compare the results with healthy subjects.

DS, SV and cranial MRV were performed in 25 relapsing-remitting MS patients whereas cranial MRV and DS were performed in 20 healthy subjects. We found significantly more reflux in MS by DS than the control group ( $p < 0.05$ ,  $p = 0.001$ ). There was no significant difference in the intracranial veins by cranial MRV between two groups. Presence of 50% or more stenosis, detected by selective venography, in right IJV, left IJV, and azygos vein was in 72%, 76%, and 16% of MS patients, respectively. Presence of seventy five or more- stenosis in right IJV, and left IJV was detected in 60% and 48% of MS patients, respectively. There was azygos vein anomaly in 44% of MS patients. The CCSVI rate in our study was 76 % in MS patients.

Presence of stenosis supporting the CCSVI theory was shown in our study with a limited number of MS patients. Further studies with more patients should be carried out to verify the results.

**Key words:** Chronic cerebrospinal venous insufficiency, multiple sclerosis, cerebral veins, intra-extracranial veins

# GİRİŞ

## 1. Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS); merkezi sinir sisteminin (MSS) inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis ile seyreden, ak madde tutulumun ön planda olduğu, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik bir hastalıktır (1).

Genç erişkinlerde en sık nörolojik özüllülük nedeni olan MS'in görölme sıklığı coğrafi konuma göre değışen şekilde 5-200/100.000 bulunmuştur. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde başlangıç yaşı 20 ile 40 arasındadır. Çeşitli prevalans çalışmalarında kadın/erkek oranı 2-3/1 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde MS prevalansı ve insidansı net olarak bilinmemektedir, ancak Edirne'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada MS prevalansı 100.000'de 34 iken Maltepe merkezli çalışmada ise 100.000'de 101 olarak bulunmuştur (2).

Etiyolojisi henüz net olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar, birçok farklı immün mekanizmanın demiyelinazasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açtığını göstermiştir (3). Hastalığın en önemli özelliğı heterojen olmasıdır. Klinik prezentasyon, seyir, tedavi cevabı ve patolojik bulgular başta olmak üzere birçok yönden hastalar arasında büyük farklılıklar vardır. Bu farklılıklar, MS'in tek bir hastalık olmayıp bir sendrom olarak kabul edilme eğiliminin oluşmasına neden olmuştur.

Günümüzde MS hakkında en fazla kabul edilen görüş, MS'in genetik duyarlılığı olan kişilerde, çevresel faktörlerin (enfeksiyonlar, aşılar, stres, meslek, iklimler) tetiklediğı otoimmün bir hastalık olduğu şeklindedir. Fakat son zamanlarda otoimmün teoriye karşı MS hastalarında sık görüldüğü düşünölen internal ve/veya azigos venlerde stenoz ya da diğeri anormalliklerin MS etyopatogenezinde sorumlu olduğu iddia edilmektedir (4).



## 2. Kronik serebrospinal venöz yetmezlik (KSSVY-CCSVI)

Teoriye göre internal juguler ven (IJV) ve/veya azigos venlerde fonksiyonel ve yapısal anomali nedeniyle venöz drenajın kraniyalden kalbe olan yönünün tersine dönmesi ve intrakraniyal venöz yapılar da staz oluşması durumudur. İlk defa 2007 yılında İtalya Ferrara Üniversitesi'nden Dr. Paola Zamboni MS hastalarının etyopatogenezinde KSSVYI'nin etkili olduğunu ileri sürerek bu teoriyi gündeme getirmiştir. Ferrara Üniversitesi'nde vasküler hastalıklar merkezinin başkanı olan Zamboni, eşi 1995 yılında MS tanısı aldıktan sonra MS'ye dair literatürü okumaya başlamış, MS ve kronik venöz hastalıklarda görülen histolojik benzerlikten yola çıkmış, eşinde bir takım venöz patolojiler saptayınca bu konu üzerinde çalışmaya başlamıştır. Histopatolojik olarak kronik alt ekstremitte venöz trombozu, Budd–Chiarili hepatik venler ve optik nevit geçiren hastaların kronik döneminde görülen patolojik değişiklikler ile MS lezyonlarındakinin aynı olduğu dikkatini çekmiştir (5). Adezyon molekülleri ve sitokin ekspresyonu ven içinde oksidatif stresin artmasına, kandan ven duvarına lökositin migrasyonuna, kan beyin bariyerinin bozulmasına, lökositin ven duvarına adezyonuna endotelial hasar sonucu perivasküler boşluğa kan ürünlerinin geçmesine, inflamasyon ve hasar sonucunda postkapiller venüllere eritrositler dahil diğer kan ürünlerinin geçmesine bağlı olarak parankimde demir ve lenfosit birikimine neden olduğunu öne sürmüştür. Demirin SSS'de birikmesi, T ve B hücre aktivasyonuna, dokuda hemostazın bozulmasına, pH ve ozmotik basınç değişimine, iyon dengesizliği gibi hücre sel transport sisteminde çok önemli bazı değişimlere neden olmaktadır (6).

Zamboni (6) kronik venöz hastalıklarda görülen histolojik değişiklikler ile MS'de görülen histolojik değişikliklerin etkileyici benzerliğinden yola çıkarak ikisinde de patolojinin benzer infamatuar yanıt sonucu oluştuğunu ve bunun bozulmuş venöz hemodinaminin kanıtı olduğunu düşünmektedir. İlk kez 2006 yılında kendi üniversite dergisinde bu konuya değinen Zamboni, kronik venöz hastalıklar ve MS'de demir bağımlı inflamasyonun benzer olduğunu ileri sürmüştür (6 ,7).

Zamboni'nin (4) bu iddialarına destek olarak gösterdiği ilk çalışması 2007 yılında 89 MS hastası ve 60 sağlıklı kişide transkraniyal Doppler sonografi (TDS) tekniği ile yapılan çalışmadır. Bu çalışmada hasta grupta beyin venöz drenajında önemli bir oranda hemodinamik anormallikler olduğu, MS olmayan hiçbir hastada venöz yetmezlik saptanmadığı görülmüş, bu çalışma sonucunda tüm MS hastalarında serebrospinal yetmezlik olduğunu iddia edilmiştir. Aynı grubun bir diğer çalışmasında, daha önceden KSSVY oldukları tespit edilmiş 35'i relapsing-remitting MS (RRMS; 20'si sekonder progresif MS (SPMS), 10'u primer progresif MS (PPMS) olan 65 hastaya anjioplasti uygulandıktan sonra yapılan Magnetik Rezonans (MR) görüntülemelerinde yeni plak sayısında ve atak sıklığında azalma gibi bazı olumlu etkiler ile hastalık ilerleyişinin durduğu iddia edilmiştir (8). Bu çalışmaların, MS patofizyolojisinde uzun zamandan beri inanılan bağışıklık sistemindeki bozukluğu temel alan teoriyi yadsıması ciddi tartışmalar başlatmış ve birçok merkez, bu konu üzerine yoğunlaşmış MS-KSSVY ilişkisini araştırmaya başlamıştır.

### **2.1. Serebrospinal venöz anatomi**

Konunun kavranması bütünlüğün sağlamak açısından kraniyal venöz yapıları Ek-1'de değinilmiştir (9).

### **2.2. Serebrospinal venöz sistemin fizyolojisi**

Beynin venöz drenajı, ekstrakraniyal venöz yapılardan IJV ve VV/azigos sistem aracılığı ile olmaktadır. Beynin venöz drenajında postüral ve solunum hareketleri rol oynamaktadır. İnspiryum sırasında intratorasik negatif basınç artımına bağlı olarak beynin drenajı kalbe doğru artmaktadır. Supine pozisyonda IJV predominant iken dik pozisyonda vertebral ven (VV)/azigos ven predominanttır (10).

### **2.3. KSSVY'nin patofizyolojisi**

Zamboni ve ark. (6) kronik venöz hastalıklar (KVH)'da aktive olan inflamatuvar sürecin MS'te plak oluşumuna sebep olan süreç ile paralel olduğu görüşünü ortaya atmıştır. Bu görüşün gelişimine sebep; KVH'da görülen histolojik değişikliklerin fokal MS lezyonlarında görülen perivenüler değişiklikler ile benzerlik göstermesidir. KVH patofizyolojisinde söz konusu

olan venöz staz sonucu endotelial dokuda meydana gelen hasar ekstrasellüler mesafeye sıvı ve kan ürünlerinin çıkmasına sebep olur. Demir birikimi ile sonuçlanan bu süreç inflamatuvar mekanizmanın devreye girmesine sebep olur. Bu süreç Bergan ve ark. (11), Alguire P ve ark. (12) tarafından şöyle özetlenmiştir:

1. Ven duvarı monosit ve makrofaj hücreleri ile infiltre olur.
2. İntrasellüler adezyon molekülleri (ICAMs) ve vasküler adezyon molekülleri (VCAMs) artış göstererek beyaz kan hücrelerinin göçüne sebep olur.
3. Damar kollajen dengesinde meydana gelen değişiklik sonucu dayanıklılığı daha az olan tip I kollajen miktarı tip III'e göre artış gösterir.
4. Matriks metalloproteinazları olan MMP2 ve MMP9 artış göstererek dokuda yıkıma sebep olur.
5. Metalloproteinaz inhibitörü olan TIMP-1'in azalması metalloproteinazların kontrolünü güçleştirir.
6. Beyaz kan hücrelerinin adhezyonunu sağlayan integrinin aktiflenmesi ile migrasyon meydana gelir.
7. Hasarlı dokuyu uzaklaştırmak amacıyla T ve B hücre migrasyonu gerçekleşir.
8. Ven çevresinde mikrohemoraji ve doku ölümü gelişir.
9. Ven çevresinde ortaya çıkan fibrin, prekapiller kaf onarım sürecini başlatır.
10. Büyüme faktörü TGF-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VRGF) üretimindeki artış ile ven ve doku çevresinde bazı alanlarda kalınlaşmaya sebep olur.
11. Oksijenasyonun bozulması ile dokuda hipoksi meydana gelir
12. Dokuda hemosiderin depozitleri birikir.
13. Doku sert ve sklerotik hale gelir.

KVH ile benzer patofizyolojik mekanizmaya sahip olduğu öne sürülen MS'te IJV ve/veya azigos venlerde stenoz veya drenajın bozulması sonucu intrakraniyal venöz staz gelişir. Kan beyin bariyerinde permeabilite

değişikliğine sebep olarak adezyon moleküllerinin artışına, monosit ve makrofajların migrasyonuna, matriks metalloproteinaz hiperaktivitesine, T lenfosit infiltrasyonuna ve demir birikiminin artmasına neden olur. Bunlar neticesinde multifokal inflamasyonun gelişerek plak oluşumuna sebep olduğu öne sürülmüştür (4).

**Tablo -1:** KVH ve KSSVY-MS'de moleküler ve fizyolojik benzerlikler (13)

Klinik bulgular	KVH	KSSVY-MS
Değişmiş venöz akım hemodinamileri	+++	++
Perivenöz inflamasyon	+++	+++
Nefronda metal molekül fizyolojisi	++	++
NO moleküler biyoloji	++	+
T hücre migrasyonu-infiltrasyonu	+	+++
Sitokin üretimi (TNF-a, IFN-g, IL-2)	+	+++
Makrofaj migrasyon-infiltrasyon	++	+++
Demir moleküler patolojisi	+++	+++
Ferritin/hemosiderin deposit	++	++
Eritrosit ekstrasvazasyonu	+++	++
MMP/TIMP moleküler patofizyoloji	+++	+++
Hücre adezyon molekül aktivasyonu	+++	+++
Demir yüklü makrofaj	++	++
Değişmiş perikapiller fibrin fizyolojisi	+++	++

MS patofizyolojisinde demir birikiminin önemli olduğunu, derin gri madde ve MS lezyonlarındaki demir birikimi ile venöz hemodinami parametreleri arasında bağlantı kurarak KSSVY ile beyinde demir birikiminin ilişkisini araştıran bir çalışma Zivadinov ve ark. (14) tarafından yapılmıştır. 16 RRMS hastası ile sağlıklı kişilerin, hassas ağırlıklı görüntüleme (SWI) kullanılarak beyin parankiminde yaptığı demir ölçümleri sonucunda, MS hastalarında talamus, globus pallidus ve hipokampus yüksek demir depolanması ile venöz hemodinami arasında ilişki bulunmuştur. Demir depolanması, uzun hastalık süresi, yüksek EDSS (Genişletilmiş özürülülük durum ölçeği: Expanded Disability Status Scala) ve MSFC (Multipl skleroz fonksiyonel kompozit: Multiple sclerosis functional composite)'nin artması ile ilişkilendirilmiştir (14).

Bazı çalışmalarda SSS'de demir birikimi KSSVY varlığı, beyin hasarı ve hastalık süresi ile ilişkilendirilirken(13); bazı çalışmalarda ise hastalığa bağlı gelişen beyin hasarına sekonder olarak demir biriktiği ileri sürülmüştür (15).

Khalil ve arkadaşları (15), MRI R2-relaksometri yöntemini kullanarak MS hastalarının bazal ganglionlarındaki demir birikimini ölçtüklerinde bunun serebral atrofi ve lezyon yükü ile korele olduğunu, demir birikiminin sonuç olduğunu, beyin hasarının nedeni olmadığını vurgulamıştır.

Worthington ve ark.'nın (16) 1,408 MS ve diğer nörolojik hastalığı olan kişide yaptıkları çalışma, parankimal demir birikimi ve KSSVY'nin MS etyopatogenezinde etkili olmadığını göstermiştir. Beyin parankiminde demir birikimi RRMS'de %10, PPMS'de %11, SPMS'de %23, kontrol grubunda %4, meningoensefalitte %23, subaraknoid kanamada %73, superfisial siderosiste %91 oranında saptanmıştır.

#### **2.4. KSSVY'nin tanısı**

Literatürde CCSVI varlığını göstermek için birçok nörogörüntüleme kullanılmış olmasına rağmen hangi yöntemin( Doppler sonografi (DS), MR venografi (MRV), selektif venografi (SV) ) altın standart olduğu net değildir. Zamboni ve ark., Doppler sonografinin intralüminal yapısal ve fonksiyonel anomaliyi göstermede daha duyarlı (8) olduğunu vurgularken, Hojnacki ve ark. (17) kollateralleri ve stenoz düzeyini göstermede venöz MR anjionun daha iyi olduğunu fakat duyarlılık ve özgüllüğünün belirlenmemiş olduğunu ifade etmişlerdir. Zamboni, anormal stenotik lezyonu göstermek için SV'nin altın standart yöntem olduğunu vurgulamıştır (8).

KSSVY'de orijinal tanı modalitesini ilk kez Zamboni USG'de 5 hemodinamik parametre kullanıp bunlardan en az ikisinin saptanması ile KSSVY tanısı konulabileceğini belirtmiştir. USG'de KSSVY hemodinamik tanı kriterleri şunlardır (18):

1. Oturur ve yatar pozisyonda IJV ve vertebral ven (VV)'lerde reflü varlığı
2. Normal solunum sırasında, inspiryum ve ekspiryumda intrakraniyal venlerde (Galen, internal serebral ven, Rosental ven) reflü varlığı

3. B-mod US ile IJV'de stenoz, anulus, septum, valv varlığı
4. Derin inspiryumda IJV ve VV'lerde reflü varlığı
5. Yatar ve oturur pozisyonda IJV'de serebral venöz akım yönünün değişkenliği

Birçok çalışma girişimsel olmayışı ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle USG'de Zamboni'nin tanımlamış olduğu hemodinamik kriterler kullanılarak yapılmıştır.

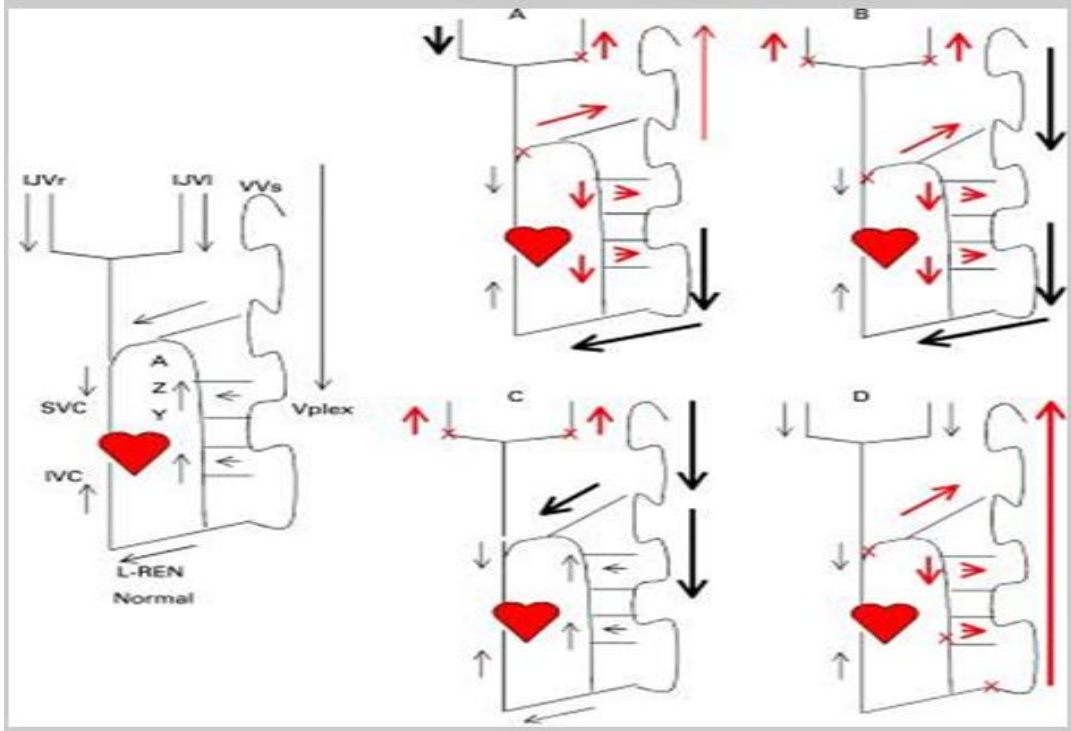
Zamboni ve ark. (8), ikinci çalışmalarında 65 MS hastası (30 erkek, 35 kadın) ve 235 sağlıklı kişiye yüksek rezolüsyonlu eko-renkli Doppler (ECD) ve transkraniyal renkli Doppler sonografi (TDS) yapmıştır. Bu çalışmada MS hastalarında venöz akım anomalileri dramatik olarak anlamlı bulunurken kontrol grubunda 5 kriterden birden fazlasına sahip hiç kimse olmadığı belirtilmiştir. Selektif venografi ile MS hastalarında ekstrakraniyal venöz yapılarda stenoz saptanırken, MS alt tiplerinde KSSVY'de farklılıklar görüldüğü belirtilmiştir. Zamboni, yüksek rezolüsyonlu transkraniyal ve ekstrakraniyal renkli DS ve SV kullanıp KSSVY tanısı koyduğu hastalarda venöz obstrüksiyonun lokalizasyonuna göre 4 tip venöz hemodinami tanımlanmıştır:

Tip A %30: proksimal azigos vende stenoobstrüksiyon + IJV'lerden birinde tıkanma

Tip B %38: her iki IJV'de + proksimal azigos vende stenoz

Tip C %14: her iki IJV'de stenoz + normal azigos ven

Tip D %18: azigos vende birçok seviyede darlık olması (buna lomber ve internal jugular vende darlık eşlik edebilir veya etmeyebilir)



**Şekil-1:** Serebrospinal drenaj bozukluğunun KSSVY'nin alt tiplerinde şematik olarak gösterilmesi (8)

Zamboni çalışmasında RRMS'de %75 oranında tip A, %66 oranında tip B, SPMS'de %56 oranında tip C, PPMS'de %75 oranında tip D görüldüğünü belirtmiştir (8). Bartolomei ve ark. (19), MS alt tiplerinde KSSVY'nin önemli farklılıklar gösterdiği hipotezini destekleyen bir çalışma yapmıştır. KSSVY'de hemodinamik alt tiplerin klinik gidiş ve hastalık başlangıç semptomu ile ilişkisini değerlendirdiklerinde optik nevitte en sık tip A ve B, beyin parankim ve/veya serebellar tutulumda daha çok tip B, spinal kord tutulumlu olgularda tip D, RRMS olgularında tip A ve B, PPMS olgularında ise tip D'nin sıklıkla görüldüğü belirtmiştir.

Kanada ve İtalya'da 6 merkezin dahil edildiği bir çalışmada 710 MS hastasına Zamboni'nin yöntemi ile venöz DS yapılmış, yüksek EDSS, MFSS skoru, hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık süresi arttıkça KSSVY sıklığının arttığı; KSSVY'nin RRMS grubunda %82, SPMS grubunda %91 ve PPMS grubunda %92 sıklıkta görüldüğünü belirtilmiştir. MS ile KSSVY'nin ilişkili olduğu, MS gelişimi ve şiddetinin artmasında KSSVY'nin önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır (20).

Al-Omari ve ark. (21) 25 MS hastası ve 25 kişiden oluşan kontrol grubuna Zamboni'nin KSSVY USG tanı kriterlerini kullanıp yaptıkları çalışmada, MS hastalarının %92'sinde venöz anormallik olduğunu, bunların %84'ünün KSSVY kriterleri karşıladığını, kontrol grubunun %24'ünde IJV'de anormallikler saptanmış fakat bunların hiçbirinin KSSVY kriterlerine uymadığı görülmüştür. Bu nedenle hemodinamik anormallikler ve IJV'deki morfolojik değişiklikler MS ile ilişkilendirilmiş, bu morfolojik değişikliklerin girişimsel olmayan bir yöntem olan USG ile de etkin bir şekilde gösterilebileceği vurgulanmıştır. Venöz anormalliğin beyin hasar şiddeti ve beyin atrofisi ile korele olduğu (22) serebellar, motor ve beyin tutulumunun şiddeti ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (23).

Zamboni'nin çalışmaları ile desteklediği teorisi bazı araştırmacılar tarafından reddedilirken bazı araştırmacılar tarafından da desteklenmesine rağmen literatürde MS-KSSVY sıklığı değişik oranlarda saptanmıştır.

Zamboni ve ark. (24) tarafından 109 MS hastası ile 177 kişiden oluşan sağlıklı ve başka nörolojik hastalıkları olan kontrol grubunda yapılan başka bir çalışmada; tüm MS hastalarının KSSVY kriterlerini karşıladığı, kontrol grubunda hiç kimsede kriterlerin karşılanmadığı, dolayısı ile KSSVY kriterlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerlerin % 100 olduğunu belirtmiştir.

Al-Omari ve Rousan (25) tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada, 25 MS hastanın 23'ünde (%92), 25 kontrolün 6'sında (%24) IJV'de anormal bulgular bulunmuştur. KSSVY kriterlerini karşılayan hasta oranı %84 (21) olarak saptanırken kontrol grubunda hiç KSSVY saptanmadığı bildirilmektedir (21). Zamboni ve ark. MS hastalarında herhangi bir pozisyonda IJV ve VVs'de reflü oranını %70, derin serebral venlerde reflü oranını %50, IJV stenoz oranını %28 olarak bildirmiştir.

Buffalo Üniversitesi'nde Zivadinov ve ark. (26) tarafından Nisan 2009'da 289 MS hastası, 163 sağlıklı kontrol ve 26 başka nörolojik hastalığı olan kişilere kombine transkraniyal ve ekstrakraniyal venöz Doppler USG yapılarak Zamboni'nin KSSVY tanı kriterleri kullanılmış, MS hastalarının %56'sında, başka bir nörolojik hastalığı olanların %42,3'ünde, sağlıklı grubun



ise % 22,7'sinde KSSVY saptanmıştır. Bu çalışma sonuçları, Zamboni'nin sonuçları ile ters düşmüş ve venöz yetmezliğin MS'e özgün olmadığı, KSSVY'nin varlığının hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (25). Doepp ve ark. 56 MS ve 20 sağlıklı kişiye ekstra-transkraniyal DS ile ekstrakraniyal venöz yapıların debisi, valsalva ile İJV'deki kan akımı ve KSSVY kriterlerini değerlendirdikleri çalışmada; bir hasta hariç hasta ve kontrollerin tamamında İJV ve VV kan akım yönünün normal olduğunu, hiç kimsede İJV'de venöz darlık bulunmadığını, bu kişilerin hiç birinde bahsedilen kriterlerin birden fazlası saptanmadığı için venöz konjesyonun MS patogenezinde etkili olmadığı vurgulanmıştır (26).

Sundstrom ve ark. (27), 21 RRMS ve 20 sağlıklı kişide faz-kontrast MRI tekniği ile intrakraniyal kan akım ve BOS akım hızını ölçtüğü çalışmada, gruplar arasında İJV kan akımı, aquaduktal serebrospinal sıvı akımı, ya da İJV'de reflü saptanmazken sadece 21 MS hastasından 3'ünde İJV'de darlık saptanmıştır. Baracchini ve ark. (28), klinik İzole sendrom tanılı 50 hasta ve 50 sağlıklı kişiye DS ile yaptıkları çalışmada, tüm kişilerde transkraniyal venöz sonografinin normal olduğunu, fakat ekstrakraniyal venöz sonografide hastaların %52'sinde, kontrol grubunun %32'sinde anormalliler saptandığını belirtmiştir. Venöz anormallik saptanan 8 hastanın KSSVY kriterlerini karşıladığı, bunlardan yedisine SV yapıldığında 6'sında stenoz görülmesi nedeniyle MS etyopatogenezinde KSSVY'nin yeri olmadığı vurgulanmıştır.

Alikhani ve ark. (29) 21 MS ve 25 sağlıklı kişide MRI venografi yaptıklarında MS hastalarında venöz anomali oranını 23.8%, kontrol grubunda 21.4% olarak bulmuş ve Zamboni'nin hipotezine karşı görüş bildirmiştir.

Simka ve ark. (30) 331 MS hastasının dahil edildiği bir çalışmada, venöz anormallik ile MS şiddeti, tipi ve gidişatı arasında bir ilişki olmadığını, KSSVY'nin konjenital varlığını vurgulanmıştır.

Ghezzi ve ark. (31) geniş kitlelerde yapılan epidemiyolojik ve patogenetik çalışmalarda genetik ve çevresel faktörlerin MS'te altta yatan neden olduğunu ortaya konmuşken, çevresel faktörlerin yüksek riskli bölgeden düşük riskli bölgeye geçildiğinde MS üzerine etkinin değiştiği

epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmişken, nedenin sadece vasküler patogeneze ile açıklanamayacağını belirtmiştir. Zamboni tarafından ekstrakraniyal venöz yapılarıdaki akım anormalliği konusunda ileri sürülen teorinin hastalık üzerine riski ve hastalık gelişimine etkisinin metodolojik çalışmalar ile hızlı bir şekilde açıklanması, çalışmalarda MS alt tipleri, başka nörolojik hastalıklar ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması gerektiğini düşünerek teoriye pek sıcak bakmazken; Khan ve ark. (32) serebral ven trombozu, radikal boyun diseksiyonu ya da idiopatik intrakraniyal hipertansiyon gibi beynin venöz drenajını güçlü bir şekilde etkileyen olgularda MS gelişim riskinin arttığını gösteren bir kanıt olmaması nedeniyle teoriyi tamamen reddetmiştir. Simka ve ark. (33), Nisan 2010'da ekstrakraniyal DS yapılan 70 MS hastasında (49 RRMS, 5 PPMS ve 16 sekonder progresif MS) venöz yetmezlik için tanımlanan 5 kriterden en az ikisini karşılayan 63 hasta (%90) saptamış, MS ve KSSVY arasında güçlü bir ilişki olduğunu, KSSVY'ye neden olan genel patolojinin terse çevrilmiş venöz valf olduğu vurgulanmıştır.

## **2.5. KSSVY'nin tedavisi**

KSSVY hipotezi ve buna yönelik tedavilerin anlamı ve etkinliği bilimsel olarak hala kanıtlanmamıştır. Venlerin tıkanıklığının, MS'in nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu söylemek için elde yeterli veri yoktur.

Klinik olarak gerek görüldüğünde KSSVY'yi tedavi etmek için daralmış venleri açmak için endovasküler yöntemler kullanılabilir. Literatürde Zamboni'nin başlattığı KSSVY tedavisinde, darlıkların açılarak serebrospinal drenajın sağlanması için balon anjioplasti ve stent uygulamaları yapılmaktadır. Ancak bu konu ile ilgili çalışmalar, sınırlı sayıda MS hastasına uygulanabilmiştir. Zamboni, MS'in patogenezi serebrospinal venöz segmentlerde darlıkların başlattığını ve darlıkların düzeltilmesi neticesinde hastalığın durdurulabileceği hipotezinden yola çıkarak yaptığı çalışmada; KSSVY saptanan 65 MS hastasına (35 RRMS, 20 SPMS, 10 PPMS) perkütan translüminal anjioplasti yaptıktan sonra ortalama 18 aylık takiplerinde hastaların klinik durumlarında önemli düzelmeler, ataksiz hasta oranında artma, ve kontrast tutan lezyonlarda azalma, özellikle RRMS

hastalarında fiziksel ve mental kapasitelerinde iyileşme olduğunu belirtmiştir. İşlem yapılan olgularda %47 oranında restenoz izlendiği, angioplasti işleminin güvenli ve iyi tolere edilebilen bir işlem olduğu vurgulanmıştır. İşlemler sonrasında işleme bağlı komplikasyon olarak geçici baş ağrısı, girişim yerinde hematoma geliştiği, bunların kendiliğinden iyileştiği bildirilirken KSSVY ve MS bağlantısı desteklendiği takdirde hastaların immunomodülatuar tedaviyi kullanırken dahi angioplasti işleminin uygulanabileceğini belirtmiştir (34).

Ludyga ve ark. (35) CCVSI saptanan 334 MS hastasının 192'sine angioplasti, 152'sine stent uyguladıklarında % 1.2 oranında erken dönemde stentte tromboz gelişmiş, %0,3 (1 hastada) prosüdü sonrası verilen klopidogrelle bağlı olarak gastrointestinal kanama, %0,6 ( 2 hastada)'sında geçici atrial fibrilasyon, %1.2( 4 hastada)'sinde lokal kanama ve %0,6 (2 hastada) psödoanevrizma geliştiği, CCSVI'de venöz angioplastinin güvenli bir tedavi olduğu belirtilmiştir.

KSSVY saptanan 31 MS hastasına endovasküler işlem öncesi, sonrası 1. ay, 6. ay ve 12 ayda 6 dakikalık yürüme mesafesi (MWD), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (Fatigue Severity Scale: FSS) ve Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği (Modified Fatigue Impact Scale: MFIS) uygulanmıştır. 28 (%90) hastanın azigos venine, 24(%77) hastanın sol IJV'sine, 24(%77) hastanın sağ IJV'sine angioplasti uygulanmıştır. Hastaların MFIS ve FSS'lerinde işlem sonrasında önemli oranda düzelme olduğu, bir yıl boyunca hastaların iyi seyrettiği, 6 dakikalık yürüme analizinde 1. ayda önemli gelişme olduğu, KSSVY'nin MS hastalarında kronik yorgunluğa neden olduğunu, bunun endovasküler olarak tedavi edildikten sonra yorgunluklarının belirgin olarak düzeldiği bildirilmiştir (36). Venöz sisteme endovasküler girişim ile yapılan tedaviler sonrası gelişen venöz tromboz, Kolbel ve ark (37), Neglen ve ark (38), Rizvi ve ark (39) tarafından tanımlanmıştır. Angioplasti - stent yerleştirme sonucu intimal düzensizlik olduğu, buna bağlı restenoz ve trombozun gelişebileceği, bu komplikasyonların antikoagülan tedavi ile önlenebileceği vurgulanmıştır.

KSSVY saptanan 36 MS hastasının IJV'sine endovasküler olarak tek ya da çift taraflı stent takılarak anjioplasti uygulandıktan sonra 6 aylık takip neticesinde; hastaların 1., 3. ve 6. ayda EDSS, MSIS -29 (multipl skleroz yetersizlik ölçeği), Epword Uykusuzluk Ölçeği (epword sleepiness scale: ESS), Sıcağa Tahammülsüzlük Ölçeği(heat intolerance scale: HIS) ve FSS ve USG ile restenoz gelişimi değerlendirilmiştir. EDSS ve ESS'de farklılık saptanmazken, FSS ve HIS'da istatistiksel olarak önemli bir düzelme olmuş, MSIS-29 skalasında sadece 3 aylık döneme kadar gelişme izlenmiş, 6. ayda fark saptanmamış ve % 33 oranında restenoz gözlenmiştir. KSSVY'nin eşlik ettiği MS hastalarının endovasküler girişimle tedavi edilmesinin hastanın nörolojik durumunda düzelmeye neden olmadığı fakat hastanın yaşam kalite parametrelerinde gelişmelere neden olduğu belirtilmiştir (40).

Stent ve balon dilatasyon uygulanan juguler ve azigos venlerin tedavisinin güvenilirliği tam olarak bilinmemektedir. Endovasküler işlemlerinin komplikasyonları; restenoz, damar rüptürü, emboli ve stent operasyonu sonrasında kullanılan antikoagülana bağlı olarak kanama gelişmesidir. Bugüne kadar tedavi uygulanmış hastalarda restenoz oranları oldukça yüksektir (%47). Stent yöntemi hastaların antikoagülan tedavi almasını gerektirdiği için kanamaya yol açma olasılığının yanı sıra stentin gevşemesi sonucu yerinden çıkarak kalbe doğru ilerlemesi riskini de taşımaktadır. 2010 yılında KSSVY tedavisinde uygulanan stent sonrası iki kişi ölmüştür. Birinin ölüm nedeni, stent uygulaması sonrasında kullanılan antikoagülana bağlı intrakraniyal kanama iken diğerinin ölümünün internal jugular vene yerleştirilen stentin sağ ventriküle kaçması nedeniyle hastanın opere edilirken olduğu bildirilmiştir (41).

Bir çalışmada KSSVY olan 240 hastaya (126'sına tek taraflı, 131'ine bilateral IJV toplamda 257 müdahale, 208 hastaya balon anjioplasti, 26 hastaya stent) endovasküler tedavi uygulandıktan sonra 30 günlük süreçte retrospektif olarak komplikasyon değerlendirilmesi yapılmıştır. Oluşan komplikasyonlar şunlardır: Stent uygulanan 26 hastanın 9'unda, balon anjioplasti yapılan 208 hastanın 9'unda olmak üzere toplam 18 hastada restenoz *gelişmiştir*. Minor komplikasyon olarak kontrast allerjisi %2.7 (7/257),

geçici baş ağrısı(<30 gün) %8,2 (21/257), inatçı baş ağrısı (>30 gün ) 15.2% (39/257), göz ağrısı 0.4% (1/257), girişim yerinde hematoma 0.8% (2/257), tromboz 10.1% (26/257), kardiyak aritmi %1.2 (3/257) belirtilirken majör komplikasyonlar olarak venöz tromboz (<30 gün) %1,2 (3/257) ve kardiyomiyopati %0,4 (1/257) belirtilmiştir. Endovasküler tedavinin güvenli olduğu, majör komplikasyon riskinin %1,6 olduğu (3 tromboz, 1 ciddi aritmi), işlem sırasında kardiyak monitorizasyon gerektiği, işlem sonrası akut venöz tromboz açısından USG ile kontrol edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Balon anjioplasti işlemi sonrası hastalara medikal tedavi olarak 6 ay boyunca 325 mg/gün aspirin sonrasında 81 mg/gün olarak devam edilmiştir. Stent uygulanan gruba ise 6 ay boyunca verilen klopidogrel 75 mg/gün tedavisinin sonrasında 81 mg/gün aspirin ile değiştirilmesi gerektiği önerilmiştir (42).

KSSVY'nin tedavi yöntemlerinin risk ve yararları uygun kontrollü klinik çalışmalarla tam olarak ortaya konmamıştır. Uluslararası Multipl Skleroz Federasyonu (MSIF) kuvvetli destekleyici veriler üretilmeden ve üretilene kadar, tedavinin riskleri tam olarak belirlenene kadar, klinik bir çalışma dışında, mevcut problemi düzeltmeye yönelik mekanik girişimler önermemektedir. Neticede çalışma sonucu verileri dikkatli bir biçimde yorumlanmalıdır. MSli hastalara uygulanan balon dilatasyonunun daha fazla deneysel çalışmalara ihtiyacı olduğunu vurgulamaktadır.

Vasküler teori olarak da bilinen ve son zamanlarda nöroloji dünyasında bölünmeye neden olan KSSVY'nin, uzun yıllardır MS etyopatogenezinde etkili olduğu düşünülen otoimmün teoriyi toptan yadsıması nedeni ile ciddi tartışmalar başlatmıştır. Bu konu henüz güncelliğini korumakta, birçok merkezde çalışmalar yürütülmekle birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalar neticesinde karşıt görüşlerde bildirilmektedir. MS hastalarında varlığı saptanmaya yönelik yapılacak yeni çalışmalar bu konudaki verileri arttıracak ve belki de önemli bir özüllülük nedeni olan MS etiolojisine ışık tutarak MS tedavisinde bir umut olacaktır. Çalışmamızda DS, kraniyal MRV ve SV ile MS hastalarında KSSVY'nin varlığının tespiti, ekstrakraniyal-intrakraniyal venöz yapıların yapısal-fonksiyonel açıdan incelenmesi, sağlıklı kişilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda Haziran–Ekim 2011 tarihleri arasında, McDonald kriterlerine göre tanı konmuş ve MS Polikliniği'nde takipli 25 RRMS hastası ile 20 sağlıklı gönüllü alındı.

Hasta grup, 18-65 yaş aralığında, EDSS'si 0-5,5 arası olan, son MS atağını 30 gün ve öncesinde geçirmiş olan, başka nörodejeneratif hastalığı, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmayan, geçirilmiş venöz sinüs trombozu veya idyopatik intrakranial hipertansiyon, alkol kullanımı ve kafa travması öyküsü olmayan gönüllü kişilerden oluşmaktaydı.

Sağlıklı kontrol gruba herhangi bir sağlık problemi olmayan hastane çalışanlarından gönüllü olan kişiler dahil edildi.

Tüm hastaların fiziksel ve nörolojik muayene yapıp, EDSS skoru hesaplandı. RRMS'i olan 25 gönüllü hastaya Radyoloji Anabilim Dalı tarafından kranial MRV, transkraniyal–ekstrakraniyal venöz DS ve ekstrakraniyal SV yapıldı. 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubuna ise kranial MRV ile transkraniyal–ekstrakraniyal venöz DS yapıldı.

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nca onaylandı (Onam tarihi: 8 Eylül 2011 Karar no: 2011-4/3)

### **Doppler Sonografi Değerlendirme:**

Aplio Toshiba (Tokyo, Japonya) Renkli Doppler USG kullanıldı. İncelemeler tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna aynı nöroradyolog tarafından 7-11 hz lineer prob ile olgular supin pozisyonda, baş kontrolateral çevrilmiş durumda iken yapıldı. Yatar pozisyonda internal juguler venin en geniş olduğu yerden çap, debi ölçüldü. IJV, vertebral venler, derin serebral venlerde reflü bakılıp B mod ile anulus, web, septa, flap ya da stenoz varlığı araştırıldı. Valsalva sırasında ve spontan solunum sırasında en az 0,08 sn'lik geriye kan akımı varlığı, reflü pozitif olarak kabul edildi.

## Kraniyal MRV değerlendirilmesi:

Kraniyal MR venografi 3 Tesla Achieva TX MR cihazında ( Philips Healthcare; Netherlands) ve 32-kanal faz-array koil sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Hem hasta hem sağlıklı kişilerin intrakraniyal venöz yapıları aynı nöroradyolog tarafından değerlendirildi: İntrakraniyal venler; yüzeysel serebral venlerden superior sagittal sinüs (SSS), kavernöz sinüs (CS), inferior petrozal sinüs (IPS); santral ve nükleer bölgelerin derin venlerinden septal ven, superior talamostriat ven, internal serebral ven (ICV), büyük serebral ven (Galen veni), inferior sagittal sinüs (ISS), Bazal ven (Rosenthal: RV), sinüs rektus, transvers sinüs (TS), sigmoid sinüs (SS), SAV( süperfisial anostomotik venler), IJV, fasiyal ve paraspinal venler incelenip sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldı.

### İntrakraniyal venler

1. Aksial imajlarda internal juguler vene (IJV) yönelik aşağıdaki şekilde gradeleme yapıldı.



2. İntrakraniyal /ekstrakraniyal venöz yapılar
  - a. Aplazi
  - b. Hipoplazi
  - c. Stenoz (%50 <)
  - d. Oklüzyon
3. Transvers/Sigmoid/IJV çap farklılıkları için (sağ/sol karşılaştırmalı olarak) gradeleme yapıldı.
  - a. Grade 0 %0-25
  - b. Grade I %25-50
  - c. Grade II %50-75
  - d. Grade III %75-99
  - e. Grade IV Oklüzyon

4. Yüzeyel (SSS, ISS) ve derin venöz yapılar (SS, Galen ven, derin internal serebral ven, septal ve talomo-sitriat ile Rozenhal Bazal ven) morfolojik açıdan değerlendirildi.

a. Bazal ven için tiplendirme

A: Kesintisiz (BVR; derin serebral venle ilerler ve GV içine drene)

B: Kesintili (Anterior kısmı unkal vene, posterioru GV içine drene)

C: Primitif (GV dışı venlere drene (perimezensefalik venler süperior petrozal sinüse, ya da BVR direkt Transvers ve ya SS içine drene)

5. Süperfisiyal anastomotik venler (trolard, labbe ve süperfisiyal silviyan grup) 4 tip altında sınıflandırıldı.( Ek-2 Şekil-13 )

Tip 1(A): Her üç anastomotik ven var fakat labbe ve trolard venler dominant

Tip 2(B): Her üç anastomotik ven var fakat trolard ve süperfisiyal silviyan ven dominant

Tip 3 (C): Süperfisiyal silviyan ven dominant

Tip 4 (D): Süperfisiyal silviyan ve labbe veni dominant

### **Selektif ekstrakraniyal venografi (SV):**

Tüm hastalara anjiyografik ünite de lokal anestezi altında kateter venografi işlemi gerçekleştirildi. Görüntüleme, bi-plan flat panel detektör sabit dijital anjiyografik sistemi kullanılarak yapıldı (AXIOM Artis; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). İşlem sırasında nabız sayısı, kan basıncı, elektrokardiyogram ve arteriyel oksijen saturasyon değerleri monitörize edildi. Tüm olgularda giriş yeri olarak femoral venöz taraf kullanıldı. 5F venöz introducer yerleştirildikten sonra, 0.035 inç kılavuz tel (Angle Glidewire; Terumo, Tokyo, Japonya) 5F anjiyografik kateter (Angle Glidecath veya Kobra 2, Terumo) içerisinden önce IJV'ye ilerletildi. Kateter ucu sigmoid sinüsün hemen altına yerleştirilerek her bir IJV'nin dört ayrı yönde venogramları elde



olundu. Daha sonra azigos venöz sisteme girilerek oblik projeksiyonlarda imajlar elde edildi. İşlem sırasında kontrast madde, her projeksiyon için otomatik enjektörle 3ml hızla, 12 cc non iyonik kontrast madde (Visipaque 320 mgI/mL) verilerek elde edildi. Venografi tamamlandıktan sonra introducer çıkartıldı ve giriş yeri hemostazı manuel olarak sağlandı. Olguların hiçbirinde komplikasyon gelişmedi.

Selektif venografi, aynı gişişimsel nöroradyolog tarafından uygulandı ve sonuçları değerlendirildi. Hakyemez B. tarafından IJV ve azigos ven morfolojisi ve kollateral dolaşımı baz alınarak ekstrakraniyal venlerde literatüre katkı sağlayacağını düşündüğümüz yeni bir gradleme sistemi oluşturuldu. Şematik olarak gösterilmesi Ek-2 de yer almaktadır.

1. IJV: morfolojik görünüm ve stenoz oranları ile birlikte kolleteral dolaşımı göz önüne alınmıştır

#### **Morfolojik ve stenoz ( Ek- 2 şekil-11 )**

Grade 0: Düzgün ya da predilate IJV + orijin düzeyi <%50 stenoz

Grade I: Düzgün ya da predilate IJV + orijin düzeyi %50-75 stenoz

Grade II: Düzgün ya da predilate IJV + orijin düzeyi >%75 (kalem ucu) stenoz

Grade III: Düzgün IJV + orijin dışında stenoz (membran, septum, SKM bası)

Grade IV: Düzensiz ve ince IJV + multi segmenter stenozlar

Grade V: IJV izlenmiyor

#### **Kolleteral dolaşım (Ek-2 şekil- 12**

A: Hafif (1-2 adet kolleteral venöz yapı)

B: Orta (3 ve daha çok kolleteral venöz yapı)

C:Şiddetli (çok sayıda, düzensiz ve “saç örgüsü” benzeri kolleteraller)

2. Azigos ven morfolojik görünümü (anomali) ve stenoz oranları göz önüne alınmıştır.

#### **Stenoz oranları**

Grade 0: Stenoz yok

Grade I: Stenoz <%25

Grade II: Stenoz %25-50

Grade III: Stenoz %50-75

Grade IV: Stenoz >%75

**Morfolojik görünüm (anomali)**

Membran, septum, twisting, anulus

**İstatistiksel değerlendirme:**

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 for Windows (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Sürekli değer alan değişkenler, ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucunda göre gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, verilerin dağılım yapısına Mann Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. Kategorik değer alan değişkenler, sayı ve yüzde ile birlikte verilmiş olup gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi, Yates'in düzeltilmiş ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş olup Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Çalışmada  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 25 RRMS hastasının ve 20 sağlıklı kişinin gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo-2’de gösterilmiştir.

**Tablo-2:** Hasta ve kontrollerin yaş ve cinsiyet dağılımı

		Hasta (n=25)	Kontrol (n=20)
Yaş (medyan)		35 (23-51)	29,5 (22-40)
Cinsiyet	Kadın n(%)	19(76)	12(60)
	Erkek n(%)	6(24)	8(40)

Hastaların ortalama atak sayısı 8(2-15) idi. Hastaların 8 (%32)’inde serebral yerleşimli lezyon varken 17 (%68)’sinde hem serebral hem de spinal lezyon var idi. Ortalama hastalık süresi 72 ay (12-312 ay), ortalama EDSS skoru 1,98 (0-4,5) idi.

Transkraniyal venöz DS tüm hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde normal saptandı. Her iki grupta da intrakraniyal venlerde reflü izlenmedi. Hem hasta hem de sağlıklı grupta ekstrakraniyal DS ile IJV’de anulus, web ya da stenoz izlenmedi.

Sağ IJV’de sadece hasta grupta 10 (%40) hastada reflü saptandı. Sol IJV’de reflü, 15 hastada (%60) ve 2 sağlıklı (%10) kişide saptandı. Beş hastada USG’de her iki jugular vende de reflü saptanmadı. Hastaların USG ile IJV’de reflü görülme oranı %80 idi.

Hastalarda USG ile sağ ve sol IJV’de reflü varlığı, kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ ).

Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol IJV’de reflü varlığı açısından karşılaştırılmasında hem sağ hem de sol IJV’de reflü hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda saptandı ( $P=0,001$ ). ( Tablo-3)

Sağlıklı grupta sadece iki kişide reflü saptandığından sağ ve sol IJV'de reflü varlığı açısından karşılaştırma yapılamadı.

**Tablo-3:** Hasta ve kontrol gruplarının USG ile sağ ve sol IJV reflü varlığının karşılaştırılması

	Sağ IJV reflü n(%)	Sol IJV reflü n(%)	P
Hasta(n=25) %	10(40)	15(60)	0,442
Kontrol(n=20)%	0(0)	2(10)	----
P*	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	

\*: İstatistiksel açıdan anlamlı

Hasta ve sağlıklı kontrollerin USG ile IJV çap ve debilerinin karşılaştırılmasında, sadece hastaların sağ IJV debileri sağlıklılardan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek idi ( **P=0,031** ). (Tablo-4)

**Tablo-4:** Hasta ve kontrollerin IJV'nin sağ-sol çap ve debi karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	P
Sağ IJV çap median (min-mak)	12(5-16)	11(7-17)	0,197
Sol IJV çap median (min-mak)	10(6-14)	9(4-15)	0,678
Sağ IJV debi median (min-mak)	900(270-2660)	550(140-1320)	<b>0,031*</b>
Sol IJV debi median (min-mak)	560(110-1790)	690(150-1850)	0,465
Cinsiyet (E/K) çap	8/12	6/19	0,408

\*: İstatistiksel açıdan anlamlı

**Tablo-5:** Hastaların IJV'nin reflü, çap ve debilerinin-cinsiyet, hastalık yaşı, lezyon yeri, atak sayısı, EDSS'leri ile karşılaştırılması

Hasta	Sağ IJV reflü	Sol IJV reflü	Sağ IJV debi	Sol IJV debi	Sağ IJV çap	Sol IJV çap
EDSS	P=0,129	P=0,935	P=0,416	P=0,711	P=0,195	P=0,561
Atak sayısı	P=0,605	P=0,935	P=0,911	P =0,626	P=0,275	P=0,675
Lezyon yeri	P=0,667	P=1,000	P=0,344	P=0,842	P=0,406	P=1,000
Hastalık yaşı	P= 0,531	P=0,807	P=0,976	P=0,533	P=0,106	P=0,146
Cinsiyet	P=1,000	P=1,000	P=0,926	P=0,733	P=0,780	P=0,437

Hastalar arasında USG'de IJV'nin reflü varlığı, çap ve debi ile cinsiyet, hastalık yaşı, lezyon yeri, atak sayısı ve EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Kraniyal MRV ile intrakraniyal venöz yapıların morfolojik değerlendirilmesinde SSS, SS galen, ICV, talamostrial, septal, CS'ler hem hasta hem de kontrol grubunda normal idi. Diğer venöz yapılar açısından da hasta ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo-6:** Kraniyal MR venografi ile hasta ve kontrollerin intrakraniyal venöz yapıların karşılaştırılması

		Kontrol (n=20)	Hastalar (n=25)	P
ISS (n(%))		7(35)	9(36)	1,000
Rosenthal	R-A	13(65)	16(64)	0,807
	R-B	6(30)	5(20)	0,500
	R-C	1(5)	4(16)	0,362
	L-A	12(60)	13(52)	0,814
	L-B	6(30)	8(32)	0,856
	L- C	2(10)	4(16)	0,678
TS	R 2	1(5)	1(4)	1,000
	R3	2(10)	0(0)	0,191
	L1	1(5)	5(20)	0,204
	L3	1(5)	1(4)	1,000
	L4	3(15)	3(12)	1,000
SIGMOİD	R2	1(5)	0(0)	0,444
	L1	6(30)	3(12)	0,157
	L2	0(0)	2(8)	0,494
	L4	0(0)	1(4)	1,000
SAV	R1	17(85)	15(60)	0,131
	R2	1(5)	4(16)	0,362
	R3	0(0)	2(8)	0,494
	R4	2(10)	4(16)	0,678
	L1	11(55)	16(64)	0,730
	L2	3(15)	2(8)	0,642
	L3	0(0)	1(4)	1,000
	L4	6(30)	6(24)	0,909
IPS	R	3(15)	0(0)	0,080
	L	2(10)	2(8)	0,100
FASIAL	R	1(5)	0(0)	0,444
	L	0(0)	2(8)	0,495
PARASPİNAL	1	9(45)	16(64)	0,330
	2	3(15)	5(20)	0,715
	3	1(5)	2(8)	1,000

Selektif venografi sonuçlarına göre venöz yapılarda %50 ve üzeri stenoz varlığı patolojik olarak kabul edilmiştir. Buna göre sağ IJV'de 18 (%72); sol IJV'de 19 (%76) hastada stenoz saptandı. Azigos vende 3 (%12) hastada stenoz saptandı. Hastaların %60 da sağ IJV de, %48 inde sol IJV de ve %16 sında ise azigos vende %75 üzerinde ciddi darlık izlendi.

**Tablo-7:** Selektif venografide MS hastalarının ekstrakraniyal venöz yapılarının stenoz açısından gradeleme dağılımı

Grade	Normal	1	2	3	4
SAĞ_IJV_STENOZ (n/%)	7(28)	3(12)	13(52)	1(4)	1(4)
SOL_IJV_STENOZ (n/%)	6(24)	7(28)	8(32)	1(4)	3(12)
AZİYGOS_STENOZ	12((48)	9(36)	1(4)	3(12)	0(0)

**Tablo-8:** Selektif venografide MS hastalarının İJV'de kollateral dolaşım açısından dağılımı

Grade	A	B	C
SAĞ_IJV_KOLLATERAL (n/%)	7(28)	2(8)	2(8)
SOL_IJV_KOLLATERAL (n/%)	8(16)	5(20)	4(16)

Hastaların 11 (%44)'inde azigos vende septum, membran ve twist saptanmıştır.

**Tablo-9:** MS hastalarının SV'de azigos vende saptanan anomali açısından değerlendirilmesi

Azigos	Normal	Septum	Membran	Twist
n=25(%)	14(56)	6(24)	3(12)	2(8)

Selektif venografide saptanan İJV ve/veya azigos vende stenoz ve kollateral dolaşımın USG'de İJV reflü, debi, çapı ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

**Tablo-10:** MS hastalarının SV’de saptanan stenoz ve kollateral dolaşımın USG’de IJV reflü, debi, çapı ile karşılaştırılması

	Sağ IJV reflü	Sol IJV reflü
sağ_ijv_stenoz	P=1,000	P=0,378
sağ_ijv_kollateral (n/%)	P=1,000	P=0,626
sol_ijv_stenoz (n/%)	P=0,653	P=1,000
sol_ijv_kollateral (n/%)	P=0,229	P=0,229
azigos stenoz	P=0,428	P=1,000
azigos anomali	P=1,000	P=0,697

Hastaların IJV’lerinde %50 ve üzerinde stenoz varlığı patolojik kabul edildiğinde hastaların %72’sinde sağ IJV, %76’sında sol IJV’de stenoz saptandı. Azigos vende stenoz hastaların %16 (3 hastada %50’nin üzerinde darlık vardı)’sinde saptanırken, azigos vende anomali hastaların %44’ünde bulundu. Anjiyografide saptanan stenoz ve USG’de saptanan reflü birlikte ele alındığında Zamboni’nin 5 parametresinden 2’si karşılandığı için çalışmamızda MS hastalarında KSSVY görülme oranı %76 (19/25) idi.

KSSVY saptadığımız MS hastalarını Zamboni’nin tanımladığı KSSVY alt tiplerine göre ayırdığımızda %8 (n=2)’inde tip A, %16 (n=4)’sında tip B, %52 (n=13)’sinde tip C KSSVY vardı.

Selektif venografide saptanan IJV-azigos vende darlık ve kollateral dolaşım varlığı ile USG’de ölçülen IJV’nin debi ve çapının ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.



**Tablo-11:** Hastalarının SV sonuçlarının USG'de IJV'nin debi ve çapı ile karşılaştırılması

		Sağ usg debi median (min- mak)	Sol USG debi median (min- mak)	Sağ usg çap median (min- mak)	Sol usg çap median (min- mak)
Sağ_ijv_stenoz	Var n=18	925(270-2660)	600(110-1370)	12(5-16)	10(6-14)
	Yok n=7	840(440-1350)	530(170-1790)	10(6-15)	10(7-14)
	P	P=0,458	P=0,883	P=0,976	P=0,836
sol_ijv_stenoz	Var n=19	900(270-2280)	640(110-1530)	12(5-16)	11(6-14)
	Yok n=6	930(450-2660)	440(170-1790)	11,5(6-15)	9,5(7-14)
	P	P=0,642	P=0,926	P=0,642	P=0,642
Azigos v. stenoz	Var n=13	900(270-2660)	770(110-1790)	12(5-16)	11(6-14)
	yok n=12	920(440-2280)	530(170-1530)	12(6-15)	9(7-13)
	P	P=0,728	P=0,538	P=0,270	P=0,611
Azigos v. anomali	Var n=11	900(280-2660)	770(110-1790)	12(5-15)	9(6-14)
	yok n=14	920(270-2280)	560(170-1530)	12(6-16)	11(7-14)
	P	P=0,767	P=0,536	P=0,434	P=0,501

\*: istatistiksel olarak anlamlı

Selektif venografide saptanan IJV ve/veya azigosta stenoz ve kollateral dolaşım varlığının hastaların atak sayısı, lezyon yerleşimi, cinsiyet, hastalık yaşı ile karşılaştırılmasında sadece hastalık yaşı ile sol IJV'de stenoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı.

**Tablo-12:** Hastaların SV sonuçlarının hastaların atak sayısı, lezyon yerleşimi, cinsiyet, hastalık yaşı ile karşılaştırılması

Hasta	Sağ iJV stenoz	Sağ iJV kollateral	Sol iJV stenoz	Sol iJV kollateral	azigos v stenoz	azigos v anomali
EDSS	P=0,029	P=1,000	P=0,555	P=0,677	P=0,503	P=0,434
Atak sayısı	P=0,244	P=0,642	P=0,828	P=0,978	P=0,979	P=0,767
Lezyon yeri	P=P=0,640	P=0,618	P=0,274	P=0,637	P=0,387	P=0,496
Hastalık yaşı	P=0,534	P=0,113	P=0,025*	P=0,229	P=0,894	P=0,536
Cinsiyet	P=0,637	P=0,234	P=0,547	P=0,626	P=0,637	P=0,548

\*: istatistiksel olarak anlamlı

SV'de saptanan IJV ve/veya azigos vende stenoz ve kollateral dolaşım ve anomali varlığının hastaların EDSS, hastalık yaşı ve atak sayısı ile karşılaştırılmasında; bahsedilen anomali varlığı ile EDSS ve atak sayısı arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmazken sol IJV'de stenoz varlığı ile hastalık yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (P=0,025 p<0.05).

**Tablo-13:** Hastaların SV sonuçlarının EDSS, atak sayısı ve hastalık yaşı ilişkisinin değerlendirilmesi

		EDSS medyan(min-mak)	Atak sayısı medyan (min-mak)	Hastalık yaşı medyan (min-mak)
Sağ_ijv_stenoz	Var n=18	2,7(0-4,5)	3,5(2-15)	78(12-312)
	Yok n=7	1,5(0-2,00)	2(2-7)	60(24-120)
	P	P=0,029	P=0,244	P=0,534
sol_ijv_stenoz	Var n=19	1,5(0-4,5)	3(2-15)	96(12-312)
	Yok n=6	1,7(0-3,00)	3,5(2-5)	39(20-72)
	P	P=0,555	P=0,828	P=0,025*
Azigosv- stenozu v.	Var n= 13	2(0-4,5)	3(2-15)	72(12-312)
	Yok n=12	1,5(0-4,0)	3(2-12)	72(24-240)
	P	P=0,503	P=0,979	P=0,894
Azigos v. Anom alisi	Var n= 11	2,5(0-4,00)	4(2-8)	72(12-312)
	Yok n=14	1,5(0-4,5)	2,5(2-15)	66(22-240)
	P	P=0,434	P=0,767	P=0,536

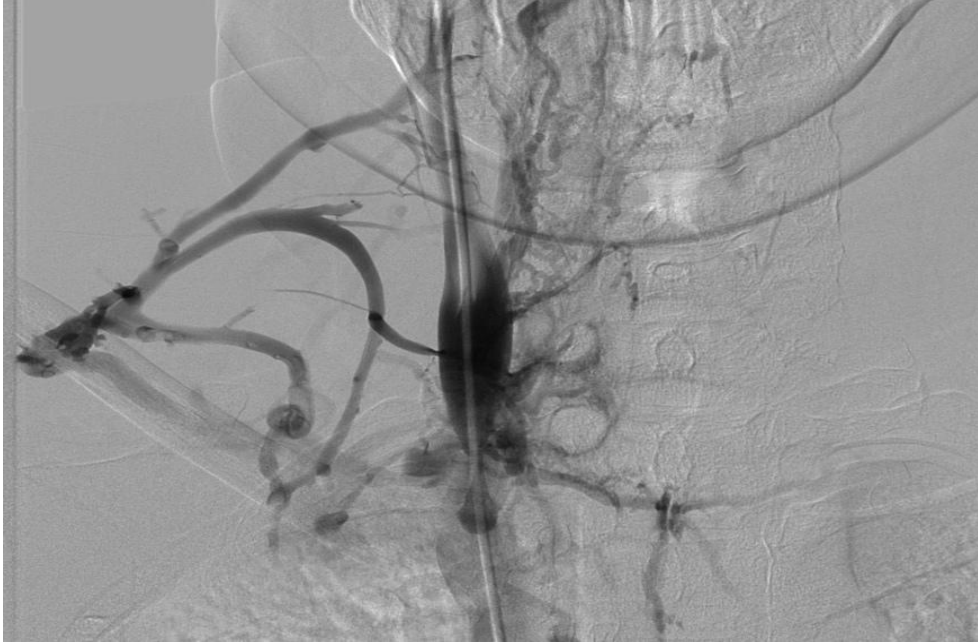
\*:istatistiksel olarak anlamlı

Kranial venöz yapılar ile selektif venografi sonuçları, hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle karşılaştırılmadı. Yine hasta sayısı yetersiz olması nedeniyle USG sonuçları ile intrakranial venöz yapılar da karşılaştırılmadı.

**Selektif venografi görüntüleme örnekleri :**



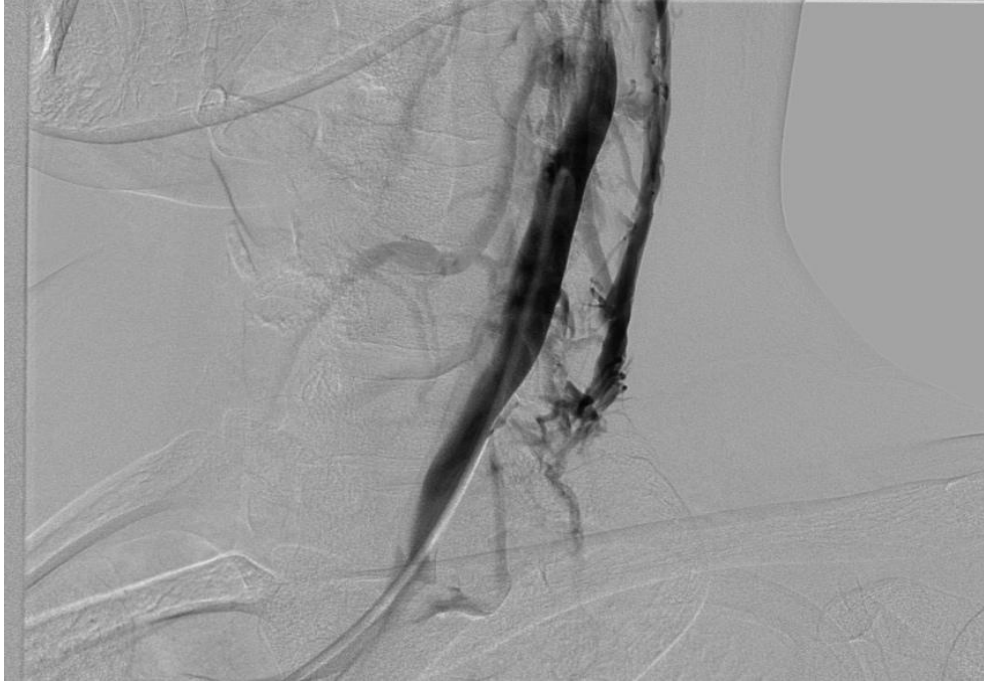
**Şekil-2:** Sol IJV Grade-IA kollateral



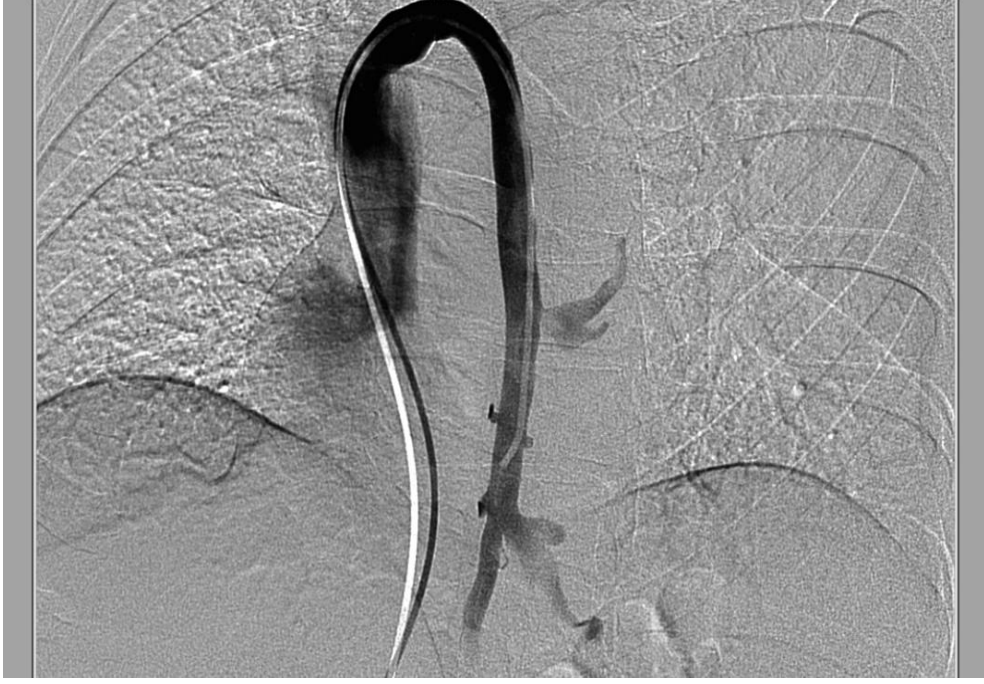
**Şekil-3** Sağ IJV Grade-II C kollateral



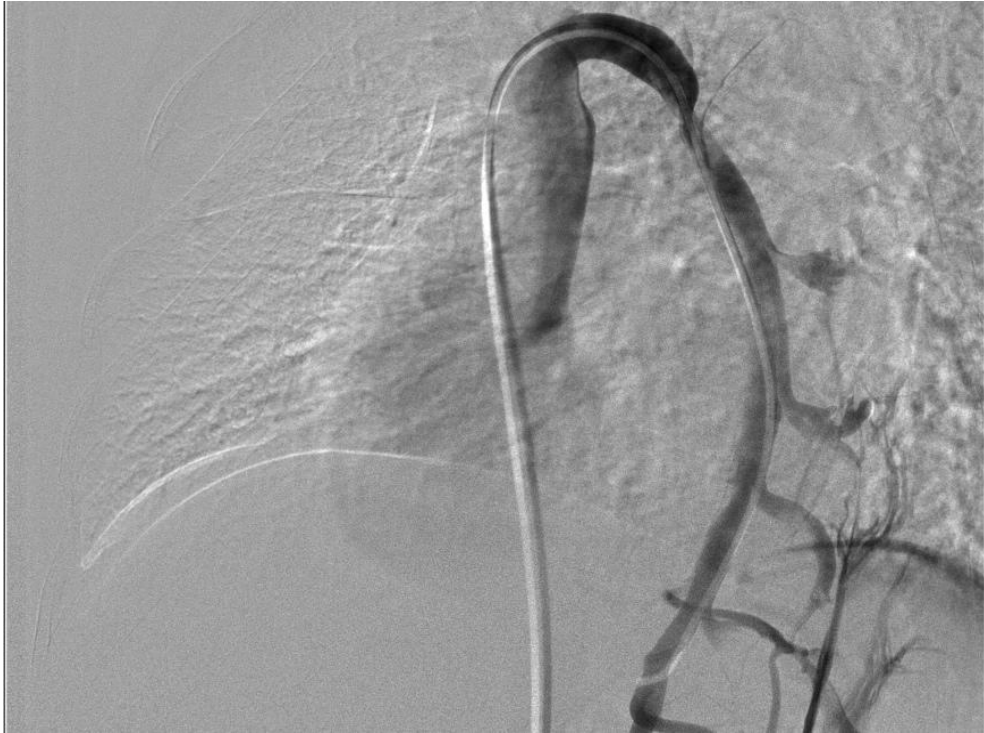
**Şekil-4:** Sağ IJV Grade-IV B kollateral



**Şekil-5:** Sol IJV Grade-IV C kollateral



**Şekil-6:** Normal azigos ven



**Şekil-7:** Azigos v. twisting grade-III darlık



**Şekil-8:** Azigoz vende membran

## TARTIŞMA VE SONUÇ

MS, MSS'nin inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis ile karakterize ak madde etkilenmesinin ön planda olduğu, korteks ve derin gri maddenin de etkilendiği fokal demiyelinize plak varlığı ile karakterize kronik bir hastalıktır (1). MS'te kabul gören otoimmün teoriye karşı son zamanlarda MS hastalarında sık görüldüğü düşünülen IJV ve/veya azigos venlerde stenoz ya da diğer anormallik nedeniyle serebrospinal venöz drenajın bozulmasının beyin hasarına, MS gelişimine ve progresyonuna neden olduğu, bu anormalliklerin anjiyografik yöntemler kullanılarak açılması ile hastalığın ilerlemesinin durdurulabileceği iddia edilmektedir (8).

Literatürde KSSVY varlığını göstermek için birçok nörogörüntüleme kullanılmış olmasına rağmen hangi yöntemin (Doppler sonografi, MRI venografi ya da selektif venografinin) daha iyi olduğu konusunda henüz ortak bir görüş oluşmamıştır. Zamboni ve ark., transkraniyal ve ekstrakraniyal USG kullanarak oluşturulan 5 hemodinamik parametre ile KSSVY tanısı koymanın kontrol grubundan %100 duyarlılık ve özgüllük ile ayrımının yapılabileceğini iddia etmiştir. Zamboni ve ark. (8) DS'nin, intralüminal yapısal ve fonksiyonel anomaliyi saptamada daha duyarlı olduğunu belirtirken, Hojnacki ve ark. (17) da kollateralleri ve stenoz düzeyini göstermede venöz MR anjiografinin daha iyi olduğu fakat duyarlılık ve özgüllüğünün belirlenmemiş olduğu vurgulanmıştır. Zamboni ve ark. (8) anormal stenotik lezyonu göstermek için SV'nin altın standart yöntem olduğunu vurgulamıştır.

Dolic ve ark. (43) MS hastalarında, MS alt tiplerinde ve sağlıklı kontrol grubunda KSSVY gösterme konusunda DS ve MRV'nin göreceli olarak yüksek özgüllüğe sahip olmalarına rağmen düşük duyarlılığa sahip olduğunu belirtmiştir. MS hastalarında USG'de saptanan bulguların MR venografide bulunan anormallikler ile kombine edilmesi durumunda tanı özgüllüğü %90'lara çıkacaktır (43). USG, MS hastalarında KSSVY tanısı koymada %100 özgül iken IJV'de darlık konusunda MRV ile USG karşılaştırıldığında MRV'nin daha duyarlı olduğu, darlık %80 üzerine çıktıktan

sonra USG'de hemodinamik etkilerinin saptanabildiği sonucuna varılmıştır (44).

Çalışmaların çoğunluğunun girişimsel işlemleri içermemesi ve duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olduğu için DS kullanılarak yapılması nedeni ile çalışmamızda DS kullanıldı. Literatürde intrakraniyal venöz yapıların morfolojisine çok fazla değinilmediği için intrakraniyal venöz yapılar kranial MRV kullanılarak değerlendirildi. Hasta ve sağlıklı grubun karşılaştırılması DS ve kranial MRV ile yapıldı. Hasta grubunu daha ayrıntılı değerlendirmek amacıyla literatürde altın standart olduğu kabul edilen SV tercih edildi. Çalışmamızda Doppler USG'de IJV'de stenoz ve kollateral, anulus, web, twist, membran gibi anomaliler gösterilememesine karşın SV yapıldığında hastalarda bu venöz anormalliklerden bir kısmını saptadık. Hastalarımızda SV işlemi sırasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. MS hastalarında KSSVY varlığını taramada, DS'nin kullanılabileceği, bir patoloji saptanması halinde SV ile bunun doğrulanması gerektiği, SV'nin güvenli ve duyarlılığı yüksek bir yöntem olduğu kanaatindeyiz.

Zamboni ve ark (45) MS hastaların da herhangi bir pozisyonda DCV'lerde reflü oranını %50, IJV ve/veya VVs'de reflü oranını %70, IJV stenoz oranını USG ile %28 olarak belirtmiştir.

Al-Omari ve Rousan (28) tarafından 25 hastanın 23'ünde (%92) internal jugular vende anormal bulgular bulunmuştur (21). Baracchini ve ark. klinik izole sendromlu 50 kişiye ve 50 sağlıklı kişiye DS yaptıklarında, herkeste transkraniyal venöz sonografinin normal olduğunu, fakat ekstrakraniyal renkli venöz sonografi ile hastaların %52'sinde, kontrol grubunun %32'sinde anormalliler saptandığını belirtmişlerdir. Sundstrom ve ark. (27) 21 RRMS ve 20 sağlıklı kişide faz-kontrast MR ile yaptıkları çalışmada, IJV'de reflü saptamadıklarını, sadece 21 MS hastasından 3 tanesinde IJV'de darlık saptadıklarını belirtmişlerdir.

Doppler USG ile 181 MS hastası ve 50 sağlıklı kişide IJV ve VV kan akımı ve morfolojisi değerlendirildiğinde, hastaların %82 (148/181)'sinde kontrol grubunun ise %14 (7/50)'ünde ekstrakraniyal jugular vende patolojik değişiklik saptanmıştır. Hasta grupta IJVs ve/veya VVS'de reflü varlığı % 54,



darlık varlığı % 54, IJV'nin tamamen tıkalı olduğu olgu oranı % 10, postüral değişiklik ile anormal serebral kan akımı olan olgu oranı % 25 olarak belirtilmiştir. Doppler USG hem kolay ulaşılabilir olması hem de yüksek duyarılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle CCSVI patogenezinde ön tarama amaçlı kullanılabilceği vurgulanmıştır (46).

Kanada ve İtalya'da 6 merkezde 710 MS hastasının katılımı ile venöz USG kullanılarak yapılan çalışmada Zamboni prosedürüne göre IJVs ve VVs reflü oranı %75, DCV reflü oranı %45, IJV'de venöz anormallik (stenoz, anulus septum ) oranı %80 olarak bildirilmiştir ( 20).

Çalışmamızda intrakraniyal ve ekstrakraniyal venlere baktığımızda; transkraniyal venöz DS tüm hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde normal saptandı. Her iki grupta intrakraniyal venlerde reflü izlenmedi. Hem hasta hem de sağlıklı grupta ekstrakraniyal DS'de IJV de anulus web ya da stenoz izlenmedi. Sağ IJV'de sadece hasta grupta, hastaların %40'ında reflü saptandı. Sağlıklı kontrollerde sol IJV'de reflü oranı %10, hasta grupta %60 idi. MS hastalarında sağ ve/veya sol IJV'de reflü varlığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi. Hastalarda USG ile IJV'de reflü varlığı %80 idi. Hastaların sağ ile sol IJV'deki reflü varlığının karşılaştırılmasından istatistiksel olarak anlamlılık elde edilmedi.

USG ile KSSVY varlığını saptarken değişik sonuçlar bildirilmektedir. USG ile IJV'de tıkanma nedeni olan bir lezyon gösterilmesi MS hastalarında %62-100 arasında bildirilirken kontrol grubunda % 0-25, başka merkezlerde ise tıkanıklık saptanmadığı ya da düşük oranda (%16-52) saptandığı bildirilmiştir (47). Bu değişkenliğin sebebi, çoğu çalışmada USG'de reflünün baz alınması, faz kontrast MRV ile de reflünün tespit edilmesi, USG'de farklı teknik ve cihazın kullanılması, USG'nin yapan kişiye (eğitim, tecrübe) bağlı bir tetkik olmasından ya da kullanılan kriterlerden kaynaklanmaktadır. Merkezler arası sonuçların doğrulanmasını sağlamak için standart bir metod ve kriterlerden oluşan protokollerin oluşturulması gerekmektedir.

Doepp ve arkadaşları (26) 56 MS ve 20 sağlıklı kişiye transkraniyal ve ekstrakraniyal sonografi ile ekstrakraniyal venöz yapıların otururken ve yatarken debileri incelediğinde, otururken MS hastalarında debinin kontrol

grubundan daha yüksek olduğu, yatar konumda ise her iki grupta anlamlı fark saptamadıklarını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda çap açısından hasta ve sağlıklı kontrol grubu arası istatistiksel olarak farklılık yokken, debi açısından hastaların sadece sağ IJV debileri sağlıklılardan istatistiksel olarak yüksek idi. Literatürde USG'de IJV'nin çap ve debisinin ele alındığı başka çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MS hastalarında sadece sağ IJV'de debiyi yüksek bulmamıza rağmen USG'de IJV'nin çap ve debisine bakılmasının KSSVY tanısı ya da venöz hemodinamik bozukluklar konusunda bugünkü veriler dahilinde yol göstermediği kanaatindeyiz.

Hojnacki ve ark. (17) sağlıklı grupta DS, 2D-Time-Of-Flight venografi (TOF) ve 3D-Time Resolved Imaging of Contrast Kinetics angiografi (TRICKS), hasta gruba ilave olarak SV de yaptıkları çalışmalarında; MS hastalarının hepsinde, sağlıklı kişilerden birinde KSSVY saptanmış ve SV ile doğrulanmıştır. MRV sonuçları, SV ve DS ile karşılaştırıldığında; SV'nin MS hastalarında KSSVY tanısı için altın standart olduğu; MRV ile MS hastalarında KSSVY tanısı koymanın bazı kısıtlılıklarının olduğu; DS veya SV ile doğrulanması gerektiği kanaatine varmışlardır.

Literatürde venöz anormalliklerin gösterilmesinde USG ve MRV sıklıkta kullanılmıştır. Servikal MRV ile yapılan birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda IJV morfolojisi ve kollateral yapıları göstermede MRV'nin daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Literatürde intrakraniyal venöz yapıların USG ile değerlendirilmesi ve USG'de daha çok fonksiyonel anomalilerden bahsedilmesi nedeniyle MRV ile intrakraniyal venöz yapıların morfolojisine çok fazla değinilmediği için çalışmamızda kranial MRV'ye yer verilmiş ve intrakraniyal venlerin morfolojisi açısından hasta ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İntrakraniyal venlerin morfolojilerinin belirlenmesi açısından kranial MRV'nin iyi bir tetkik olduğunu fakat fonksiyonel olarak yol göstermediği için KSSVY tanısı konusunda pek yol gösterici bir tetkik olmadığını düşünmekteyiz.

Zambonin 65 hastaya yaptığı SV'de IJV'de tek veya çift taraflı stenoz oranının %91 (59/65) olarak belirtmiştir. IJV'de anormallikler 3 kategoride

sınıflandırılmıştır: Intraluminal yapısal anomali olarak web, flap, septa, membran, malforme valv; ekstraluminal olarak stenoz ve annulus; fonksiyonel olarak da reflü, çift yönlü akım, paradoks ve akım olmaması (8).

Dolic ve ark. (38) 150 MS (104 RR, 46 PMS) ve 63 sağlıklı kontrole DS ve MRV kullanarak yaptıkları çalışmada DS ile intra-ekstrakraniyal yapısal ve fonksiyonel venöz anormallikleri MS'lilerde sağlıklılardan istatistiksel olarak daha yüksek bulmuştur. Progresif MS grubunda ekstraluminal anomali istatistiksel olarak fazla iken intraluminal ve fonksiyonel anomali açısından progresif ve RRMS grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Progresif ve progresif olmayan MS'liler arasında MRV ile saptanan kollateral sayısı açısından fark saptanmamıştır.

Kollateral dolaşımın IJV'deki fonksiyonel ve intraluminal anomalinin yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (34).

Çalışmamız SV'de hastaların %72'de (18/25) sağ IJV'de, %76 (19/25)'inde sol IJV'de stenoz saptandı. Azigos vende stenoz görülme oranı %16 (4/25) idi. (IJV/azigos vende %50'nin üzerinde stenoz kayda değer kabul edilmiştir). Hastaların %60 da sağ IJV de, %48 inde sol IJV de ve %12 sında ise azigos vende %75 ve üzeri darlık izlendi. Azigos vende anomali olarak çalışmamızda membran, septum ve twist saptandı. Azigos vende anomali oranı %44 olarak bulundu. Literatürde azigos vende stenoz ve anomali oranı belirten bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda kollateral sayısı açısından bir ve üzeri kollateral saptadığımız hasta sayısı, sağ IJV için 11 (%44), sol IJV için 17 (%68) idi. Saptamış olduğumuz yüksek orandaki kolateral dolaşım varlığı, hastalarda saptadığımız reflünün bir göstergesi olabilir.

Selektif venografi sadece hasta gruba yapıldığı için bulunan anormalliklerin sağlıklı grupta ne oranda olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlılığı konusunda bir şey söylemek mümkün olmamıştır.

Literatür bilgileri KSSVY varlığı ve sıklığı konusunda çok farklı sonuçlar bildirmektedir. Bazı çalışmalarda MS hastalarının %90-100'de olduğu ve kontrol grubunda hiç olmadığı şeklinde bir bilgi olduğu gibi MS

hastalarının %56'sında varken kontrol grununda %23 olarak bildirildiği bir çalışma da vardır. Simka M ve ark. (33) tarafından 70 MS hastasına (49 RRMS, 5 PPMS ve 16 sekonder PMS) ekstrakranial DS yapıldığında venöz yetmezlik için tanımlanan 5 kriterden en az ikisini karşılayan 63 hasta ( %90) saptanması üzerine MS ve KSSVY arasında güçlü bir ilişki olduğu öne sürülmüş; KSSVY'ye neden olan genel patoloji olarak terse çevrilmiş valf üzerinde durulmuştur. Zivadinov ve ark.(25) tarafından 500 katılımcı ile yapılan transkraniyal ve ekstrakraniyal DS ile yapılan çalışmada KSSVY MS hastalarında oranı %56.4, sağlıklı kişilerde %22.4 olarak saptanmış ve KSSVY' nin varlığı hastalığın ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir.

Literatürlerde USG tekniği ile Zamboni'nin 5 hemodinamik kriteri baz alınarak 2 kriter ve üzerinde anormallik saptanan hastalar KSSVY pozitif kabul edilirken biz USG tekniği ile intrakranial ve ekstrakranial yapılarda reflü dışında anormallik saptayamadığımız için hem hasta hem sağlıklı kontrol grubunda USG'ye göre KSSVY kriterleri karşılanmazken MS grubunda selektif venografide IJV ve azigos vende anormallikler görülmesi, USG'nin yapan kişiye, cihaza çok bağımlı olması nedeniyle çalışmamızda selektif venografide saptanan anormallikler ile USG'de saptanan reflü kombine ederek 5 parametreden 2'sini karşılayan hastalar KSSVY pozitif kabul edilmiş ve hastalarda KSSVY görülme oranı %76 (19/25) olarak saptanmıştır.

**Tablo-14:** Literatürde MS-KSSVY sıklığı

Araştırmacı(kaynak)	MS hastası		Kontrol		Yöntem
	KSSVY	Total	KSSVY	Total	
Zamboni ve ark. 2009	65(%100)	65	0(%0)	235	DS,SV
Zivadinov ve ark. 2011	162(%56,1)	289	374(%22,7)	163	DS
Doepf ve ark. 2011	0(%0)	56	0(%0)	20	DS
Mayer ve ark. 2011	0(%0)	20	1(%5)	20	DS
Yamout ve ark. 2010	19(%45)	42	---	---	SV
Baracchini ve ark 2011	8(%16)	50	1(%2)	50	DS, SV
Al-omari ve ark 2010	21(%84)	25	0(%0)	25	DS
Simka ve ark 2010	64(%91)	70	---	---	DS
Bastianello ve ark 2011	610(%86)	710	---	---	DS
Çalışmamız 2012 *	19(%76)	25	---	---	.DS,SV

\*Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuna venografi yapılmadığı için KSSVY oranı belirlenemedi.

Bazı çalışmalarda hastalık şiddeti artıkça KSSVY'nin arttığı hatta MS alt tipleri arasında KSSVY tipi açısından önemli farklılıklar olduğu belirtilmiştir. KSSVY'nin MS alt tiplerinde dahi önemli farklılıklar olduğu tespit edildikten sonra Zamboni ve ark. venöz obstrüksiyonun lokalizasyonuna göre A, B, C ve D olmak üzere 4 venöz hemodinami alt tipi tanımlamışlar.

Tip A ve B daha çok RRMS de görülürken tip D nin daha çok PPMS grubunda görüldüğünü belirtmişlerdir (8). MS hastalarında KSSVY'de hemodinamik tiplerin klinik gidiş ve hastalık başlangıç semptomu ile korelasyonu değerlendirildiğinde optik nevitte en sık tip A ve B, beyin prankim ve/veya serebellar tutulum daha çok tip B, spinal kord tutulumlu olgularda tip D görülürken RRMS olgularında tip A ve B sık görülmekte, PPMS olgularında tip D sıklıkla görülmektedir (19).

Bizim çalışmamızda hastaların IJV de reflü varlığı ile hastalık süresi, EDSS, lezyon yerleşimi, atak sayısı, cinsiyet karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde reflü hastalık süresi, atak sayısı, cinsiyet değerlendirilmesi hiç yapılamamışken; lezyon yerleşimi benzeri olarak hastanın atak semptomu ile yapılan bir çalışmada hastanın semptomuna göre KSSVY hemodinamik tiplerin değiştiği belirtilmiştir. Fakat bizim çalışmamızda lezyon yerleşimi ile reflü ve stenoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bu bizim hasta grubumuzun sadece RRMS' lilerden oluşmasından ve hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülürdü. Hastaların IJV' de debi ve çaplarının hastalık süresi, EDSS, lezyon yerleşimi, atak sayısı, cinsiyet ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Literatürde çap ve debi değerlendirilmesi hiç yapılmadığı için hastalık şiddeti ile ilişkisi bilinmemektedir.

Anjiografide saptanan IJV/azigos vende stenoz, kollateral, azigos vende anormalli varlığı ile hastaların EDSS, hastalık yaşı, atak sayısı, lezyon yerleşimi, cinsiyet karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu sonuç, çalışmamızda sadece RRMS hastalarının olmasından ya da hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde atak sayısı ile venöz anomali ilişkisi hiç değerlendirilmemiştir. Bir çalışmada hastaların venöz anomalilerinin düzeltilmesi neticesinde hastaların ataksızlık oranlarının arttığı ve lezyon yüklerinde azalma olduğu iddia edilmesi üzerine hastalarımızda atak sayısı ile venöz anomali ilişkisini değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Zamboni ve ark.(45) tarafından hemodinamik tiplerin MS alt tiplerinde önemli farklılıklar gösterdiğini belirterek KSSVY hemodinamik parametreler oluşturmuş 4 tip hemodinamik parametre tanımlanmıştır. MS hastalarında KSSVY de hemodinamik tipler klinik gidiş ve hastalık başlangıç semptomu ile korelasyonu değerlendirildiğinde optik nörit de en sık patern A ve B, beyin prankim ve/veya serebellar tutulum daha çok tip B, spinal kord tutulumlu

olgularında tip D görülürken RRMS olgularında tip A ve B, SPMS de ise tip C'nin sık görüldüğü belirtilmiştir.

Zamboni'nin MS alt tiplerine göre selektif venografide stenozun Azigos ve IJV de görüldüğü yere göre yapılan KSSVY tipi belirlenmiştir. Bizim KSSVY pozitif saptadığımız MS hastalarını %8(n=2) inde tip A, %16(n=4) tip B, %52(n=13) tip C KSSVY bulundu. Bu Zamboni'nin MS alt tiplerinde KSSVY hemodinamik tiplerinin değişiklik gösterdiği hipotezi ile çalışmaktadır. Bu çelişkinin hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Sonuç olarak; Zambonin kriterleri kullanılarak yapılan USG'de hastalarda herhangi yapısal bir anormallik olmaksızın sadece IJV'de reflü saptanmasına rağmen SV'de stenoz ve anomali saptamış olmamız, USG'nin klinik deneyime çok bağımlı ve yapısal anomalileri göstermede zayıf olması nedeniyle başka bir tetkik ile kombine edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. USG'de reflü pozitif hastalara SV yapılarak KSSVY tanısı konulması uygun olabilir. Girişimsel olmaması nedeniyle USG tarama yöntemi olarak kullanılabilir.

USG ile yapılan değerlendirmede MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre fonksiyonel olarak IJV'de anormallik olduğu, yapısal olarak venografide ciddi patolojilerinin bulunduğu görülmüştür. Sağlıklı kontrol gruba SV yapılamadığı için bu yapısal anormalliklerin MS hastasına özgü bir patoloji mi yoksa herkeste olabilecek fizyolojik bir varyasyon olup olmadığını söylemek mümkün değildir. Buna karar vermek için incelemeleri ilerletmek MS ve KSSVY arasındaki ilişkiyi ve/veya bunun MS belirtileri üzerindeki etkilerini saptamak için daha çok sayıda hastada yapılacak geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Lassmann H, Brück W and Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-8.
2. Türk Börü U, Alp R, Sur H. and Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*, 2006;27:17-21.
3. Kabat EA, Glusman M and Knaub V. Immunochemical estimation of albumin and gamma globulin in normal and pathological cerebrospinal fluid. *Fed Proc* 1948;7:306.
4. Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, et al. Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. *Current Neuro vasc. Research* 2007;4: 252–8
5. Talbert DG. Raised venous pressure as a factor in multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2008;70:1112-17
6. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med.* 2006;99:589-93
7. Zamboni P, Lanzara S, Mascoli F, Caggiati A, Liboni A. Inflammation in venous disease. *Int Angiol* 2008;27:361-93
8. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392–99
9. Nicolaides AN, Morovic S, Menegatti E, Viselner G and Zamboni P. Screening for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) using ultrasound: recommendations for a protocol. *Funct Neurol* 2011;26:229-48
10. D'haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2011;10:657-66
11. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR and Eklof B. Chronic venous disease. *New England Journal of Medicine* 2006;355:488-98.
12. Alguire P and Mathes B. Chronic venous insufficiency and venous ulceration. *The Journal of General Internal Medicine* 2007;12:374-83
13. Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009 ;29:1867-78.
14. Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. *Int Angiol* 2010;29:158-75.
15. Khalil M, Langkammer C, Ropele S, et al. Increased brain iron levels by R2 relaxometry in relation to cognitive deficits in MS. *Mult Scler* 2011;17:173-80.



16. Worthington V, Killestein J, Eikelenboom MJ, et al. Normal CSF ferritin levels in MS suggest against etiologic role of chronic venous insufficiency. *Neurology* 2010;75:1617-22.
17. Hojnacki D, Zamboni P, Lopez-Soriano A, et al. Use of neck magnetic resonance venography, Doppler sonography and selective venography for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a pilot study in multiple sclerosis patients and healthy controls. *Int Angiol* 2010;29:127-39.
18. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. *Funct Neurol* 2009 ;24:133-8.
19. Bartolomei I, Salvi F, Galeotti R, et al. Hemodynamic patterns of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. Correlation with symptoms at onset and clinical course. *Int Angiol* 2010;29:183-8.
20. Bastianello S, Romani A, Viselner G, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: clinical correlates from a multicenter study. *BMC Neurol* 2011;11:132.
21. Al-Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Anjiol* 2010 ;29:115-20.
22. Yamout B, Herlopian A, Issa Z, et al. Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of MS. *Mult Scler* 2010;16: 1341– 8
23. Weinstock-Guttman B, Cutter G, Marr K, et al. Clinical correlates of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2012;12:26.
24. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;282:21-7.
25. Zivadinov R, Marr K, Cutter G, et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology* 2011;77:138-44
26. Doepp F, Paul F, Valdueza JM, et al. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68: 173–83
27. Sundstrom P, Wahlin A, Ambarki K, et al. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol* 2010; 68: 255–9.
28. Baracchini C, Perini P, Calabrese M, et al. No evidence of al.chronic cerebrospinal venous insufficiency in clinically isolated syndrome suggestive of MS. *Ann Neurol* 2011;69:90-9
29. Alikhani K, Kremenchutzky MC. Magnetic resonance venography findings of the veins in patients followed at the MS clinic in London, Ontario. *Mult Scler* 2010;16:778
30. Simka M, Ludyga T, Kazibudzki M, et al Correlation of localisation and severity of extracranial venous lesions with clinical status of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:1341-8

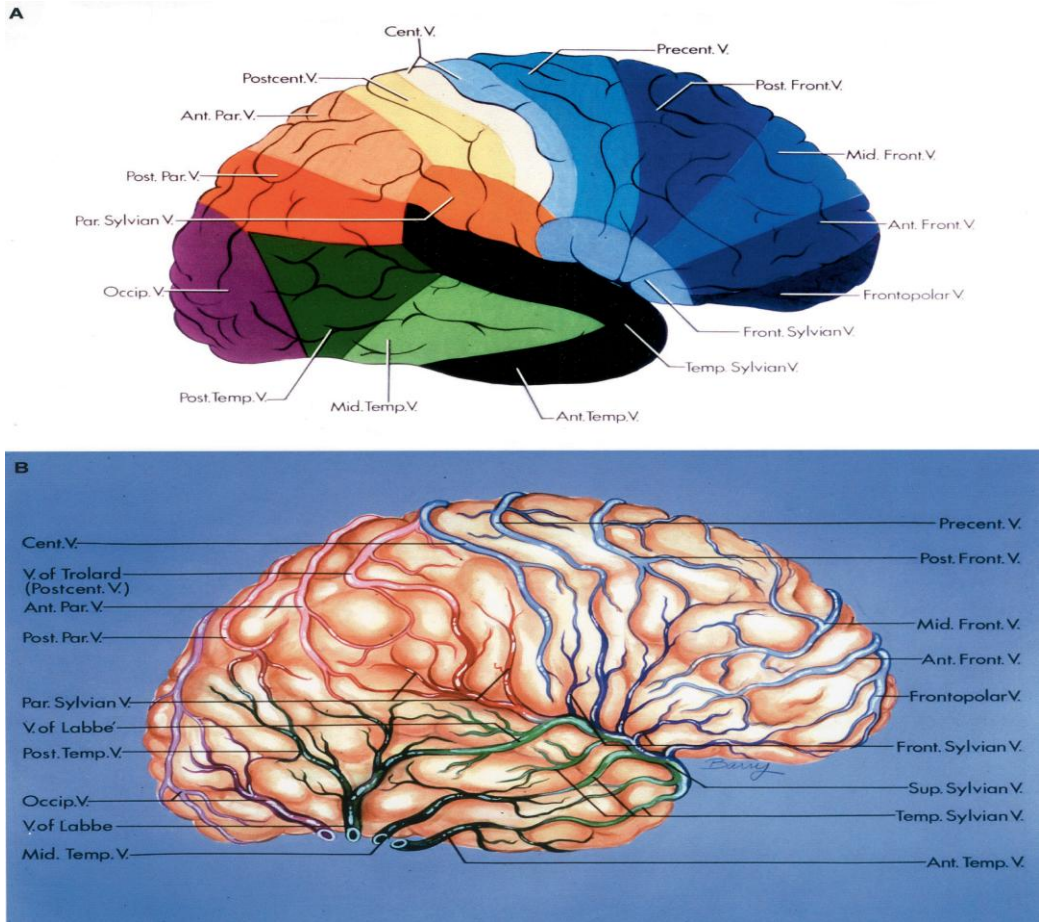
31. Ghezzi AG, Comi G, Federico A. Chronic cerebro-spinal venous insufficiency (CCSVI) and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2011;32:17–21
32. Khan O, Filippi M, Freedmann MS, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67:286–90.
33. Simka M, Kostecki J, Zaniewski M et al. Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010 29:109-14.
34. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009;50:1348–58.
35. Ludyga T, Kazibudzki M, Simka M, et al. Endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency: is the procedure safe? . *Phlebology* 2010;25: 286–95
36. Malagoni AM, Galeotti R, Menegatti E, et al. Is chronic fatigue the symptom of venous insufficiency associated with multiple sclerosis? A longitudinal pilot study *International Angiology* 2010;29:176-82.
37. Kolbel T, Lindh M, Akesson M, et al. Chronic iliac vein occlusion: midterm results of endovascular recanalization. *J Endovasc Ther.* 2009;16: 483–91
38. Neglen P, Darcey R, Olivier J, Raju S. Bilateral stenting at the ilio caval confluence. *J Vasc Surg.* 2010;51:1457–66
39. Rizvi AZ, Kaira M, Bjarnason H, et al. Benign superior vena cava syndrome: stenting is now the first line of treatment. *J Vasc Surg.* 2008;47:372–80
40. Kostecki J, Zaniewski M, Ziaja K, et al. An endovascular treatment of Chronic Cerebro-Spinal Venous Insufficiency in multiple sclerosis patients - 6 month follow-up results. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32:557-62.
41. Simka M, Ludyga T, Kazibudzki M, et al. Safety and complications to endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis patients. *Phlebology* 2010;25:286-95.
42. Mandato KD, Hegener PF, Siskin GP, et al. Safety of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a report of 240 patients with multiple sclerosis. *J Vasc Interv Radiol* 2012 ;23:55-9.
43. Dolic K, Marr K, Valnarov V, et al. Sensitivity and specificity for screening of chronic cerebrospinal venous insufficiency using a multimodal non-invasive imaging approach in patients with multiple sclerosis. *Funct Neurol.* 2011;26:205-14
44. Doepp F, Würfel JT, Pfueller CF, et al. Venous drainage in multiple sclerosis: a combined MRI and ultrasound study. *Neurology.* 2011;77:1745-51.
45. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;282:21–7.

46. Zaniewski M, Kostecki J, Kuczmik W, et al. Neck duplex Doppler ultrasound evaluation for assessing chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis patients. *Phlebology* 2012;22.
47. Nicolaidis AN, Morovic S, Menegatti E, Viselner G, Zamboni P. Screening for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) using ultrasound: recommendations for a protocol. *Funct Neurol.* 2011;26:229-48.
48. Rhoton AL, JR, MD, Rhoton Cranial Anatomy And Surgical Approaches. In Albert L. Rhoton, Jr., MD (ed). *The Cerebral Vein.* Florida: 2002;176–181.

## EKLER

### Ek-1 Serebrospinal venöz anatomi

Yüzeyel drenaj: Beynin yüzeyel drenajını sağladığı iyi bilinen iki damar vardır. Bunlar; sylvian fissürden laterale doğru transvers sinüse drenaj sağlayan Labbe veninin yüzeyel veni ile sylvian fissürden yukarı superior sagittal sinüse drenajı sağlayan Trolard veninin superior yüzeyel venidir. Superior serebral venler doğrudan superior sagittal sinüse dökülür. Yüzeyel orta serebral ven ise sylvian fissürden kavernöz sinüse drenajı sağlar (9).



Şekil-9: Beynin yüzeyel venlerinin drenajı (48)

Derin supratentorial drenaj: Supratentoriyal mesafenin derin venöz drenajı başlıca internal serebral ven ve Galen veni aracılığıyla sağlanır. Medüller venler yüzeysel beyaz cevherden aşağı doğru yayılarak subependimal ve talamosstriat venlere boşalır. Koroidal, kaudat, terminal, lateral, atrial ve ventriküler venler; medial subependimal septal ven ile lateral subependimal talamosstriat vene drene olurlar. Septal ven lateral ventrikülün anteromedial kesiminin çevresinden dolaştıktan sonra foramen Monro'nun arkasından geçerek 'gerçek venöz açılı' da internal serebral vene drene olur. Böylece internal serebral venler genellikle foramen Monro'lar düzeyinde başlar ve üçüncü ventrikül çatısının (velum interpozitum) her iki yanında seyrederek. Internal serebral venler birleşerek Galen venini oluşturur. Galen veni, sinüs rektusa boşalır (9).

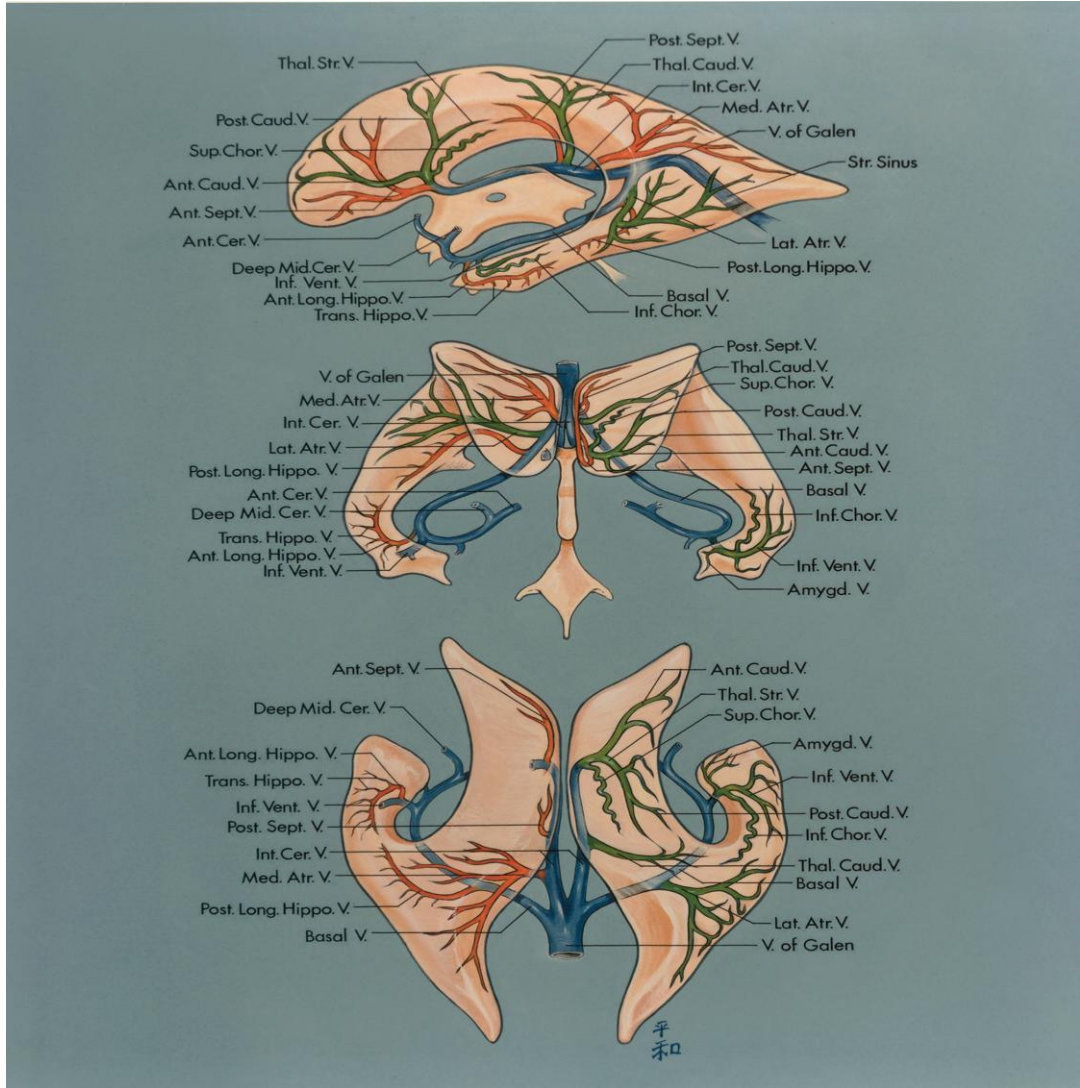
Derin infratentoriyal drenaj: Superior vermisin, posterior perikallosal, mezensefalik ve internal oksipital venler tentoriyal hiatus düzeyinde Galen venine dökülür. İnsular lateral mezensefalik venler ve supratentoriyal mesafede derin orta serebral ve anterior serebral venlerin drene olduğu Rosenthal'in bazal veni de Galen venine dökülür. Galen veni ve inferior sagittal sinüs, sinüs rektusa drene olur. Sinüs rektus da torkular herofiliye boşalır. Torkular, venöz sistemin ortak boşalma noktasıdır; superior sagittal sinüs de buraya dökülür. Torkulardan sonra kan, transvers sinüse akar. Transvers sinüs; superior petrozal sinüs, diploik venler ve lateral serebellar venlerden gelen kanı toplar. Tentorium yaprakları arasında laterale ilerleyen transvers sinüs, oksipital sinüsü de drene eden sigmoid sinüs olarak devam eder. Sigmoid sinüs, internal jugular ven olarak sonlanır. Inferior vermisin venler ve superior hemisferik venler, sinüs rektusa drene olur. Transvers sinüs, inferior ve superior hemisferik venöz sistemden kan alır. Derin orta serebral ven sylvian fissürün derinlerinde ilerler; aynı adlı arteri ile birlikte seyreden anterior serebral ven ile birleşerek Rosenthal'in bazal venini oluşturur. Rosenthal'in bazal veni beyin sapının önünde anterior pontomezensefalik ven, lateral mezensefalik venler ve dördüncü ventrikülün arkasında superior vermisin hemen önünde yer alan presantral serebellar venden kan alır.

Anterior venöz drenaj başlıca kavernöz sinüse doğrudur. Bu venöz kanallar superior ve inferior oftalmik venler, sfenoparyetal sinüs ve yüzeysel orta serebral venden kan alır. Kavernöz sinüsün üç bağlantısı vardır:

1) Karşı kavernöz sinüse interkavernöz sinüs adı verilen yaygın damarsal ağ ile

2) Arkada superior petrozal sinüs aracılığı ile transvers sinüsün sigmoid sinüse dökülmeden hemen önceki kesimi ile

3) Aşağıda daha sonra doğrudan jugular bulbusa açılan inferior petrozal sinüsler ile bağlantılıdır. Inferior petrozal sinüsler aynı zamanda internal akustik kanal venöz sistemine drene olur (9).



**Şekil-10:** Derin supratentorial venlerin drenajı (48)

Kortikal bölgelerin yüzeysel venleri ve bunların sinüsleri şunlardır:

1. Superior (yüzeysel) serebral venler
2. Superior sagittal sinüs(SSS)
3. Yüzeysel orta serebral ven (sylvius)
4. Kavernöz sinüs(CS)
5. İnférieur petrozal sinüs (IPS)

Santral ve nükleer bölgelerin derin venleri ve bunların sinüsleri şunlardır:

1. Septumun anterior veni
2. Superior talamostriat ven(Talo-striatal)
3. Venöz açığı
4. İnternal serebral ven(ICV)
5. Büyük serebral ven (Galen veni)
6. İnférieur sagittal sinüs(ICV)
7. Bazal ven (Rosenthal:RV)
8. Sinüs rektus(straight sinus, SS)
9. Transvers sinüs(TS)
10. Sigmoid sinüs
11. İnternal juguler ven (IJV)

Venöz kan, serebral venlerden ve dural sinüslerden toplandıktan sonra İJV ile brakiosefalik venlerde sonlanır. Her iki tarafta İJV ile V. subclavia birleşerek sağ ve sol V.brakiocephalica'yı oluşturur. Her iki V. brakiosefalika da birleşerek vena cava superioru yapar. Medulla spinalisin venöz drenajını Vv. spinalis interna ve eksterna tarafından sağlanır. Vv. spinalis interna santral kanalın iki tarafında uzanır. Eksterna ise omuriliğin dış yüzünde bulunur. Bu venler birbirleriyle anostomoz yaparak omuriliği saran bir ven ağı oluşturur. Bu venler, epidural aralıktaki pleksus venosus vertebralis internus ve vertebral kanalın dışındaki pleksus venosus vertebralis eksternus aracılığı ile vv. vertebrales, vv. interkostales, vv. lumbales, vv. Sakrales'lere dökülür, vertebral venler lumbar ve azigos-hemiazigos venler ile brakiosefalik vene drene olurlar (9).

## Ek-2 Gradeleme

IJV: morfolojik görünüm ve stenoz oranları ile birlikte kolleteral dolaşımı göz önüne alınmıştır

### Morfolojik ve stenoz

Grade 0: Düzgün ya da predilate IJV + orijin düzeyi <%50 stenoz

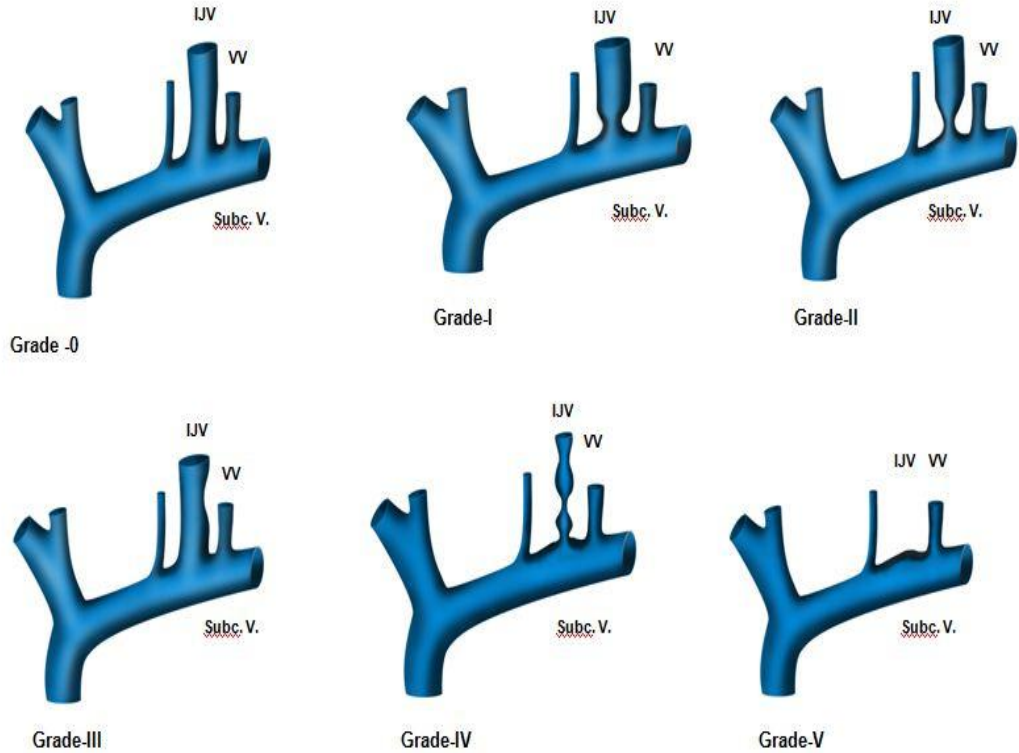
Grade I: Düzgün ya da predilate IJV + orijin düzeyi %50-75 stenoz

Grade II: Düzgün ya da predilate IJV + orijin düzeyi >%75 (kalem ucu) stenoz

Grade III: Düzgün IJV + orijin dışında stenoz (membran, septum, SKM bası)

Grade IV: Düzensiz ve ince IJV + multi segmenter stenozlar

Grade V: IJV izlenmiyor

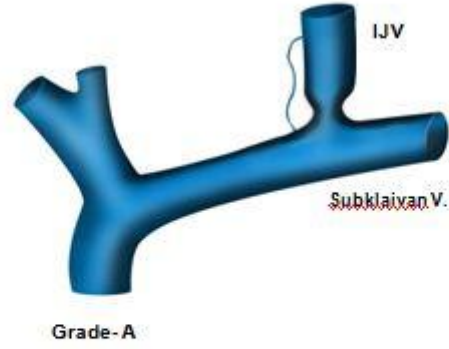


**Şekil-11:** İnternal jugular venin stenoz oranlarının şematik gösterilmesi VV: vertebral ven, subklavian ven

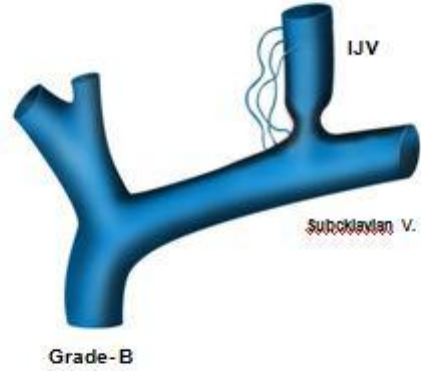


## Kolleteral dolaşım

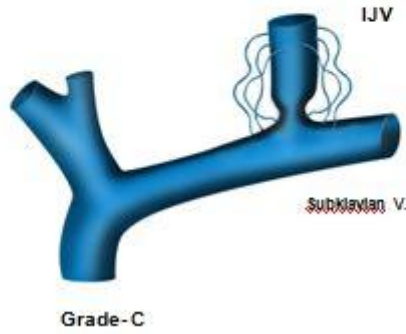
A: Hafif (1-2 adet kolleteral venöz yapı)



B: Orta (3 ve daha çok kolleteral venöz yapı)



C: Şiddetli (çok sayıda, düzensiz ve "saç örgüsü" benzeri kolleteraller)



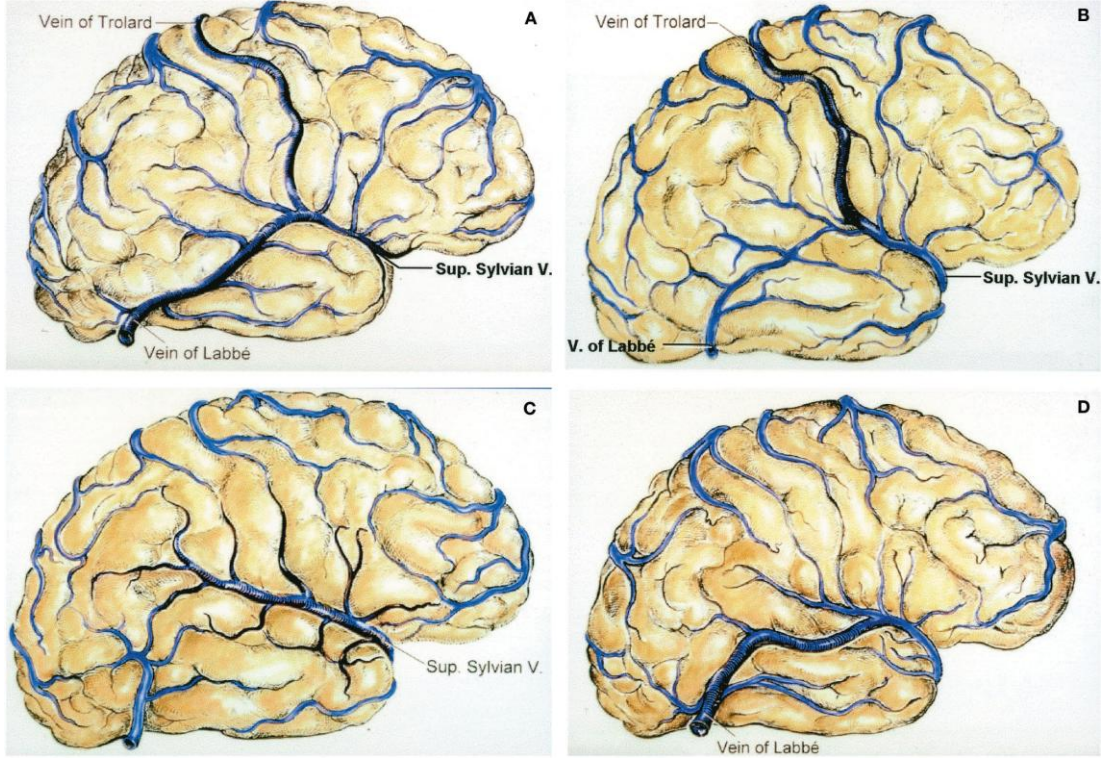
## Şekil-12: IJV kollateral dolaşım şematik gösterilmesi

Azigos ven morfolojik görünümü (anomali) ve stenoz oranları

Grade 0	Stenoz yok
Grade I	Stenoz <%25
Grade II	Stenoz %25-50
Grade III	Stenoz %50-75
Grade IV	Stenoz >%75

Morfolojik görünüm (anomali)

Membran, septum, twisting, anulus



**Şekil-13:** Süperfiyal anostomotik venlerin sınıflaması: Tip 1(A) her üç anostomotik ven var fakat labbe ve trolard venler dominant, tip 2(B) her üç anostomotik ven var fakat trolard ve süperfişyal silviyan ven dominant, tip 3 (C) süperfişyal silviyan ven dominant, tip 4 (D) süperfişyal silviyan ve labbe veni dominant (48)

## **Ek-3: EDSS Skalası**

### **Fonksiyonel Sistemler**

#### **Piramidal Fonksiyonlar**

**0.** Normal

**1.** Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

**2.** Minimal özürlülük

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

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

**5.** Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.

**6.** Kuadripleji

**V.** Bilinmeyen

#### **Serebellar Fonksiyonlar**

**0.** Normal

**1.** Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

**2.** Hafif ataksi

**3.** Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi

**4.** Ağır ataksi, tüm ekstremiteler

**5.** Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

**V.** Bilinmeyen

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

#### **Beyin Sapı Fonksiyonları**

**0.** Normal

**1.** Yalnızca bulgular

**2.** Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler

**3.** Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük

**4.** Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük

**5.** Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

**V.** Bilinmeyen

#### **Duysal Fonksiyonlar**

## 0. Normal

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

## V. Bilinmeyen

### **Barsak ve Mesane Fonksiyonları**

#### 0. Normal

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

## V. Bilinmeyen

### **Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar**

#### 0. Normal

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

V. Bilinmeyen

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

### **Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar**

0. Normal

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

V. Bilinmeyen

### **Diger Fonksiyonlar**

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diger nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)

V. Bilinmeyen

### **Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi**

- **0:** Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)
- **0.5:** Özürlülük yok, bir FS'de minimal bulgu (örn. 1. derece – serebral 1.derece hariç)
- **1.0:** Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (1. dereceden fazla –

serebral 1.derece hariç)

- **2.0:** Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).
- **2.5:** iki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1).
- **3.0:** Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulatuvar hasta.
- **3.5:** Tam ambulatuvar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya bes FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)
- **4.0:** Yardımsız tam ambulatuvar hasta, bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.
- **4.5:** Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuvar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- **5.0:** Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel kosul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS'de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- **5.5:** Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek basına 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- **6.0:** Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk

kombinasyonları)

- **6.5:** Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek ( koltuk değneği, baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- **7.0:** Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
- **7.5:** Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. derece bozukluk içeren birden fazla FS)
- **8.0:** Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- **8,5:** Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- **9.0:** Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)
- **9.5:** Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)
- **10.0:** MS'e bağlı ölüm

## TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımı zarar vermeden faydalı olmak için önümde daha aşmam gereken engellerin olduğunun farkında olarak;

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı başta Prof. Dr. Ömer Faruk Turan, Doç. Dr. Bahattin HAKYEMEZ, Doç. Dr. Naile Bolca Topal ve Yrd. Doç Dr. Özlem Taşkapılıoğlu olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesine katkıda bulunan tüm hocalarıma teşekkür ederim. Tez çalışmamda destek veren Dr Ayçin Yıldız'a, gradeleme de kullanılan çizimler için Ahmet Sertaç Turan'a, birlikte çalıştığımız sürece her zaman desteğini hissettiğim ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli meslektaşım ve sevgili arkadaşım Dr. Aslı Bahar Turan'a, eş kıdemlim olduğum için şanslı olduğumu düşündüğüm Dr. Deniz Kamacı' ya teşekkür ederim. Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; klinik-poliklinikte mesleğimi icra etmemde yardımcı olan Nöroloji çalışanlarına özellikle Sefer Sert'e yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık stresimi yansıttığım ve bu süreci benle yaşayan canım kardeşime, tüm eğitimim ve hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme ve bu günleri göremeyen BABAMA çok teşekkür ederim.

Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na çalışmamızda hastalara yapılan tetkikler için gerekli olan mali desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Emine KAYGILI



## ÖZGEÇMİŞ

01.03.1983'de Tarsus' da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Çukurova İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Tarsus Cengiz Topel Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında bir yıl Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim gördükten sonra Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne yatay geçiş yaptım. 2007 yılında Uludağ Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.